



Brygatynib (Alunbrig[®]) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Takeda Pharma
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Takeda Pharma.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	9
2.2 Etiologia i patogenezę	9
2.3 Rozpoznawanie.....	10
2.4 Obraz kliniczny.....	12
2.4.1 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	12
2.4.2 Przerzuty w niedrobnokomórkowym raku płuca	14
2.5 Epidemiologia	14
2.6 Obciążenie chorobą	16
2.6.1 Społeczne obciążenie chorobą	16
2.6.2 Ekonomiczne obciążenie chorobą	17
2.7 Aktualne postępowanie medyczne	17
2.7.1 Chemioterapia.....	19
2.7.2 Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane)	19
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
2.9 Wybór populacji docelowej.....	24
3 Interwencja	26
3.1 Charakterystyka interwencji	26
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	26
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	27
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	27
3.1.4 Mechanizm działania	27
3.1.5 Przeciwwskazania.....	28
3.1.6 Przedawkowanie	28
3.1.7 Działania niepożądane	28
3.1.8 Kompetencje personelu.....	31
3.2 Status refundacyjny w Polsce	31
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla brygatynibu (Alunbrig®).....	31
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla brygatynibu (Alunbrig®)	32
3.5 Rekomendacje refundacyjne	33
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	33
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	40
4 Technologie opcjonalne.....	42
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania.....	42

4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	43
4.3	Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych	53
4.3.1	Chemioterapia jednolekowa	53
4.3.2	Alektynib.....	75
4.3.3	Cerytynib.....	79
5	Efekty zdrowotne.....	82
6	Rodzaj i jakość dowodów	84
7	Podsumowanie	85
	Aneks 1 Projekt programu lekowego.....	86
	Spis tabel	89
	Bibliografia	90

Wykaz skrótów i akronimów

ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ECOG	Wschodnioeuropejska Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FISH	fluoroscencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
HAS	Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
IHC	metoda immunohistochemiczna (ang. <i>immunohistochemistry</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
n. d.	nie dotyczy
NCCN	Krajowa Sieć Onkologiczna (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI	Narodowy Instytut Nowotworów (ang. <i>National Cancer Institute</i>)
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RCTH	chemioradioterapia
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
SIGN	Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane (ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. <i>Tumor Node Metastasis</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych brygatynibu (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu kryzotynibem.

Problem zdrowotny

Rak płuca jest heterogenną chorobą, która dzieli się na 2 główne typy: drobnokomórkowy rak płuca (ang. *small cell lung cancer*, DRP; ok. 10% - 15% raków płuca) i niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP; ok. 80% - 85% raków płuca). NDRP jest dalej podzielony na 3 główne podtypy (istnieje kilka innych podtypów, które występują rzadziej):

- gruczolakorakowy (ang. *adenocarcinoma*; najczęstszy typ, odpowiada za 40% raków płuca);
- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*; 25% - 30% raków płuca);
- wielkomórkowy (ang. *large cell carcinoma*; 10% - 15% raków płuca).

Na przestrzeni ostatnich lat nastąpił postęp w zrozumieniu biologii molekularnej nowotworów, co doprowadziło do zidentyfikowania wielu szlaków molekularnych odpowiedzialnych za rozwój NDRP. Największą rolę wśród czynników wpływających na nadmierną proliferację komórek nowotworowych w NDRP odgrywa wywołana mutacją wysoka aktywność onkogenów, takich jak m.in. obserwowana u 3-5% chorych rearanżacja w genie ALK. Gen ALK typu dzikiego (lub nierearanżowanego) koduje receptorową kinazę tyrozynową, która, jak się uważa, odgrywa rolę w rozwoju układu nerwowego. Po połączeniu z pewnymi białkami, ALK staje się aktywny, a wraz z nim szlaki wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnału, które odgrywają główną rolę w proliferacji, rozwoju i przeżyciu komórki. W związku z tym nowotwory ALK+ NDRP zależą od ALK pod względem wzrostu i przeżycia oraz wykazują wrażliwość na inhibitory ALK. Fuzje ALK można zidentyfikować zarówno w przebiegu NDRP o histologii płaskonabłonkowej, jak i gruczolakowej (gruczolakoraki), jednakże mutacje ALK polegające na rearanżacji w genie fuzyjnym EML4-ALK odnotowywane są głównie w przypadku guzów o utkaniu gruczolakowym.

Najczęściej występujące przerzuty w niedrobnokomórkowym raku płuca, w tym również po zastosowaniu kryzotynibu, to przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego.

Epidemiologia

Rak płuca jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie, około 1,8-2 miliony nowych przypadków diagnozowanych jest każdego roku. Przeżycie w raku płuca jest skrajnie niskie, tylko około 12% - 13% pacjentów żyje 5 lat od zdiagnozowania choroby. Na całym świecie, szacuje się, że każdego roku 1,7 miliona ludzi umiera z powodu raka płuca lub oskrzeli. Rak płuca i oskrzeli mają tę samą śmiertelność co nowotwory piersi, prostaty i jelita grubego łącznie.

W Polsce, rak płuca stanowi przyczynę 29,2% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 16,7% u kobiet (w 2015 r.). Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2015 roku wynosiły u mężczyzn 49,96 na 100 000, natomiast u kobiet - 17,85 na 100 000.

Rearanżacja ALK stanowi ok. 5% spośród wszystkich niedrobnokomórkowych raków płuca o utkaniu gruczolakoraka.

Metody leczenia

Pacjenci z ALK+ NDRP zwykle mają progresję w ciągu 1 roku od terapii pierwszej linii kryzotynibem, częściowo z powodu oporności na leczenie. W przypadku dalszych linii leczenia aktualne wytyczne kliniczne jednoznacznie rekomendują zastosowanie innych terapii celowanych ALK, w tym brygatynibu.

Sytuacja refundacyjna

Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna terapia celowana dla pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ALK po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem). Ocenę przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przeszły niedawno pozytywnie dwie starsze niż brygatynib terapie celowane, tj. cerytynib i alektynib. Na chwilę obecną w leczeniu analizowanej grupy pacjentów refundowane są wyłącznie schematy chemioterapii jednolekowej - zgodnie z wytycznymi klinicznymi i opiniami eksperckimi w leczeniu drugiej i kolejnej linii ALK+ NDRP może być to pemetreksed, docetaksel, winorelbina, gemcytabina lub paklitaksel (refundowane w ramach katalogu C listy refundacyjnej).

Niezaspokojona potrzeba medyczna

Po progresji w trakcie stosowania kryzotynibu pacjenci mają bardzo krótkie przeżycie, które mogłoby zostać wydłużone poprzez zastosowanie terapii celowanej brygatynibem zamiast standardowej chemioterapii. Przerzuty do mózgu są częstą i wyniszczającą cechą progresji u pacjentów z ALK+ NDRP, co dodatkowo obniża jakość życia i wiąże się z rocznym wskaźnikiem przeżywalności wynoszącym tylko 25%. Pacjenci z ALK+ NDRP doświadczają niemal 20% redukcji ogólnej jakości życia z powodu wyniszczającej i progresywnej natury schorzenia. Co więcej, pacjenci z ALK+ NDRP zwykle doświadczają progresji w ciągu roku od terapii pierwszej linii przy użyciu kryzotynibu, częściowo z powodu nabytej oporności na leczenie. Z tego względu istotne jest zapewnienie tym pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej do zastosowania po kryzotynibie, która nie tylko wpłynie na przeżycie całkowite i ograniczy progresję choroby, w tym występowanie przerzutów, ale także wpłynie pozytywnie na jakość życia pacjentów i poprawi ich stan funkcjonalny.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu kryzotynibem;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi brygatynib (Alunbrig®);
- (C) komparatory, do których należą:
 - refundowane schematy chemioterapii jednolekowej;
 - preparaty celowane zarejestrowane w analizowanym wskazaniu (wyłącznie na użytek analizy klinicznej):
 - alektynib;
 - cerytynib.
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (całkowita, częściowa, stabilna choroba) - oceniane ogólnie oraz w odniesieniu do przerzutów do OUN;
 - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
 - przeżycie całkowite (OS);
 - czas odpowiedzi;
 - wyniki końcowe dotyczące objawów (kwestionariusz EORTC QLQ-C30).
 - zdarzenia niepożądane w tym szczególnie:
 - zdarzenia niepożądane ogółem;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;

- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.
- (S) typ badań, tj.:
 - w zakresie badań pierwotnych:
 - badania kontrolowane;
 - prospektywne badania jednoramienne;
 - w zakresie opracowań wtórnych:
 - przeglądy systematyczne;
 - w zakresie opracowań dot. efektywności praktycznej:
 - wszelkie doniesienia opublikowane w postaci pełnego tekstu odnoszące się do skuteczności w warunkach realnej praktyki.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych brygatynibu (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją genu ALK.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania brygatynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak płuca jest heterogenną chorobą, która dzieli się na 2 główne typy: drobnokomórkowy rak płuca (ang. *small cell lung cancer*, DRP; ok. 10% - 15% przypadków) i niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP; ok. 80% - 85% przypadków). [ACS 2018] NDRP jest dalej podzielony na 3 główne podtypy (istnieje kilka innych podtypów, które występują rzadziej)[ACS 2018, NCI 2017]:

- gruczolakorakowy (ang. *adenocarcinoma*; najczęstszy typ, odpowiada za 40% NDRP);
- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*; 25% - 30% NDRP);
- wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*; 10% - 15% NDRP).

2.2 Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca jest narażenie na substancje zawarte w dymie tytoniowym. [Szczeklik 2016]

Inne czynniki mające znaczenie w etiologii raka płuca:

- predyspozycje genetyczne;
- narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące i niektóre substancje czynne.

Część z ww. czynników może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym. [Szczeklik 2016]

Należy jednak podkreślić, że guzy przejawiające rearanżację ALK występują zwykle wśród niepalących (lub z krótką historią palenia) [Krzakowski 2013, Koivunen 2008, Wong 2009, Rodig 2009, Takahashi 2010, Sakairi 2010, Zhang 2012, Zhang 2010] i relatywnie młodszych (od osób z rakiem płuca bez rearanżacji w genie ALK). [Krzakowski 2013, Rodig 2009, Wong 2009, Zhang 2010, Sakairi 2010]

Niedrobnokomórkowy rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych, gdzie rozwija się pod wpływem aktywacji czynników genetycznych (onkogenów), inaktywacji genów supresorowych lub na skutek długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. [Szczeklik 2016, Krzakowski 2013]

Na przestrzeni ostatnich lat nastąpił postęp w zrozumieniu biologii molekularnej nowotworów, co doprowadziło do zidentyfikowania wielu szlaków molekularnych odpowiedzialnych za rozwój NDRP. Największą rolę wśród czynników wpływających na nadmierną proliferację komórek nowotworowych w NDRP odgrywa wywołana mutacją wysoka aktywność onkogenów, takich jak K-ras (ang. *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*; ok. 20%), EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*, ok. 15%), HER2 (ang. *human epidermal receptor*, ok. 2%), a także obserwowana u 3-5% chorych z rearanżacją w genie ALK. [Cheng 2010, Horn 2009, Pao 2011, Gainor 2013, Koivunen 2008, Wong 2009] Wystąpienie rearanżacji ALK wyklucza się wzajemnie z mutacjami w genach K-

ras i EGFR. [Shaw 2011] Na całym świecie, częstość występowania ALK+ NDRP szacuje się na 40 000 przypadków rocznie. [Chirieac 2012]

Gen ALK typu dzikiego (lub nierearanżowanego) koduje receptorową kinazę tyrozynową, która, jak się uważa, odgrywa rolę w rozwoju układu nerwowego. Po połączeniu z pewnymi białkami, ALK staje się aktywny, a wraz z nim szlaki wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnału, które odgrywają główną rolę w proliferacji, rozwoju i przeżyciu komórki. W związku z tym nowotwory ALK+ NDRP zależą od ALK pod względem wzrostu i przeżycia oraz wykazują wrażliwość na inhibitory ALK. [Shaw 2013 a]

Zidentyfikowano ponad 20 partnerów fuzyjnych ALK w NDRP. Dominującym partnerem fuzyjnym jest EML4 (ang. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*), który generuje białko fuzyjne EML4-ALK zawierające domenę kinazy białkowej ALK połączoną z N-końcowym komponentem EML4. [Chirieac 2012, Shaw 2013 a, Soda 2007]

Fuzje ALK można zidentyfikować zarówno w przebiegu NDRP o histologii płaskonabłonkowej, jak i gruczołowej (gruczołakoraki), jednakże mutacje ALK polegające na rearanżacji w genie fuzyjnym EML4-ALK odnotowywane są głównie w przypadku guzów o utkaniu gruczołowym. [Krzakowski 2013, Boland 2009, Martelli 2009, Rodig 2009, Takeuchi 2009, Takahashi 2010, Wong 2009, Yoshida 2011, Zhang 2012]

2.3 Rozpoznawanie

Podstawą rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca jest badanie histologiczne (preferowane) lub cytologiczne materiału uzyskanego z guza. Materiał do badania patomorfologicznego uzyskiwany jest zwykle w czasie fiberoskopii. W przypadku zmian o obwodowej lokalizacji, rozpoznanie ustala się najczęściej na podstawie oceny materiału uzyskanego drogą biopsji przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela. Obecnie należy dążyć do wykonywania badania histologicznego (np. w przypadku biopsji przez ścianę klatki piersiowej - użycia grubej igły), ponieważ dokładne rozpoznanie typu histologicznego ukierunkowuje dalszą diagnostykę molekularną i u części chorych (niekwalifikujących się do resekcji mięszu płucnego) umożliwia wybór metody systemowego leczenia. [Krzakowski 2013]

Na podstawie przeprowadzonych badań określa się zasięg anatomiczny nowotworu. Rak płuca jest klasyfikowany zgodnie z klasyfikacją TNM, w której guzy są klasyfikowane na podstawie: rozmiaru/charakterystyki guza pierwotnego (T), zasięgu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (N) oraz obecności lub braku odległych przerzutów (M).

Obecnie obowiązuje 8. edycja klasyfikacji, opracowana w 2016 r. i uchwalona w 2017 r. [Goldstraw 2018] Klasyfikację TNM oraz stopnie zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca przedstawiono w Tab. 1. i Tab. 2. [Klasyfikacja TNM]

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku płuca.

Cecha	Charakterystyka
Cecha T	
Tx	Obecność guza udowodniona na podstawie obecnych komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii.
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego.
Tis	Rak przedinwazyjny (in situ).
T1	Guz o wymiarze ≤ 3 cm, otoczony przez tkankę płucną lub opłucną, bez widocznych w bronchoskopii cech naciekania bardziej proksymalnie do oskrzela płatowego.
T1(mi)	Rak gruczolowy minimalnie inwazyjny.
T1a	Guz o wymiarze ≤ 1 cm.
T1b	Guz o wymiarze $> 1-2$ cm.
T1c	Guz o wymiarze $> 2-3$ cm.
T2	Guz o wymiarze > 3 cm, ale ≤ 5 cm lub o jednej z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej, • naciekanie opłucnej płuca, towarzysząca niedodma lub obturacyjne zapalenie płuca.
T2a	Guz o wymiarze $> 3-4$ cm.
T2b	Guz o największym wymiarze $> 4-5$ cm.
T3	Guz > 5 cm, ale ≤ 7 cm lub naciekający bezpośrednio jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, opłucną ścienną, nerw przeponowy lub osierdzie ścienne, lub guz z guzami satelitarnymi w obrębie tego samego płata.
T4	Guz > 7 cm lub każdej wielkości naciekający jedno miejsce z wymienionych: śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, trzon kręgowy, przeponę, lub zmiany satelitarne po tej samej stronie, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne.
Cecha N	
Nx	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych.
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych lub wnekowych po stronie guza pierwotnego lub ich bezpośrednie naciekanie.
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego lub do węzłów pod ostrogą główną.
N3	<ul style="list-style-type: none"> • przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej niż guz, • przerzuty do węzłów nadobojczykowych.
Cecha M	
Mx	Brak możliwości oceny obecności przerzutów odległych.
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych.
M1	Obecność przerzutów odległych.
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płacie, rozsiew guzkowy lub wysięk w opłucnej lub osierdziu.
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu do jednego odległego narządu.

M1c	Obecność przerzutów do jednego lub kilku odległych narządów.
-----	--

Tab. 2. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją TNM.

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Rak utajony	Tx	N0	M0
Stopień 0	Tx	N0	M0
Stopień IA	T1	N0	M0
Stopień IA1	T1mi, T1a	N0	M0
Stopień IA2	T1b	N0	M0
Stopień IA3	T1c	N0	M0
Stopień IB	T2a	N0	M0
Stopień IIA	T2b	N0	M0
Stopień IIB	T1a-c, T2a,b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stopień IIIA	T1a-c, T2a,b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0,N1	M0
Stopień IIIB	T1a-c, T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Stopień IIIC	T3, T4	N3	M0
Stopień IV	Każde T	Każde N	M1
Stopień IVA	Każde T	Każde N	M1a,b
Stopień IVB	Każde T	Każde N	M1c

2.4 Obraz kliniczny

2.4.1 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

We wczesnej fazie rak płuca przebiega najczęściej bezobjawowo. W trakcie rozwoju tej choroby u większości chorych pojawiają się takie objawy podmiotowe, jak: pogarszający się kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, czy nawracające zapalenie płuc. Utrata masy ciała i osłabienie odnotowywane są w późniejszej fazie choroby. [Szczeklik 2016]

Wszystkie wymienione powyżej objawy nie są jednak charakterystyczne dla nowotworu płuca. Około 70% pacjentów z NDRP ma zaawansowaną chorobę (stopień IIIB/stopień IV wg TNM) w momencie rozpoznania.[Besse 2014] Szacowany 5-letni wskaźnik przeżycia pacjentów w stadium IIIB i stadium IIIC wynosi odpowiednio 26% i 13%. Szacowany 5-letni wskaźnik przeżycia pacjentów w stadium IVA i stadium IVB wynosi odpowiednio 10% i 0. [NCI 2018]

Miejsca odległych przerzutów w NDRP w stopniu IV często obejmują mózg, kość i wątrobę. [Riihimäki 2014, Chirieac 2012] W chwili rozpoznania pacjenci mogą również doświadczać

defektu neurologicznego lub zmiany osobowości z powodu przerzutów do mózgu lub bólu z powodu przerzutów do kości. [NCI 2017]

Pacjenci z ALK+ NDRP mają wyraźne cechy demograficzne i kliniczne. Jedną z najważniejszych cech pacjentów jest brak historii palenia. Wśród pacjentów z ALK+ NDRP, >90% nigdy nie paliło papierosów lub pała ≤10 paczek rocznie. Inne ważne cechy związane z ALK+ NDRP obejmują [Chirieac 2012, Shaw 2013 a]:

- młodszy wiek w chwili rozpoznania niż w przypadku innych typów NDRP (mediana wieku: 52 lata);
- przeważająca histologia gruczolakoraka;
- brak innych onkogennych czynników stymulujących (np. receptor nabłonkowego czynnika wzrostu - EGFR, gen KRAS).

Pospolitymi miejscami przerzutów preferencyjnie związanymi z ALK+ NDRP, w porównaniu z potrójnie negatywnym NDRP, są osierdzie, płucna i wątroba. Przerzuty do mózgu, kości, nadnerczy i guzki w płucach są równie częste w obu podtypach. [Chirieac 2012, Doebele 2012 a]

Większość przypadków ALK+ NDRP rozpoznaje się w zaawansowanym stadium, prawdopodobnie z powodu agresywności choroby. [Chirieac 2012] Rearanżacja ALK nie jest uważana za marker korzystnego rokowania. W badaniu obejmującym grupę pacjentów z NDRP, u pacjentów z ALK+, którzy nie otrzymywali leczenia celowanego i pacjentów bez ALK+ obserwowano podobne odsetki odpowiedzi ($P = 0,723$). Mediana całkowitego przeżycia (OS) była dłuższa w podgrupie ALK+ (20 miesięcy u pacjentów z ALK+ NDRP w porównaniu z 16 miesiącami u pacjentów z NDRP typu dzikiego; $P = 0,152$). Podejrzuje się, że jest to wynikiem inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK, które stają się dostępne w późniejszych liniach terapii - 41% pacjentów z ALK+ NDRP uczestniczyło w fazie 1 badania kryzotyribu. Dostępność inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK we wcześniejszych liniach terapii wydaje się również mieć pozytywny wpływ na przeżycie całkowite. Pacjenci, którzy otrzymywali kryzotyrib pierwszego rzutu w badaniu III fazy PROFILE 1014, mieli 1- i 4-letnie OS wynoszące odpowiednio 84% i 56,6%. [Solomon 2014, Mok 2017]

U pacjentów z ALK+ NDRP, którzy są leczeni inhibitorem ALK - zazwyczaj kryzotyribem, progresja pojawia w ciągu 1 roku leczenia pierwszego rzutu, częściowo z powodu nabytej oporności na leczenie. [Solomon 2014, Gainor 2016]

Postęp choroby obserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami ALK może wynikać z różnych mechanizmów, w tym z nabytej oporności na inhibitory ALK, amplifikacji genu ALK i aktywacji alternatywnych onkogennych szlaków sygnałowych, takich jak EGFR. [Chirieac 2012, Shaw 2013 a] Wśród pacjentów, u których choroba postępuje pomimo leczenia kryzotyribem, ≈45% rozwija oporność na inhibitory ALK. [Isozaki 2015, Katayama 2015] U chorych, u których zastosowano wszystkie zatwierdzone inhibitory ALK, stwierdzono również mutacje oporności na te inhibitory. Mutacja genu ALK G1202R jest związana z opornością na kryzotyrib, alektynib i cerytynib, i pozostawia pacjentów, u których rozwinęła się ta mutacja, z ograniczonymi możliwościami leczenia. [Gainor 2016, Katayama 2015, Toyokawa 2015] Inhibitor ALK o aktywności przeciw szerokiemu spektrum mutacji genu ALK, w tym G1202R, stanowiłby zatem ważne poszerzenie opcji terapeutycznych i odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych.

Brygatynib wykazał aktywność wobec G1202R w badaniu przedklinicznym. [Zhang 2016 a] Ponadto, w badaniu II fazy - ALTA oceniającym mutacje genu ALK u pacjentów leczonych brygatynibem, udokumentowano częściową odpowiedź guza u pacjenta z G1202R, jak również regresję zmiany G1202+ u pacjenta w badaniu I/II fazy. [Gettinger 2016]

2.4.2 Przerzuty w niedrobnokomórkowym raku płuca

Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) jest miejscem lokowania przerzutów w zaawansowanym ALK+ NDRP, z progresją w ramach OUN spowodowaną częściowo słabą penetracją leków przez barierę krew-mózg, co jest głównym ograniczeniem trwałej kontroli choroby. [Zhang 2015] Często u pacjentów z ALK+ NDRP występują przerzuty do mózgu. [Kang 2014, Doebele 2012 a, Kim 2016, Costa 2015] Około 15 - 35% pacjentów ma przerzuty do mózgu w chwili rozpoznania, co udokumentowano w wielu badaniach z różnych krajów. Częstość występowania przerzutów wzrasta do 70% u tych, którzy otrzymali wcześniej kryzotynib. [Costa 2015, Guérin 2015] Jedno z badań wykazało, że u prawie połowy pacjentów (13/28), u których wystąpiła progresja choroby podczas otrzymywania kryzotynibu, pierwsze przerzuty pojawiły się w mózgu. [Weickhardt 2012] Wykazano, że przerzuty do mózgu mają wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQOL). Badanie obserwacyjne wykazało, że 18 z 20 ocenianych miar QOL miało większy spadek w czasie u pacjentów z przerzutami do mózgu w porównaniu z osobami bez przerzutów. Pacjenci z przerzutami do mózgu wykazywali pogorszenie o 28,1% w ciągu 1 roku w porównaniu do poprawy o 1,8% u osób bez przerzutów do mózgu. [Walker 2016 a] Ze względu na fakt, że przerzuty do mózgu wiążą się z ciężką chorobowością i zwiększoną śmiertelnością, [Guérin 2015, Ray 2013] środki działające na ośrodkowy układ nerwowy mają istotne znaczenie dla tej populacji pacjentów.

2.5 Epidemiologia

Rak płuca jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie, odnotowuje się około 1,8-2 miliony nowych przypadków diagnozowanych każdego roku. Stanowi to 12% - 13% ogólnej liczby diagnoz nowotworowych. [GBDCC 2017, IARC 2017] Przeżycie w raku płuc jest skrajnie niskie, tylko około 12% - 13% pacjentów żyje 5 lat od zdiagnozowania choroby. [NCI 2018, Francisci 2015] Na całym świecie, szacuje się, że każdego roku 1,7 miliona ludzi umiera z powodu raka płuc lub oskrzeli. Rak płuc i oskrzeli mają tę samą śmiertelność co nowotwory piersi, prostaty i jelita grubego łącznie. [GBDCC 2017]

W Polsce, rak płuc stanowi przyczynę 29,2% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 16,7% u kobiet (w 2015 r.). W Tab. 3. i Tab. 4. przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2015. Krajowy Rejestr Nowotworów nie opublikował danych z lat 2016 - 2017. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2015 roku wynosiły u mężczyzn 49,96 na 100 000, natomiast u kobiet - 17,85 na 100 000. [dane KRN]

**Tab. 3. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004-2014.
[dane KRN]**

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Mężczyźni	15 704	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460
Kobiety	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503
Łącznie	20 314	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963

**Tab. 4. Liczba zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004-2014.
[dane KRN]**

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Mężczyźni	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238
Kobiety	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349	7 475
Łącznie	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 616	22 628	23 176	23 713

W Europie rak płuca jest czwartym najczęściej diagnozowanym nowotworem, z 355 000 nowymi zdiagnozowanymi każdego roku i jest odpowiedzialny za największą liczbę zgonów z powodu raka (ok. 353 000 zgonów rocznie). [Ferlay 2013]

Rearanżacja ALK stanowi ok. 3-5% spośród wszystkich niedrobnokomórkowych raków płuc o utkaniu gruczolakoraka. [Gainor 2013, Koivunen 2008, Wong 2009, Chan 2015, Kris 2014] Szacuje się, że na całym świecie częstość występowania ALK + NDRP wynosi ok. 40 000 przypadków rocznie. [Chia 2014]

W Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT dotyczącej leczenia nie drobnokomórkowego raka płuc certynibem (lek Zykadia) zidentyfikowano dane Narodowego Funduszu Zdrowia wskazujące liczebności pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, a także dodatkowo liczebności pacjentów z tymże rozpoznaniem leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” z lat: 2012-2017. Dane, za AWA Zykadia [AWA Zykadia] przedstawiono w tabeli poniżej. Według danych AOTMiT uzyskanych od NFZ, wszyscy pacjenci byli leczeniu przy użyciu pemetreksedu.

Tab. 5. Liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 - dane NFZ za AWA Zykadia.

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34	Liczba pacjentów (unikalne nr PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C34 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”
2012	57 729	379
2013	59 267	924
2014	61 023	967
2015	61 800	1061
2016	62 738	1077
2017	63 229	1154

Źródło: AWA Zykadia

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat rozpowszechnienia i zapadalności na niedrobnokomórkowego raka płuca, w tym z podziałem na możliwość zastosowania kolejnych linii leczenia uzyskane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji od ekspertów klinicznych. Dane przytoczono za ogólnie dostępnymi analizami weryfikacyjnymi dla leków Zykadia (certynib) oraz Alecensa (alektynib). [AWA Zykadia; AWA Alecensa]

Tab. 6. Opinie ekspertów klinicznych z zakresu szacowania populacji - dane za AWA Zykadia i Alecensa.

Zakres populacji	Ekspert 1		Ekspert 2		Ekspert 3		Ekspert 4	
	N chorych	N nowych zachorowań/rok	N chorych	N nowych zachorowań/rok	N chorych	N nowych zachorowań/rok	N chorych	N nowych zachorowań/rok
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc	320	300	300	230	300	250	320	300
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (II linia)	240	230	ok. 230	120	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii i jednego z leków anty-ALK (III linia)	30	25	ok. 40-50	40	b.d.	b.d.	30	25

Źródło: AWA Zykadia, AWA Alecensa

2.6 Obciążenie chorobą

2.6.1 Społeczne obciążenie chorobą

Pacjenci z ALK+ NDRP doświadczają niszczących objawów, takich jak w ogólnej populacji NDRP, w tym zmęczenia, duszności, nudności i wymiotów, a także objawów związanych z przerzutami do mózgu, wątroby i kości. [NCI 2017, Guérin 2015] Zaobserwowano w tej grupie silnie zmienione wyniki pomiarów jakości życia, o czym świadczy umiarkowane, ale znaczące klinicznie, zmniejszenie średniej globalnej jakości życia (ocenianej za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów QLQ-C30) w porównaniu z populacją ogólną (57,6 do ≈ 60 u pacjentów z ALK+ NDRP w porównaniu do 71,2 w populacji ogólnej - prawie 20% spadek) [Blackhall 2014, Scott 2018]

Ponadto, progresja choroby jest również dodatkowym czynnikiem związanym ze znaczącym obniżeniem HRQOL. Prospektywna analiza wyników zgłoszonych przez pacjentów z 34 amerykańskich środowiskach onkologicznych wykazała, że pacjenci z nowo zdiagnozowanym NDRP, u których wystąpiła progresja w ciągu 1 roku obserwacji (N = 145; 59 pacjentów dostarczyło dane z badań) doświadczyli znaczącego klinicznie pogorszenia objawów. Progresja choroby wiązała się również z niekorzystnym wpływem na 18 z 32 zgłaszanych przez pacjentów punktów końcowych (PROs, ang. patient-reported outcomes) [Walker 2016 b].

NDRP z rearanżacją genu ALK negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie pacjentów, znacznie ograniczając zdolność do wykonywania codziennych czynności, niesie ponadto duży ciężar emocjonalny ze względu na ciężki i postępujący przebieg oraz niewielkie perspektywy

terapeutyczne. Choroba wpływa na życie rodzinne i zawodowe nie tylko samych pacjentów, ale również osób z ich najbliższego otoczenia, członków rodziny.

Pacjenci z ALK+ NDRP są to ludzie młodzi, zwykle w wieku produkcyjnym (mediana wieku: 52 lata) i wciąż pełnią swoje społeczne role. Model oceniający wpływ inhibitora ALK na produktywność pracy pacjentów w Unii Europejskiej w pięciu krajach wykazał, że leczenie inhibitorem ALK, wiązało się z większą produktywnością pracy pacjentów i ich nieformalnych opiekunów w ciągu 5 lat w porównaniu z chemioterapią (65 - 70 dodatkowych dni roboczych na pacjenta). Wzrost wydajności z perspektywy społecznej i pracodawcy stanowi pośrednią korzyść polegającą na opóźnieniu postępu choroby przy użyciu inhibitorów ALK. [Zhang 2016 b]

2.6.2 Ekonomiczne obciążenie chorobą

Chociaż istnieją ograniczone dane dotyczące kosztów, obciążenie ekonomiczne i konsekwencje postępu choroby (tj. niepowodzenia leczenia) wydają się być znaczne, tym bardziej, że choroba dotyka zwykle osób młodych, najczęściej wciąż w wieku produkcyjnym, potencjalnie aktywnych zawodowo, w związku z tym, poza kosztami bezpośrednimi, generuje również koszty pośrednie, wynikające z prezenteizmu oraz, przede wszystkim, absenteizmu.

W kanadyjskim badaniu retrospektywnym przeprowadzonym wśród pacjentów, u których zdiagnozowano miejscowo zaawansowany lub przerzutowy ALK+ NDRP między styczniem 2010 r. a lipcem 2014 r., u których nie powiodło się leczenie kryzotynibem, średni całkowity koszt leczenia ogólnoustrojowego po kryzotynibie wynosił 27 243 USD, koszt terapii systemowej wyniósł 44 871 USD, a średnie miesięczne koszty zużycia zasobów oszacowano na 4382 USD na pacjenta. [Kayaniyil 2015]

W amerykańskim badaniu oceniającym 213 pacjentów leczonych kryzotynibem, miesięczne koszty na pacjenta wynosiły 5983 USD przed rozpoznaniem przerzutów do mózgu i 22 645 USD po rozpoznaniu. Po rozpoznaniu przerzutów do mózgu zużycie zasobów znacznie wzrosło, a wizyty ambulatoryjne i hospitalizacyjne wzrosły odpowiednio 3- i 6-krotnie. [Guérin 2015]

Chociaż poszczególne oszacowania kosztów się różnią, na ogół u pacjentów z przerzutowym NDRP, u których występuje progresja, stwierdza się znacznie wyższe koszty opieki (w tym koszty szpitalnej, ambulatoryjnej, w nagłych wypadkach i koszty apteczne) niż u podobnych pacjentów ze stabilną chorobą. Skuteczne i tolerowane opcje terapeutyczne opóźniające progresję choroby mogą złagodzić niektóre koszty ponoszone przez pacjentów i system opieki zdrowotnej.

2.7 Aktualne postępowanie medyczne

O wyborze metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca decyduje stopień zaawansowania choroby (klasyfikacja TNM), istotne znaczenie ma także wydolność poszczególnych narządów i ogólny stan chorego (skala sprawności Karnofsky'ego lub ECOG). We wczesnych stadiach choroby (stopień I, II i wybrane przypadki w stopniu IIIA) główną metodą leczenia jest resekcja miększu płucnego (lobektomia - wycięcie obejmujące płat lub pneumonektomia - wycięcie całego płuca). [Krzakowski 2013] W chwili rozpoznania NDRP do leczenia operacyjnego kwalifikuje się zaledwie 20% chorych, co w większości przypadków

spowodowane jest zbyt dużym zaawansowaniem choroby w momencie rozpoznania. [Szczeklik 2016] Część chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IIIA nie kwalifikuje się do pierwotnej resekcji z powodu zaawansowania choroby, w związku z czym otrzymują oni leczenie obowiązujące w stopniu IIIB. [Krzakowski 2013] U chorych z NDRP w stopniu IIIB przeprowadzenie radykalnego postępowania chirurgicznego uzasadnione jest wyłącznie w przypadku stwierdzenia stopnia T4N0 lub T4N1. Pozostali chorzy powinni być poddawani radioterapii lub chemioterapii. U chorych w IV stopniu zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca leczenie ma charakter paliatywny i obejmuje chemioterapię, leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (afatynib, gefitynib, erlotynib) w przypadku mutacji EGFR, niebędącej przedmiotem niniejszego wniosku, a także terapie celowane, w tym kryzotynibem, alektynibem, cerytynibem i brygatynibem, z których jednak dotąd refundowany jest wyłącznie kryzotynib (w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca [ICD-10 C 34]).

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 27 grudnia 2019 r. na dzień 1 stycznia 2019 r. [Obwieszczenie MZ], leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca może być realizowane w ramach dwóch programów lekowych:

- **B.6** Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca [ICD-10 C 34] - terapie możliwe do zastosowania w ramach programu lekowego obejmują:
 - **kryzotynib** (możliwy do zastosowania wśród pacjentów z rearanżacją genu ALK - 1., 2. i 3. linia leczenia);
 - **erlotynib** (możliwy do zastosowania wśród pacjentów z mutacją w genie EGFR);
 - **gefitynib** (możliwy do zastosowania wśród pacjentów z mutacją w genie EGFR);
 - **ozymertynib** (możliwy do zastosowania wśród pacjentów z mutacją w genie EGFR);
 - **pembrolizumab** (możliwy do zastosowania wśród pacjentów z wykluczeniem mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK; z ekspresją PDL1 \geq 50%);
 - **niwolumab** (możliwy do zastosowania wśród pacjentów z wykluczeniem mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK);
 - **atezolizumab** (możliwy do zastosowania wśród pacjentów z wykluczeniem mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK).
- **B.63** Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34) - terapie możliwe do zastosowania obejmują:
 - **afatynib** (możliwy do zastosowania wśród pacjentów z mutacją w genie EGFR);
 - **nintedanib** (2. linia leczenia, jednak należy mieć na uwadze, iż nie jest to terapia celowana przeciw ALK).

Na podstawie powyższych danych widać, iż jedyną opcją terapeutyczną skierowaną specyficznie do pacjentów z rearanżacją genu ALK jest kryzotynib, jednak żaden z programów lekowych nie uwzględnia sytuacji, w której leczenie kryzotynibem jest

nieskuteczne. W przypadku takich pacjentów, obecnie jedyną opcją terapeutyczną jest leczenie paliatywne, prowadzone przy użyciu standardowej chemioterapii.

Dwie starsze terapie celowane skierowane przeciw ALK - cerytynib i alektynib - otrzymały niedawno pozytywne opinie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (październik 2018), jednak obecnie nie są wciąż refundowane.

Brygatynib jest najnowszym lekiem z tej grupy.

Ze względu na fakt, iż przedmiotem analizy jest terapia pacjentów z rearanżacją genu ALK uprzednio nieskutecznie leczonych kryzotynibem (a więc w obecnych warunkach - min. 3. linia leczenia), w dalszej części rozdziału rozważono wyłącznie dwa rodzaje terapii - chemioterapię standardową, stanowiącą w chwili obecnej jedyną refundowaną opcję terapeutyczną u tych pacjentów, a także leczenie ukierunkowane molekularnie wobec ALK, skierowane konkretnie do pacjentów z danym typem rearanżacji i potencjalnie mogące zostać objęte refundacją w najbliższej przyszłości.

2.7.1 Chemioterapia

Zastosowanie paliatywnej chemioterapii jest możliwe u chorych z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności, z prawidłową masą ciała, bez poważnych chorób współistniejących, z wydolnym układem krwiotwórczym, w przypadku, gdy istnieje możliwość obiektywnej odpowiedzi na leczenie. U pozostałych chorych istnieje możliwość zastosowania leczenia objawowego lub ewentualnie paliatywnej radioterapii. [Krzakowski 2013]

W chemioterapii stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Leczenie powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle. [Krzakowski 2013]

W wyselekcjonowanej populacji chorych, tj. pacjentów z rearanżacją genu ALK uprzednio leczonych kryzotynibem zastosowanie znajduje chemioterapia jednolekowa z wykorzystaniem pemetreksedu, docetaksedu, winorelbiny, gemcytabiny lub paklitakselu.

2.7.2 Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane)

U chorych na zaawansowanego NDRP (w pierwszej i kolejnych liniach leczenia) zastosowanie znalazły drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych EGFR - erlotynib, gefitynib i afatynib (niebędące przedmiotem niniejszej analizy, albowiem mutacja EGFR wyklucza się wzajemnie z rearanżacją genu ALK). U chorych z rearanżacją genu ALK dużą aktywność wykazuje kryzotynib. [Szczeklik 2016, Krzakowski 2013] W przypadku pacjentów, u których kryzotynib nie przyniósł spodziewanych efektów obecnie nie jest refundowana żadna terapia celowana.

Obecnie leczenie niedrobnokomórkowego zaawansowanego raka płuc realizowane jest w ramach dwóch programów lekowych, jednak w obu programach brak jest opcji terapeutycznych dla pacjentów, u których nastąpiła progresja po zastosowaniu kryzotynibu. Szacuje się, że pacjenci z ALK + NDRP zwykle doświadczają progresji w ciągu 1 roku od leczenia kryzotynibem, częściowo z powodu oporności na leczenie. [Solomon 2014, Mok 2017] W warunkach polskich jest to niezaspokojona potrzeba terapeutyczna tej grupy pacjentów, na świecie natomiast zastosowanie znajdują trzy terapie celowane zarejestrowane w tym wskazaniu, tj. cerytynib, alektynib i najnowszy lek, brygatynib - co znajduje

odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych klinicznych opisanych w rozdziale poniżej. Warto zauważyć, iż w ostatnim czasie cerytynib i alektynib zostały poddane ocenie przez AOTMiT i istnieje możliwość, że zostaną objęte refundacją, poszerzając tym samym zakres opcji terapeutycznych dla pacjentów stanowiących przedmiot niniejszej analizy.

2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących zalecenia postępowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ALK. Ze względu na rozwój technologii i publikację nowych badań klinicznych w dziedzinie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc, uwzględniano tylko najnowsze rekomendacje. Data ostatniego przeszukiwania to 21.01.2019. Odnaleziono 9 dokumentów: 2 wytycznych ogólnoeuropejskich, 1 polskie wytyczne oraz 6 wytycznych zagranicznych instytucji.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w niedrobnokomórkowym raku płuca:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2019 roku; [PTOK 2019]
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) z 2019 roku; [SEOM 2019]
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2018 roku; [NCCN 2018]
- National Cancer Institute (NCI) z 2018 roku; [NCI 2018]
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2017 roku; [ASCO 2017]
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2018 roku; [ESMO 2018]
- Cancer Care Ontario (CCO) z 2016 roku; [CCO 2016]
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) z 2014 roku. [SIGN 2014]

Zalecenia postępowania terapeutycznego opisane w zidentyfikowanych dokumentach opisano poniżej oraz podsumowano w Tab. 7.

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - leczenie zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2019 (Polska)	<p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</p> <p>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK powinni w pierwszej linii leczenia otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (I, A).</p> <p>U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</p> <p>U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</p> <p>W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B).</p> <p>Wytyczne powstawały w czasie, gdy kryzotynib nie był jeszcze refundowany w 1. linii i nie adresują szczegółowo postępowania w sytuacji nieskuteczności kryzotynibu. Wskazano w nich, iż w badaniu III fazy porównano kryzotynib z brygatynibem (inhibitor tyrozynowej kinazy ALK drugiej generacji) u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia anty-ALK (27% chorych otrzymało wcześniej CHT). W grupie chorych, którzy byli wcześniej poddawani CHT, ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 65% mniejsze po zastosowaniu brygatynibu. Brygatynib jest zarejestrowany w drugiej linii leczenia chorych z rearanżacją genu ALK (w Polsce wskazanie nie jest objęte refundacją). W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii przy użyciu kryzotynibu wysoką skuteczność wykazuje cerytynib (leczenie to obecnie nie jest w Polsce refundowane).</p> <p>Jakość naukowych dowodów</p> <p>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p>Kategorie rekomendacji</p> <p>A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C – Wskazania określane indywidualnie</p>
SEOM 2019 (Hiszpania)	<p>W przypadku pacjentów, u których występuje oporność lub nietolerancja kryzotynibu, można zalecić stosowanie certynibu (IA), alektynibu (IA) lub brygatynibu (IIA). Cerytynib i alektynib wykazują znaczną poprawę mediany PFS i mniej działań niepożądanych niż chemioterapia. Brygatynib wykazał korzystny wynik pod względem PFS w badaniu klinicznym II fazy wśród pacjentów z NDRP ALK+ opornych na kryzotynib.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Lorlatynib wykazał aktywność u pacjentów, którzy mieli progresję po inhibitorach ALK następnej generacji (certynib, alektynib lub brygatynib) (IIA).</p> <p>Ensartynib i entretynib również wykazały aktywność u wcześniej leczonych pacjentów we wczesnej fazie badań.</p> <p>W przypadku pacjentów z ogólnoustrojową objawową progresją po zastosowaniu inhibitorów ALK, chemioterapia na bazie platyny pozostaje standardem opieki (IIA). Połączenie atezolizumabu z bewacyzumabem i chemioterapią niesie znaczącą korzyść pod względem PFS (IIIB)</p> <p>Kategorie dowodów:</p> <p>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego poprawnie zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych;</p> <p>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie, że ich metodologia była niewłaściwa lub na metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych;</p> <p>III - dowody oparte na wynikach nierandomizowanych, kontrolowanych badań, badań jednoramiennych, kohortowych itp.</p> <p>Poziom rekomendacji:</p> <p>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie;</p> <p>B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</p>
<p>NCCN 2018 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Diagnostyka</p> <p>Oznaczenie mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK należy wykonać u chorych z zaawansowanym NDRP o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe. Zalecana jest diagnostyka w kierunku rearanżacji ROS1 i PD-L1 (kategoria 1).</p> <p>Leczenie</p> <p>U pacjentów z pozytywnym wynikiem oznaczenia mutacji genu ALK w przypadku leczenia drugiej i kolejnej linii (progresja po kryzotynibie), należy rozważyć zastosowanie terapii miejscowej, kontynuować stosowanie kryzotynibu lub zastosować jeden z trzech leków: certynib, alektynib lub brygatynib (kategoria 2A).</p> <p>Kategorie dowodów:</p> <p>kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak pełnego konsensusu wśród członków NCCN;</p> <p>kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.</p>
<p>NCI 2018 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>W przypadku drugiej i kolejnej linii leczenia u pacjentów z pozytywnym wynikiem oznaczenia mutacji genu ALK jako opcje terapeutyczne wskazuje się leczenie celowane za pomocą ALK, takiego jak kryzotynib, certynib, alektynib lub brygatynib.</p>
<p>ASCO 2017 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>W leczeniu pierwszej linii pacjentów z rearanżacją genu ALK zaleca się kryzotynib (jakość dowodów: mocna, siła zalecenia: wysoka).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Wytyczne nie adresują postępowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia w przypadku pacjentów z rearanżacją genu ALK.</p> <p>W komentarzu do wytycznych pojawia się informacja, iż panel ekspercki odnotowuje, że w maju 2017 r., mimo że wytyczne były w fazie opracowywania, FDA zatwierdziła inhibitor ALK - brygatynib (który nie był zawarty w systematycznym wyszukiwaniu literatury ASCO) na podstawie jednoramiennego badania fazy I/II w 137-osobowej populacji, z pięcioma kohortami w leczeniu drugiej linii lub kolejnej, które przedstawiono na dorocznym spotkaniu ASCO w 2016 r. Badanie zostało opublikowane w The Lancet Oncology w grudniu 2016 r. (PubMed nie indeksował publikacji od 9 maja 2017 r., a zatem nie była ona objęta parametrami systematycznego przeglądu wytycznych).</p>
ESMO 2018 (Europa)	<p>Diagnostyka</p> <p>Diagnostyka rearanżacji ALK powinna być rutynowo wykonywana w zaawansowanym NDRP [II, A]. Metoda FISH do wykrywania translokacji pozostaje standardem, nie mniej metody IHC z zastosowaniem wysokiej jakości przeciwciał anty ALK mogą być stosowane w skryningu. Preferowane są platformy multipleksowe do testowania molekularnego [III, A]. Sekwencyjne testowanie może opóźnić leczenie. U pacjentów z NDRP i mutacją EGFR lub translokacją ALK zachęca się do przeprowadzania ponownej biopsji po wystąpieniu progresji choroby [IV, A]. Podobne podejście można zastosować w przypadku mutacji ROS1.</p> <p>Metoda <i>next-generation sequencing</i> (NGS) jest używana przez wiele ośrodków do testowania pod kątem licznych mutacji genowych, jak również fuzji genów ALK, RET i ROS1 [III, A].</p> <p>Leczenie</p> <p>Każdy pacjent z NSCLC z rearanżacją genu ALK powinien otrzymać kryzotynib jako leczenie następnej linii, jeśli nie został on dotychczas podany w ramach wcześniejszego leczenia [I, A].</p> <p>Ceritynib i alektynib są zalecane u pacjentów z zaawansowanym NDRP z dodatnim wynikiem testu ALK, którzy mieli progresję w czasie leczenia kryzotynibem lub nie tolerują kryzotynibu [I, A].</p> <p>U pacjentów z NDRP z pozytywnym wynikiem ALK, z progresją po kryzotynibie oraz przerzutami do OUN, leczenie powinno być prowadzone następną generacją ALK TKI, takich jak alektynib lub certynib [I, A]. U pacjentów, którzy mają progresję po ALK TKI drugiej generacji, inhibitory ALK następnej generacji, takie jak brygatynib lub loratynib, są zalecane, jeśli są dostępne [III, B]. Obecnie nie są one zarejestrowane przez EMA.</p> <p>Klasa dowodów:</p> <p>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego poprawnie zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych;</p> <p>II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie, że ich metodologia była niewłaściwa lub na metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogenicznymi grupami chorych;</p> <p>III - dowody oparte na wynikach nierandomizowanych, kontrolowanych badań, badań jednoramiennych, kohortowych itp.</p> <p>Poziom rekomendacji:</p> <p>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	B - silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.
CCO 2016 (Kanada)	W pierwszej linii leczenia pacjentów z rearanżacją genu ALK zaleca się kryzotynib. W przypadku progresji po pierwszoliniowym kryzotynibie wytyczne zalecają zastosowanie chemioterapii lub cerytynibu.
SIGN 2014 (Szkocja)	U pacjentów z NDRP bez mutacji EGFR zaleca się stosowanie 2-lekowej kombinacji leków o działaniu cytotoksycznym: skojarzenie związków platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z jednym z leków trzeciej generacji: paklitakselem, docetakselem, gemcytabiną, winorelbiną. Wytyczne nie odnoszą się konkretnie do postępowania w przypadku pacjentów z rearanżacją genu ALK.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, w przypadku pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z potwierdzoną rearanżacją genu ALK w drugiej i kolejnej linii leczenia, tj. po wcześniejszym niepowodzeniu kryzotynibu, który przez wytyczne zgodnie jest wskazywany jako leczenie pierwszej linii, zastosowanie znajduje terapia celowana, która obejmuje cerytynib, alektynib lub brygatynib. Ze względu na fakt, iż alektynib, a szczególnie brygatynib są lekami nowymi, starsze wytyczne preferują cerytynib, lub w ogóle nie uwzględniają alektynibu i brygatynibu. Warto zwrócić uwagę, iż nowsze wytyczne, takie jak NCCN czy NCI - obie z 2018 roku - zalecają brygatynib na równi z cerytynibem i alektynibem (w przypadku wytycznych NCCN kategoria dowodów dla rekomendacji wszystkich trzech leków to kategoria 2A, co jest standardowym podejściem NCCN).

2.9 Wybór populacji docelowej

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK, spełniający następujące kryteria włączenia do programu lekowego (w oparciu o projekt programu lekowego przedłożony wraz z wnioskiem refundacyjnym):

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanki gruczolakoraka;
- obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. *fluorescence in situ hybridisation* - FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. *new-generation sequencing* - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
- progresja po zastosowaniu kryzotynibu we wcześniejszych liniach leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;

- nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek - utrata włosów);
- wiek powyżej 18. roku życia;
- sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
- czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- czynność wątroby umożliwiająca leczenie:
 - stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
 - aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
- nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotnibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu brygatynibu (Alunbrig®) w leczeniu ALK+ NDRP została wydana 22.11.2018.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące brygatynibu, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Alunbrig®].

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
Kod ATC	L01XE43
Substancja czynna	Brygatynib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK - kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), leczonych wcześniej kryzotynibem.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Alunbrig wynosi 90 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, następnie 180 mg raz na dobę.
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brygatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanzacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). Brygatynib hamował autofosforylację ALK i fosforylację za pośrednictwem ALK dalszego białka sygnałowego STAT3 w badaniach in vitro oraz in vivo.

Źródło: ChPL Alunbrig®

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22.11.2018, European Medicines Agency
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK - kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), leczonych wcześniej kryzotynibem.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
--	---

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK - kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), leczonych wcześniej kryzotynibem.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu lekami przeciwnowotworowymi. Obecność ALK-dodatniego NDRP należy potwierdzić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig.

Do wyodrębnienia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest wykonanie zwalidowanego testu w kierunku ALK . Ocenę ALK-dodatniego NDRP należy przeprowadzić w laboratorium z potwierdzonym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Alunbrig wynosi 90 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, następnie 180 mg raz na dobę. Jeśli leczenie produktem leczniczym Alunbrig zostanie przerwane na 14 dni lub dłużej z powodów innych niż działania niepożądane, leczenie należy wznowić w dawce 90 mg raz na dobę przez 7 dni, a następnie zwiększyć dawkę do dawki wcześniej tolerowanej. Jeśli dawka zostanie pominięta lub wystąpią wymioty, nie należy podawać dodatkowej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć w planowanym czasie. Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyści kliniczne u pacjenta.

3.1.4 Mechanizm działania

Brygatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanzacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). Brygatynib hamował autofosforylację ALK i fosforylację za pośrednictwem ALK dalszego białka sygnałowego STAT3 w badaniach in vitro oraz in vivo.

Brygatynib hamował proliferację in vitro linii komórkowych charakteryzujących się ekspresją białek fuzyjnych EML4-ALK i NPM-ALK i wykazywał zależne od dawki hamowanie wzrostu ksenoprzeszczepu EML4-ALK-dodatniego NDRP u myszy.

Brygatynib hamował in vitro oraz in vivo żywotność komórek z ekspresją zmutowanych postaci EML4-ALK związanych z opornością na inhibitory ALK, w tym G1202R i L1196M.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Alunbrig. W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta w zakresie działań niepożądanych i zapewnić odpowiednie leczenie podtrzymujące.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały podane na podstawie obserwacji podczas prowadzenia dwóch badań klinicznych:

Badanie 201 (ALTA): Otwarte, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne prowadzone z udziałem leczonych produktem leczniczym Alunbrig (N = 219) pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których wcześniej nastąpiła progresja choroby podczas leczenia kryzotyningiem. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej Alunbrig w stałej dawce 90 mg raz na dobę (schemat 90 mg) lub do grupy otrzymującej Alunbrig w dawce 180 mg raz na dobę z 7-dniowym okresem początkowym obejmującym stosowanie dawki 90 mg raz na dobę (schemat 180 mg).

Badanie 101: Otwarte, wielośrodkowe badanie I/II fazy ze zwiększaniem dawki/badaniem dodatkowym u pacjentów z zaawansowanym nowotworem złośliwym.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 25\%$) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w zalecanym schemacie dawkowania były: zwiększenie aktywności AspAT, hiperglikemia, hiperinsulinemia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności CPK, nudności, zwiększenie aktywności lipazy, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie aktywności ALAT, biegunka, zwiększenie aktywności amylazy, zmęczenie, kaszel, ból głowy, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, hipofosfatemia, wydłużenie APTT, wysypka, wymioty, duszność, nadciśnienie tętnicze, zmniejszona liczba krwinek białych, bóle mięśni i neuropatia obwodowa.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) obserwowanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w zalecanym schemacie dawkowania, oprócz działań związanych z progresją nowotworu, były: zapalenie płuc o różnej etiologii i duszność.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniu ALTA i w badaniu 101 w zalecanym schemacie dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli i są one uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów, preferowanego terminu i częstości występowania. Częstość występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono w porządku malejącym według częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane wszystkie stopnie	Działania niepożądane 3.- 4. stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc Zakażenie górnych dróg oddechowych	-
	Często	-	Zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość Zmniejszenie liczby limfocytów Wydłużenie APTT Zmniejszenie liczby białych krwinek Zmniejszenie liczby neutrofilii Zmniejszenie liczby płytek krwi	Zmniejszenie liczby limfocytów
	Często	-	Wydłużenie APTT Niedokrwistość Zmniejszenie liczby neutrofilii
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperglikemia Hiperinsulinemia Hipopofatemia Zmniejszone tężenie Hipokaliemia Hipomagnezemia Hiponatremia Hiperkalcemia	-
	Często	-	Hipopofatemia Hiperlikemia Hiponatremia Hipokaliemia Zmniejszone tężenie
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenność	-
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy Neuropatia obwodowa Zawroty głowy	-
	Często	Zaburzenia pamięci Zaburzenia smaku	Neuropatia obwodowa Ból głowy
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia widzenia	-
	Często	-	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG Bradykardia Kotatanie serca	-
	Niezbyt często	-	Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel Duszność	-
	Często	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zwiększenie aktywności lipazy Nudności Biegunka Zwiększenie aktywności amylazy Wymioty	Zwiększenie aktywności lipazy

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane wszystkie stopnie	Działania niepożądane 3.- 4. stopnia
		Zaparcie Ból brzucha Suchość w jamie ustnej Zapalenie jamy ustnej	
	Często	Niestrawność Wzdęcie z oddawaniem gazów	Zwiększenie aktywności amylazy Ból brzucha
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	Nudności Niestrawność Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności AlAT Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	-
	Często	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Hiperbilirubinemia	Zwiększenie aktywności AlAT Zwiększenie aktywności AspAT Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka Świąd	-
	Często	Suchość skóry Reakcja nadwrażliwości na światło	Wysypka Reakcja nadwrażliwości na światło
	Niezbyt często	-	Suchość skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Zwiększenie aktywności CPK we krwi Ból mięśni Ból stawów Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	Zwiększenie aktywności CPK we krwi
	Często	Ból w kończynach Szttywność mięśniowo-szkieletowa	Ból w kończynach
	Niezbyt często	-	Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie Obrzęk Gorączka	-
	Często	Ból Ból w klatce piersiowej pochodzenia niekardiologicznego Dyskomfort w klatce piersiowej	Zmęczenie
	Niezbyt często	-	Ból w klatce piersiowej pochodzenia niekardiologicznego Gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała	-
	Niezbyt często	-	Zmniejszenie masy ciała

3.1.8 Kompetencje personelu

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r., produkt leczniczy Alunbrig® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla brygatynibu (Alunbrig®)

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla brygatinibu (Alunbrig®)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania brygatinibu (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Nie odnaleziono również żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania brygatinibu bez względu na wskazanie. W Tab. 12. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące leczenia ALK+ NDRP.

Zidentyfikowano 2 rekomendacje dotyczące **kryzotynibu** (lek Xalkori) - starszą, z 2013 roku i nowszą, z 2017 roku (I linia leczenia); 2 rekomendacje dotyczące **cerytynibu** (lek Zykadia) - dotyczące I linii leczenia, a także II i III linii - obie z 2018 roku; a także 2 rekomendacje dotyczące **alektynibu** (lek Alecensa) - dotyczącą III linii oraz dotyczącą I linii, również obie wydane w 2018 roku.

W przypadku **kryzotynibu**, w 2013 roku zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT wydali negatywną rekomendację względem leku, podykowaną brakiem kosztowej efektywności leku - wskazano także na przedwczesność złożenia wniosku. W 2017 roku Rada Przejrzystości rekomendowała objęcie leku refundacją w I linii pod warunkiem poprawy instrumentu dzielenia ryzyka i jego doprecyzowania, natomiast Prezes AOTMiT wydał rekomendację negatywną, powołując się na niedostateczny zakres wyselekcjonowanych terapii opcjonalnych w przedłożonym wniosku.

W przypadku **cerytynibu**, Rada Przejrzystości nie rekomenduje leku w I linii leczenia powołując się na skuteczność nie wyższą niż w przypadku alektynibu, natomiast rekomenduje jego refundację w przypadku II i III linii leczenia. Prezes AOTMiT rekomenduje refundację leku zarówno w I, jak i II oraz III linii pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (wszystkie linie) oraz zawężenia programu lekowego (tylko II i III linia).

W przypadku **alektynibu**, zarówno w I, jak i w III linii leczenia, Rada Przejrzystości oraz Prezes AOTMiT rekomendują objęcie leku refundacją pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia ALK+ NDRP.

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Kryzotynib (Xalkori)			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 180/2013 i 181/2013 z dnia 9 września 2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 114/2013 z dnia 9 września 2013 r.</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34), w ramach programu lekowego</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34). Uzasadnienie stanowiska: Dotychczasowe dowody skuteczności leku Xalkori (kryzotynib) pochodzą z pojedynczego badania 3 fazy, w którym stwierdzono, w porównaniu z alternatywną (obecnie stosowaną) terapią, ponad dwukrotne wydłużenie czasu do progresji choroby (z 3 do 7,7 miesięcy) i subiektywne odczucie poprawy jakości życia, ale nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Lek Xalkori został przez Komisję Europejską dopuszczony do obrotu w październiku 2012 r. zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego na okres 1 roku, a producent został zobowiązany do przedłożenia w pierwszym kwartale 2013 roku dalszych dowodów świadczących o korzyściach z jego stosowania. Jednak w dacie rozpatrywania niniejszego wniosku wnioskodawca oczekiwanych dalszych danych klinicznych nie przedłożył. Wniosek o finansowanie leku Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny. Lek jest także kosztowo nieefektywny.</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek, EAN 5909991004507; Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek, EAN 5909991004484, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34), realizowanym w ramach programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34). Kryzotynib został przez Komisję Europejską warunkowo dopuszczony do obrotu w październiku 2012r. na okres 1 roku. Dotychczasowe dowody skuteczności wnioskowanego produktu pochodzą z pojedynczego niezaślepionego, dwuramiennego badania 3 fazy, w którym nie potwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów, a jedynie wydłużenie czasu do progresji choroby z 3 do 7,7 miesięcy i subiektywne odczucie poprawy jakości życia. Badanie to odznaczało się ograniczeniami utrudniającymi jednoznaczną interpretację danych i nie zostało zakończone do chwili opracowywania niniejszej rekomendacji. Ponadto dostępne dane wskazują, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo.</p>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stano­wisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
			Wniosek o finansowanie produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2017 i 74/2017 z dnia 10 lipca 2017 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 45/2017 z dnia 19 lipca 2017 r.</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori (crizotynib) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawy instrumentu dzielenia ryzyka i jego doprecyzowania.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Stwierdzono, że lek jest skuteczny jeśli chodzi o jakość życia i przeżycie wolne od nasilenia choroby. W badaniu klinicznym (PROFILE 1014) wykazano, że w populacji wnioskowanej terapia kryzotynibem wpłynęła na znamienne dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby, przy czym mediana wyniosła 10,9 miesiąca dla kryzotynibu vs 7,0 miesięcy w grupie chemioterapii. Ponadto wśród pacjentów stosujących kryzotynib istotnie statystycznie częściej występowała obiektywna odpowiedź na leczenie w porównaniu do grupy chemioterapii (odpowiednio 74,4% vs 45%).</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, Crizotynibum, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W ramach analiz wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie porównania kryzotynibu z dwulekowym schematem chemioterapii obejmującym pemetreksed i cisplatynę. W ocenie Agencji wybór chemioterapii jako komparatora uznaje się za zasadny, niemniej jednak wskazać należy, że schematów dostępnych w praktyce klinicznej w ramach I linii leczenia jest więcej, co uwzględniono jedynie w ramach analizy wpływu na budżet (dla wariantów podstawowych analiz). Kryzotynib może zatem zastąpić nie tylko schemat pemetreksed + cisplatyna. Analiza kliniczna nie dostarcza jednak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie. Podkreślić także należy, że wybór ww. schematu w ramach analiz ma też swoje przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej (wariant podstawowy), co wynika z faktu, że ze wszystkich dostępnych</p>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Z przeprowadzonych oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Xalkori finansowanego w ramach programu lekowego wiąże się z wyższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi z perspektywy NFZ w porównaniu do komparatorów, przy czym wartość ICUR znacznie przekracza ustawową wartość progu opłacalności.	schematów chemioterapii, wybrany schemat jest opcją najdroższą.
Cerytynib (Zykadia)			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2018 z dnia 13 listopada 2018 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 111/2018 z dnia 16 listopada 2018 r.</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10:C34)” (I linia leczenia)</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zykadia (cerytynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., EAN: 5909991220075, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (I linia leczenia).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Cerytynib wykazuje przewagę w stosunku do chemioterapii, ale nie jest skuteczniejszym lekiem niż alektynib w proponowanym wskazaniu.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zykadia (cerytynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii skojarzonej w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie (dane niedojrzałe). Mając na uwadze zastrzeżenia co do analizy ekonomicznej i możliwy znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2018 z dnia 16 listopada 2018 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 112/2018 z dnia 23 listopada 2018 r.</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10:C34)” (II i III linia leczenia)</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zykadia (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., EAN: 5909991220075, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (II i III linia leczenia), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem ograniczenia populacji do wskazań rejestracyjnych oraz obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Certynib wydłuża czas przeżycia wolny od progresji oraz opóźnia pogorszenie jakości życia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w populacji pacjentów objętych wskazaniami rejestracyjnymi. Natomiast dowody naukowe i analiza bezpieczeństwa nie wskazują na bezdyskusyjną przewagę wnioskowanej technologii w innych grupach pacjentów (ze wskazaniami pozarejestracyjnymi) objętych zakresem proponowanego programu lekowego.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zykadia (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem zawężenia zapisów programu lekowego oraz pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej jedynie w populacji chorych uprzednio leczonych chemioterapią i kryzotynibem (tj. III linia leczenia). Mając na uwadze zastrzeżenia co do analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, gdyż w obecnym kształcie może on nie zabezpieczać w pełni budżetu płatnika.</p>
Alektynib (Alecensa)			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2018 z dnia 8 października 2018 r.</p> <p>Rekomendacja nr 95/2018 z dnia 12 października</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224, kaps., kod EAN: 5902768001143, w ramach programu lekowego „Leczenie</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
2018 r.	(ICD-10:C34)" - III linia	<p>niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)" - III linia, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Alektynib jest lekiem, który powinien być dostępny w III linii leczenia pacjentów z NDRP u których wykryto rearanżację ALK. Wydano dotychczas 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne (PBS 2017 i CADTH 2018) u dorosłych pacjentów z NDRP ALK+, leczonych wcześniej kryzotynibem. W obu podkreślono, że istotnym problemem jest wysoki koszt terapii, warunkując pozytywne rekomendacje wymogiem poprawy efektywności kosztowej.</p>	<p>Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji o 8,2 miesiąca (w ocenie badacza) w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia alektynibem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do chemioterapii skojarzonej. W wariantcie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności wypadł nieznacznie poniżej progu opłacalności, jednak część modelu ekonomicznego budzi zastrzeżenia w zakresie uwzględnionych kosztów. Obliczenia skorygowane przez Agencję wskazują na brak opłacalności kosztowej stosowania alektynibu względem chemioterapii. Mając powyższe na uwadze, Prezes Agencji uznaje za zasadne wprowadzenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli zabezpieczyć wydatki płatnika publicznego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2018 z dnia 11 października 2018 r. Rekomendacja nr 94/2018 z dnia 19 października</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., kod EAN: 5902768001143, w ramach programu lekowego „Leczenie</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
2018 r.	(ICD-10:C34)" - I linia	<p>niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)" - I linia, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Alektynib jest lekiem, który powinien być wykorzystywany w pierwszej linii leczenia pacjentów z NDRP, u których wykryto obecności rearanzacji ALK. Należy podkreślić, że znaczny odsetek odpowiedzi na ten lek odnotowano również w grupie pacjentów z przerzutami do mózgu. Wszystkie odnalezione rekomendacje (NICE 2018, SMC 2018 i CADTH 2018) odnoszą się pozytywnie do stosowania i finansowania leku Alecensa w leczeniu pierwszej linii pacjentów z NDRP. Należy jednak podkreślić, że wszystkie wymienione rekomendacje zwracają również uwagę na znaczne koszty tej terapii, warunkując pozytywne rekomendacje wymogiem poprawy efektywności kosztowej.</p> <p>Zdaniem Rady, przesłanki farmakoekonomiczne najbardziej uzasadniałyby refundację ALK w drugiej linii leczenia, jednak pod warunkiem, dostępności kryzotyribu w pierwszej linii leczenia. Przemawiają za tym wyniki badania ALEX, w którym brak było zysku w zakresie przeżyć całkowitych, w przypadku</p>	<p>Uzasadnienie stanowiska: Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii skojarzonej w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie (dane niedojrzałe). Mając na uwadze zastrzeżenia co do analizy ekonomicznej i możliwy znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		stosowania ALK w pierwszej linii leczenia, w porównaniu z kryzotynibem. Większość towarzystw naukowych rekomenduje stosowanie w pierwszej linii leczenia kryzotynibu, w oczekiwaniu na końcowe wyniki badania ALEX.	

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla brygatinibu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 21.01.2019 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Szwecja - <https://www.sbu.se/en/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <https://www.cadth.ca/>.

Na wymienionych powyżej stronach agencji nie odnaleziono żadnych szczegółowych rekomendacji odnoszących się do brygatinibu (Alunbrig®) stosowanego w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanzacją genu ALK (wynika to z faktu, że brygatinib stosunkowo niedawno uzyskał europejską rejestrację we wnioskowanym wskazaniu - listopad 2018). Na stronie irlandzkiej agencji NCPE widnieje zalecenie z grudnia 2018 roku dotyczące przeprowadzenia analizy klinicznej i kosztowej efektywności brygatinibu w porównaniu z obecnym standardem opieki [NCPE 2019], natomiast na stronie francuskiej agencji HAS widnieje jedynie zawiadomienie na temat wskazania dla brygatinibu [HAS 2018]. Na stronie brytyjskiej agencji NICE zamieszczono informację o przygotowywanej ocenie brygatinibu stosowanego w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanzacją genu ALK po kryzotynibie - przewidywana data publikacji: 13 lutego 2019

roku. [NICE 2018] Na stronie SMC [SMC 2018], CADTH [CADTH 2018] oraz G-BA [G-BA 2019] zidentyfikowano informacje na temat rozpoczęcia prac nad oceną brygatynibu.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016]

Wytyczne praktyki klinicznej w przypadku pacjentów z ALK+ NDRP, u których doszło do progresji w trakcie terapii kryzotynibem, zalecają zmianę leczenia na inny inhibitor ALK lub kontynuację terapii kryzotynibem i leczenie zmian lokalnych (radioterapia) lub chemioterapię systemową. W chwili obecnej zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu są (inhibitory ALK) alektynib, cerytynib i brygatynib. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], w chwili obecnej żaden z tych leków nie jest refundowany, tj. brak jest refundowanych technologii celowanych (ukierunkowanych na nowotwory z rearanżacją genu ALK) w populacji, u której doszło do progresji w trakcie terapii kryzotynibem. Stanowi to niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tej grupie pacjentów. Należy przy tym zwrócić uwagę, że zarówno alektynib, jak i cerytynib zostały niedawno pozytywnie (październik 2018) ocenione przez AOTMiT. Choć leki te nie są obecnie refundowane, to w ramach analizy uzupełniającej przedstawiono porównanie także z tymi lekami. Ze względu na obecny brak refundacji, porównanie z alektynibem i cerytynibem przeprowadzono wyłącznie w ramach analizy klinicznej. Warunki realizacji programu lekowego B.6. wykluczają również kontynuację terapii kryzotynibem (kryteria zakończenia leczenia), z tego względu wykluczono kryzotynib jako potencjalny komparator. Również pozostałe leki będące przedmiotem programu lekowego B.6 (erlotynib, gefitynib, ozymertynib, niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab) nie stanowią opcji terapeutycznej dla pacjentów z progresją w trakcie leczenia kryzotynibem, ponieważ stosowanie tych leków wymaga potwierdzenia mutacji wykluczających obecność rearanżacji ALK (tj. EGFR) lub wykluczenia mutacji ALK (PDL1). W praktyce prowadzi to do ograniczenia opcji terapeutycznych wyłącznie do schematów chemioterapii systemowej stosowanych w NDRP. W zakresie chemioterapii systemowej w ramach aktualnej praktyki eksperci kliniczni

wskazują chemioterapię jednolekową w różnych schematach - możliwe do zastosowania substancje obejmują pemetreksed, docetaksel, winorelbinę, gemcytabinę czy paklitaksel. [AWA Zykadia, AWA Alecensa].

Mając na uwadze powyższe, w tabeli poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Tab. 13. Zestawienie wybranych technologii opcjonalnych.

Komparator	Uzasadnienie
Chemioterapia jednolekowa w różnych schematach	Aktualna praktyka kliniczna wskazana w opiniach klinicystów.
Alektynib w monoterapii	Schemat jest zarejestrowany w leczeniu ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuc i został niedawno oceniony przez AOTMiT.
Ceritinib w monoterapii	Schemat jest zarejestrowany w leczeniu ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuc i został niedawno oceniony przez AOTMiT.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (...).*

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], w chwili obecnej refundowane są (w ramach katalogu chemioterapii) wszystkie wymienione w Tab. 13. substancje, tj. preparaty pemetreksedu, docetakselu, winorelbiny gemcytabiny i paklitakselu. W tabeli poniżej zestawiono warunki refundacji leków stosowanych w systemowej chemioterapii NDRP.

Tab. 14. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Term in wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Pemetreksed												
Pemetreksedum	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991253806	2016-03-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	561,6	589,68	584,01	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991253820	2016-03-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	5616	5896,8	5840,1	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991253813	2016-03-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	2808	2948,4	2920,05	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5055565724613	2016-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	417,15	438,01	438,01	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5055565724736	2016-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	4171,5	4380,08	4380,08	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5055565724620	2016-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	2085,75	2190,04	2190,04	C.49.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Term in wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biocy
Pemetreksedum	Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991258573	2016-11-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	556,2	584,01	584,01	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991258597	2016-11-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	2781	2920,05	2920,05	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991289393	2017-07-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	378	396,9	396,9	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5909991289409	2017-07-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	1944	2041,2	2041,2	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	5902020241522	2017-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	432	453,6	453,6	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	5902020241539	2017-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	2160	2268	2268	C.49.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5907626706079	2016-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	556,2	584,01	584,01	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	5907626706093	2016-05-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	5562	5840,1	5840,1	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5907626706086	2016-03-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	2781	2920,05	2920,05	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991270407	2017-01-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	324	340,2	340,2	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991270414	2017-01-01	3 lata	1034.0, Pemetreksed	1620	1701	1701	C.49.	bezpłatny	0
Docetaksel												
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	2016-07-01	3 lata	1013.0, Docetaxelum	475,2	498,96	498,96	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	2016-07-01	3 lata	1013.0, Docetaxelum	59,4	62,37	62,37	C.19.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Term in wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biorcy
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	2016-07-01	3 lata	1013.0, Docetaxelum	237,6	249,48	249,48	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990994557	2017-03-01	3 lata	1013.0, Docetaxelum	32,4	34,02	34,02	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994564	2017-03-01	3 lata	1013.0, Docetaxelum	129,6	136,08	136,08	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994601	2017-03-01	3 lata	1013.0, Docetaxelum	259,2	272,16	272,16	C.19.	bezpłatny	0
Winorelbina												
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	2016-07-01	3 lata	1042.2, Vinorelbium p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	2016-07-01	3 lata	1042.2, Vinorelbium p.o.	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	2019-01-01	3 lata	1042.1, Vinorelbium inj	529,2	555,66	226,8	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	2019-01-01	3 lata	1042.1, Vinorelbium inj	2646	2778,3	1134	C.63.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Term in wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biocy
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 1 ml	5909990573325	2019-01-01	3 lata	1042.1, Vinorelbinum inj	540	567	226,8	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 5 ml	5909990573349	2019-01-01	3 lata	1042.1, Vinorelbinum inj	1285,2	1349,46	1134	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 1 ml	5909990668045	2018-07-01	3 lata	1042.1, Vinorelbinum inj	32,4	34,02	22,68	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł.a 5 ml	5909990668052	2018-07-01	3 lata	1042.1, Vinorelbinum inj	162	170,1	113,4	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. 1 ml	5909991314439	2017-09-01	5 lat	1042.1, Vinorelbinum inj	21,6	22,68	22,68	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. 5 ml	5909991314446	2017-09-01	5 lat	1042.1, Vinorelbinum inj	108	113,4	113,4	C.63.	bezpłatny	0
Gemcytabina												
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fioł. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	2016-07-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28	C.28.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Term in wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biocy
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	2016-07-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	67,5	70,88	70,88	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	2016-07-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	124,2	130,41	130,41	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990976089	2019-01-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	81	85,05	85,05	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990976096	2016-07-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	118,8	124,74	124,74	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990976072	2019-01-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990976102	2019-01-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	162	170,1	170,1	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871032	2019-01-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	102,6	107,73	107,73	C.28.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniu biocy
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990870998	2019-01-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	27	28,35	28,35	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990871049	2019-01-01	3 lata	1020.0, Gemcitabinum	205,2	215,46	215,46	C.28.	bezpłatny	0
Paklitaxel												
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990874446	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	259,2	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	5909990874361	2016-07-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990874385	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	72,9	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990874347	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	26,46	27,78	27,78	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990874408	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	145,8	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	108	113,4	113,4	C.47.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biocy
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990018406	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	145,8	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990018383	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	32,4	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	2019-01-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	324	340,2	340,2	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	2018-03-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	48,6	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	2018-03-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	2018-03-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	145,8	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991037093	2016-07-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	259,2	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Term in wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909991037086	2016-07-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	75,6	79,38	79,38	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	5909990976027	2016-07-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	99,79	104,78	104,78	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	5909990976034	2016-07-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990976010	2016-07-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	40,74	42,78	42,78	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990668878	2016-07-01	3 lata	1032.0, Paclitaxelum	294,84	309,58	309,58	C.47.	bezpłatny	0

4.3 Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych

4.3.1 Chemioterapia jednolekowa

4.3.1.1 Pemetreksed

Opracowano na podstawie ChPL dla leku Alimta. [ChPL Alimta]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Pemetreksedum
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Analogi kwasu foliowego L01BA04

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie od białej do jasnożółtej lub zielonożółtej.

Mechanizm działania

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonistą kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek. W badaniach *in vitro* wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie *de novo* nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminiany przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminiany pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.

Wskazania do stosowania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Dawkowanie i sposób podawania

Lek można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną

Zalecana dawka produktu ALIMTA wynosi 500 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m^2 pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjenci należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny.

Lek należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

Pemetreksed w monoterapii

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m^2 pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kobiety karmiące piersią.

Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki leku. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do poziomu $1500 \text{ komórek/mm}^3$, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do poziomu $100\,000 \text{ komórek/mm}^3$. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej.

U osób, które przyjmowały kwas foliowy i witaminę B12 przed rozpoczęciem leczenia pemetreksesem stwierdzono mniejszą toksyczność oraz zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych hematologicznych i niehematologicznych stopnia 3. lub 4., np. neutropenii, gorączki neutropenicznej i zakażeń z neutropenią stopnia 3. lub 4. Wszystkim pacjentom leczonym pemetreksesem należy zatem zalecić profilaktyczne stosowanie kwasu foliowego i witaminy B12 w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

U pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksesem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem (lub innym równoważnym lekiem).

W badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 45ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (>1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksesem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu. Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę.

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku do opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksesem nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilnym płynem w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne.

Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub) po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, w tym zawał mięśnia sercowego i zdarzenia naczyniowo-mózgowe obserwowano niezbyt często podczas badań klinicznych z zastosowaniem pemetreksedu. Zdarzenia te występowały zwykle w przypadku gdy pemetreksesem był stosowany w skojarzeniu z innym lekiem cytotoksycznym. U większości pacjentów, u których wystąpiły opisywane zdarzenia niepożądane, występowały wcześniej czynniki ryzyka chorób układu krążenia.

U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się upośledzenie układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych.

Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzało płciowo nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość seksualną. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę dotyczącą przechowania nasienia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem.

U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających.

U pacjentów, którzy w ciągu poprzedzających tygodni lub lat poddawani byli radioterapii zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.

Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu należą: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i martwica rozplywna naskórka.

4.3.1.2 Docetaksel

Opracowano na podstawie ChPL dla leku Docetaxel Accord. [ChPL Docetaxel Accord]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Docetaxelum
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany L01CD 02

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Koncentrat jest przezroczystym roztworem o barwie jasnożółtej do brązożółtej.

Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzanie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć

mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Wskazania do stosowania

Rak piersi

Docetaksel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych.

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi.

Docetaksel w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Docetaksel w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący.

Docetaksel w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

Docetaksel w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Docetaksel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

Docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego

Docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczolakorak żołądka

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Rak głowy i szyi

Docetaksel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

Dawkowanie i sposób podawania

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Zalecana dawka:

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.

Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinne wlewu, raz na trzy tygodnie.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą.

Pacjenci z liczbą neutrofilów < 1500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby.

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetaksem.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/dobę (dawka 8 mg 2 razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni zaczynając od 1 dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykację stanowi doustne podanie 8 mg deksametazonu, 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu.

Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości ≥ 1500 komórek/mm³.

W przypadku ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³ przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani.

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani.

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci

wykwitów skórnych poprzedzających złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem.

Zatrzymanie płynów

Należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów takie jak wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze.

Zaburzenia układu oddechowego

Zgłaszano występowanie zespołu ostrej niewydolności oddechowej, śródmiąższowego zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc, zwłóknienia płuc oraz niewydolności oddechowej, które mogą być związane się zgonem. U pacjentów otrzymujących równocześnie radioterapię zgłaszano przypadki występowania popromiennego zapalenia płuc. W przypadku wystąpienia nowych lub pogorszenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego, pacjentów należy uważnie monitorować, niezwłocznie zbadać oraz poddać właściwemu leczeniu. Przerwanie terapii docetakselem jest zalecane do czasu otrzymania diagnozy. Wczesne zastosowanie środków podtrzymujących może pomóc poprawić stan pacjenta. Należy uważnie rozważyć korzyści wynikające z wznowienia terapii docetakselem.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [ALAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia. U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (ALAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5 fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Układ nerwowy

W przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku.

Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu.

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Zaburzenia oka

U pacjentów leczonych docetakselem zgłaszano występowanie torbielowatego obrzęku plamki żółtej (ang. *cystoid macular oedema*, CMO). U pacjentów z zaburzeniami widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić pełne badanie okulistyczne. W przypadku zdiagnozowania torbielowatego obrzęku plamki żółtej, należy zakończyć leczenie docetakselem oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Inne

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo mężczyźni, przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i worykonazolem).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi
Neutropenia powikłana

U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia powikłana (przedłużająca się neutropenia z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem) należy rozważyć podanie G-CSF i zmniejszenie dawki leku.

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Wczesne objawy takie jak ból brzucha i tkliwość, gorączka, biegunka z neutropenią i bez neutropenii, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej. Dlatego należy je monitorować i wdrożyć szybko odpowiednie leczenie.

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive heart failure*)

Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych leczonych schematem TAC, ryzyko CHF było większe w pierwszym roku po zakończeniu leczenia.

Białaczka

W grupie pacjentek leczonych schematem docetaksel z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC) ryzyko opóźnionej mielodysplazji lub białaczki szpikowej wymaga wykonywania kontrolnych testów hematologicznych.

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+, leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania docetakselu w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku > 70 lat. W badaniu raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o $\geq 10\%$ większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o $\geq 10\%$ większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat. Wśród 300 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem z powodu raka żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy), 74 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej, a 4 pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym, w porównaniu do osób młodszych. Częstość występowania następujących rodzajów zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wynosiła $\geq 10\%$ wśród pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej, w porównaniu z młodszymi pacjentami: letarg, zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w wieku podeszłym, leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (alkoholu) czyli do 395 mg etanolu bezwodnego w jednej fiołce. Ilość alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 10 ml piwa lub 4 ml wina. Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą alkoholową. Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką. Należy rozważyć potencjalny wpływ produktu leczniczego na ośrodkowy układ nerwowy. Zawartość alkoholu obecna w produkcie leczniczym może wpływać na działanie innych produktów leczniczych. Zawartość alkoholu

obecna w produkcie leczniczym może upośledzać zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla wszystkich wskazań

Działania niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem docetakselu zaobserwowane zostały u:

- 1312 i 121 pacjentów otrzymujących odpowiednio 100mg/m² pc. i 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów otrzymujących docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy) leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).
- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

Działania niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. National Cancer Institute) (stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4) oraz wg terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) i MedDRA.

Częstość występowania jest zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności mniejszego nasilenia występującego działania.

Najczęstszymi działaniami niepożądanym podczas stosowania docetakselu były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilii około 7. dnia, a średnim czasem trwania ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³) wynoszącym 7 dni,

niedokrwistość, wyłyśnienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe, kiedy jest on podawany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Zgłoszone zdarzenia niepożądane (wszystkich stopni) wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych terapią skojarzoną z trastuzumabem. Zwiększyła się częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i zdarzeń niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem ($\geq 5\%$) odnotowane w III fazie badań klinicznych u pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia antracykliną (patrz charakterystyka produktu leczniczego kapecytabiny).

Następujące działania niepożądane są często obserwowane po stosowaniu docetakselu:

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości występowały zwykle w kilka minut po rozpoczęciu podawania wlewu docetakselu i miały zwykle nasilenie niewielkie do umiarkowanego. Najczęściej opisywanymi objawami były: zaczerwienienie, wysypka ze świądem lub bez świądu, ucisk w klatce piersiowej, ból pleców, duszność i gorączka polekowa lub dreszcze. Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzowały się niedociśnieniem i (lub) skurczem oskrzeli lub uogólnioną wysypką i (lub) rumieniem.

Zaburzenia układu nerwowego

Wystąpienie ciężkiej neurotoksyczności obwodowej powoduje konieczność zmniejszenia dawki leku. Objawy czuciowe o nasileniu łagodnym do umiarkowanego występowały pod postacią parestezji, dysestezji lub bólu włącznie z pieczeniem. Objawy neurologiczne typu zaburzeń ruchowych występowały głównie pod postacią osłabienia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Obserwowano przemijające odczyny skórne, których nasilenie uznano jako niewielkie do umiarkowanego. Reakcje te charakteryzowały się rumieniem obejmującym miejscowe wykwity skórne, głównie na stopach, dłoniach (w tym ciężki zespół dłoniowo-podeszwowy), jak również na ramionach, twarzy i klatce piersiowej; zmianom tym często towarzyszył świąd. Wykwity występowały zwykle w ciągu tygodnia po podaniu wlewu z docetakselem. Rzadziej występowały ciężkie objawy takie jak wykwity z następującym po nich złuszczeniem, które w sporadycznych przypadkach prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem. Występowały ciężkie zmiany paznokci charakteryzujące się odbarwieniami lub przebarwieniami, czasem bólem oraz oddzielaniem się płytki paznokciowej od łożyska.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania wlewu dożylnego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie i występowały pod postacią przebarwień, zapalenia, zaczerwienienia lub wysuszenia skóry, zapalenia żyły lub wynaczynienia w miejscu podania i obrzęku żyły.

Opisywano zatrzymanie płynów, w tym takie zdarzenia jak: obrzęki obwodowe, rzadziej wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, wodobrzusze i przyrost masy ciała. Obrzęki obwodowe zwykle zaczynają się od kończyn dolnych i mogą uogólniać się, powodując zwiększenie masy ciała o 3kg lub więcej. Ciężkość i nasilenie objawów zatrzymania płynów kumuluje się.

4.3.1.3 Winorelbina

Opracowano na podstawie ChPL dla leku Navelbine. [ChPL Navelbine]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	vinorelbium
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwnowotworowe, alkaloidy roślinne Vinca i ich pochodne L01C A04

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat może być bezbarwny lub bladożółty.

Kapsułki miękkie.

Mechanizm działania

Winorelbina jest cytostatykiem przeciwnowotworowym należącym do pochodnych alkaloidów barwinka, ale w przeciwieństwie do innych alkaloidów Vinca katarantynowa część jej cząsteczki została zmodyfikowana strukturalnie. Punktem jej działania na poziomie molekularnym jest układ tubulina/mikrotubule. Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny. Działa głównie na mikrotubule mitotyczne, a na mikrotubule aksonalne działa wyłącznie w dużych stężeniach. Jej zdolność skręcania mikrotubuli jest mniejsza aniżeli winkrystyny. Produkt Navelbine zatrzymuje mitozę w fazie G2-M i powoduje śmierć komórki w interfazie lub w trakcie następnej mitozy.

Wskazania do stosowania

- Niedrobnokomórkowy rak płuca
- Zaawansowany rak piersi z przerzutami

Dawkowanie i sposób podawania

Postać dożylna: Navelbine należy podawać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w chemioterapii. Lek przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego po sporządzeniu odpowiedniego rozcieńczenia. Podanie dordzeniowe jest przeciwwskazane. Koncentrat Navelbine należy rozcieńczyć w 20-50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań i podawać we wlewie przez 6 do 10 minut. Po wlewie powinno nastąpić podanie przynajmniej 250 ml izotonicznego roztworu w celu przepłukania żyły. W monoterapii: zwykle w dawce 25 do 30 mg/m² powtarzanej co tydzień.

Postać w tabletkach: W monoterapii: Zalecane dawkowanie: Trzy pierwsze podania 60 mg/m² powierzchni ciała powtarzane co tydzień. Kolejne podania: po trzecim podaniu, zalecane jest zwiększenie dawki Navelbine do 80 mg/m² na tydzień, poza przypadkami, kiedy podczas

pierwszych trzech podań dawek po 60 mg/m² liczba neutrofilów oraz osiągnięta wartość poniżej 500/mm³ lub więcej niż raz 500-1000/mm³.

Przeciwwskazania

Dokanałowe podawanie produktu jest przeciwwskazane.

Nadwrażliwość na winorelbinę lub inne alkaloidy barwinka (Vinca).

Liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1,5 \times 10^9/l$ lub ciężkie, trwające lub ostatnie zakażenie (w ciągu 2 tygodni).

Liczba płytek krwi mniejsza niż $7,5 \times 10^{10}/l$.

Ciąża.

Karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia winorelbina.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby niezależne od procesu nowotworowego.

Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji.

Jednoczesne stosowanie szczepionki przeciwko żółtej febrze.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy przepisuje się ten lek chorym z niedokrwinną chorobą serca. Farmakokinetyka produktu Navelbine nie jest zmieniona u pacjentów z umiarkowaną lub ostrą niewydolnością wątroby. W celu dostosowania dawki dla tej grupy pacjentów. Jako że wydalanie przez nerki jest nieznaczne, redukcja dawki Navelbine u chorych z niewydolnością nerek nie jest uzasadniona. Produkt Navelbine nie powinien być stosowany jednocześnie z radioterapią, jeżeli wątroba znajduje się w polu napromieniania.

Ten lek jest przeciwwskazany do równoległego stosowania ze szczepionką przeciwko żółtej febrze.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania Navelbine i leków będącymi silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie Navelbine z fenytoiną (jak w przypadku wszystkich cytostatyków) i z itrakonazolem (jak w przypadku wszystkich alkaloidów Vinca) nie jest zalecane.

Należy unikać przypadkowego dostania się leku do oka, ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia silnego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki w przypadku kontaktu z lekiem. W razie dostania się leku do oka, należy je natychmiast obficie przemyć roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane to: zahamowanie czynności szpiku kostnego (z objawami neutropenii, anemii), zaburzenia neurologiczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (z objawami nudności, wymiotów, zapaleń jamy ustnej i zapań), przemijające zwiększenie wartości wyników testów wątrobowych, łysienie, miejscowe zapalenia żył.

4.3.1.4 Gemcytabina

Opracowano na podstawie ChPL dla leku Gemcit. [ChPL Gemcit]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Gemcitabini hydrochloridum
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	analogi pirymidyny L01BC05

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek barwy białej lub zbliżonej do białej.

Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy nukleotydu, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia). Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

Wskazania do stosowania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stanie sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.

Dawkowanie i sposób podawania

Gemcytabinę można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Monoterapia

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta należy rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Karmienie piersią podczas leczenia gemcytabiną.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przedłużenie czasu wlewu i zwiększenie częstości podawania wiąże się ze zwiększeniem toksyczności gemcytabiny.

Toksyczność hematologiczna

Gemcytabina może powodować uszkodzenie szpiku kostnego przebiegające z leukopenią, trombocytopenią i niedokrwistością. W trakcie leczenia gemcytabiną przed podaniem kolejnej dawki produktu należy oznaczyć liczbę płytek krwi, liczbę leukocytów i granulocytów. W razie wystąpienia objawów toksycznego wpływu produktu na szpik kostny należy rozważyć przerwanie lub zmodyfikowanie leczenia.

Zahamowanie czynności szpiku nie trwa jednak długo i zazwyczaj nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu, a przerwanie leczenia z tego powodu zdarza się rzadko.

Po przerwaniu leczenia liczba komórek krwi może się nadal zmniejszać. Rozpoczynając stosowanie gemcytabiny u pacjentów z zaburzeniem czynności szpiku kostnego należy zachować ostrożność.

Tak jak inne leki cytotoksyczne gemcytabina podawana równocześnie z inną chemioterapią może powodować kumulowanie się działania uszkadzającego szpik.

Niewydolność wątroby

U pacjentów, u których występują przerzuty do wątroby lub, u których stwierdzono zapalenie wątroby, alkoholizm lub marskość wątroby w wywiadzie, podanie gemcytabiny może spowodować zaostrzenie niewydolności wątroby.

Należy okresowo wykonywać badania czynności nerek i wątroby (w tym test wirusologiczny).

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością wątroby lub z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej grupie pacjentów.

Jednoczesne stosowanie radioterapii

Stosowanie radioterapii jednocześnie z gemcytabiną (lub w odstępie krótszym niż 7 dni): zgłaszano występowanie objawów toksyczności.

Żywe szczepionki

Nie zaleca się stosowania szczepionki przeciwko żółtej gorączce i innych żywych atenuowanych szczepionek u pacjentów leczonych gemcytabiną.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń serca i (lub) zaburzeń naczyniowych, należy zachować szczególną ostrożność stosując gemcytabinę u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Powikłania płucne

U pacjentów leczonych gemcytabiną zgłaszano powikłania płucne, czasami ciężkie (takie jak obrzęk płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych - ARDS) o nieznannej etiologii. W razie wystąpienia tych powikłań należy rozważyć odstawienie gemcytabiny.

Wczesne rozpoczęcie leczenia wspomagającego może przynieść poprawę stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów leczonych gemcytabiną rzadko obserwowano objawy kliniczne odpowiadające zespołowi hemolityczno-mocznicowemu. Podawanie gemcytabiny należy przerwać w razie wystąpienia pierwszych objawów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej, takich jak gwałtowny spadek ilości hemoglobiny z współistniejącą trombocytopenią i wzrostem stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy, mocznika i LDH we krwi. Niewydolność nerek może być nieodwracalna nawet pomimo odstawienia produktu, a u pacjentów może być konieczne leczenie dializami.

Wpływ na płodność

W badaniach oceniających wpływ na płodność, gemcytabina powodowała zaburzenia spermatogenezy u samców myszy. Dlatego mężczyźni nie powinni zapładniać kobiet podczas leczenia gemcytabiną i przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ze względu na możliwość wywołania przez gemcytabinę niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w zamrażaniu nasienia.

Sód

Fiolka z 200 mg gemcytabiny zawiera 3,5 mg (<1 mmol) sodu w fiolce.

Fiolka z 1000 mg gemcytabiny zawiera 17,5 mg (<1 mmol) sodu w fiolce.

Fiolka z 1500 mg gemcytabiny zawiera 26,3 mg (1,1 mmol) sodu w fiolce.

Fiolka z 2000 mg gemcytabiny zawiera 35 mg (1,5 mmol) sodu w fiolce.

Należy zwrócić na to uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem gemcytabiną należą: nudności z lub bez towarzyszących wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub ALAT) i fosfatazy zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów; białkomocz i krwiomocz zgłaszane u około 50% pacjentów; duszność zgłaszana

u około 10-40% pacjentów (najczęściej u pacjentów z rakiem płuc); alergiczna wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym swędzeniem u 10% pacjentów.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw pomiędzy podaniem kolejnych dawek. Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.

4.3.1.5 Paklitaksel

Opracowano na podstawie ChPL dla leku Paclitaxelum Accord. [ChPL Paclitaxelum Accord]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	paclitaxelum
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwnowotworowe, taksany L01C D01

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Przejrzysty, bezbarwny do żółtawego.

Mechanizm działania

Paklitaksel jest produktem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który sprzyja powstawaniu mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji siatki mikrotubuli, która jest niezbędna dla podstawowych czynności komórek związanych z podziałem mitotycznym i interfazą. Dodatkowo produkt powoduje powstanie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy.

Wskazania do stosowania

Rak jajnika

Chemioterapia pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną w przypadkach zaawansowanego raka jajnika lub u chorych z resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii.

Chemioterapia drugiego rzutu raka jajnika z przerzutami w przypadkach, w których standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym), paklitaksel jest wskazany u pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi po standardowej terapii wielolekowej zawierającej antracyklinę i cyklofosfamid (AC). Leczenie uzupełniające paklitakselem należy rozważyć jako alternatywę do przedłużonego podawania terapii wielolekowej AC.

Paklitaksel jest wskazany do począ

tkowego leczenia miejscowo zaawansowanych postaci lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u pacjentek, u których można zastosować leczenie

antracyklinami lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie.

W monoterapii raka piersi z przerzutami u chorych, u których leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u chorych, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. NSCLC)

W leczeniu skojarzonym z cisplatyną, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposiego w przebiegu AIDS

W leczeniu mięsaka Kaposiego występującego w przebiegu AIDS u chorych, u których leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne.

Dawkowanie i sposób podawania

Premedykacja: przed podaniem produktu u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację składającą się z kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H₂.

Paklitaksel należy podawać przez zestaw do wlewów dożylnych zawierający filtr wewnętrzny o średnicy porów ≤ 22 mikrometrów.

Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, w trakcie wlewu należy uważnie obserwować miejsce podawania produktu w celu szybkiego zidentyfikowania nacieku.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym trzy godziny, a następnie podanie cisplatyny w dawce 80 mg/m² pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia.

Przeciwwskazania

Paklitaksel jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką nadwrażliwością na paklitaksel, makrogloglicerolu rycynooleinian lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Paklitaksel jest przeciwwskazany u kobiet w okresie karmienia piersią.

Nie należy stosować paklitakselu u pacjentów z wyjściową liczbą granulocytów obojętnochłonnych mniejszą niż $1,5 \times 10^9/l$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego mniejszą niż $1 \times 10^9/l$) lub liczbą płytek krwi mniejszą niż $100 \times 10^9/l$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego mniejszą niż $75 \times 10^9/l$).

Paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z mięsakiem Kaposiego, jeśli jednocześnie występuje ciężkie, nieleczone lub niepoddające się leczeniu zakażenie.

Nie wolno podawać paklitakselu u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paklitaksel należy podawać pod nadzorem lekarza wyspecjalizowanego w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji

nadwrażliwości po podaniu produktu, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu do intensywnej terapii.

Biorąc pod uwagę możliwość wynaczynienia, w trakcie wlewu należy uważnie obserwować miejsce podawania produktu w celu szybkiego zidentyfikowania nacieku.

Przed podaniem produktu pacjenci powinni otrzymać premedykację składającą się z glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H₂.

W przypadku leczenia skojarzonego z cisplatyną paklitaksel należy podawać przed cisplatyną.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się dusznością i niedociśnieniem tętniczym wymagającym leczenia, obrzękiem naczynioruchowym oraz uogólnioną pokrzywką występowały u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących paklitaksel, jeśli wcześniej zastosowano odpowiednią premedykację. Reakcje tego typu są prawdopodobnie związane z uwalnianiem histaminy. Jeśli dojdzie do wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać wlew produktu i rozpocząć leczenie objawowe.

W takich przypadkach nie należy ponownie podawać leku u pacjenta.

Reakcje nadwrażliwości tego typu są prawdopodobnie wywoływane przez substancję pomocniczą produktu - makrogol glicerolu rycynooleinian.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego, głównie neutropenia, jest działaniem toksycznym ograniczającym wielkość dawki paklitakselu.

W trakcie leczenia należy często wykonywać morfologię krwi. Nie należy rozpoczynać kolejnego kursu leczenia, jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych nie osiągnie wartości co najmniej $1,5 \times 10^9/l$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego co najmniej $1 \times 10^9/l$) a liczba płytek krwi nie osiągnie wartości co najmniej $100 \times 10^9/l$ (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego co najmniej $75 \times 10^9/l$).

W badaniach klinicznych u chorych z mięsakiem Kaposiego większość pacjentów otrzymywała czynnik stymulujący wzrost granulocytów (G-CSF).

Rzadko opisywano ciężkie zaburzenia w układzie przewodzącym serca po podaniu paklitakselu w monoterapii.

W przypadku wystąpienia poważnych zaburzeń w układzie przewodzącym serca podczas podawania paklitakselu, należy zastosować odpowiednie leczenie i prowadzić ciągłe monitorowanie czynności serca podczas kolejnych kursów leczenia.

Podczas podawania paklitakselu obserwowano niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze i bradykardię - zwykle bezobjawowe i niewymagające leczenia. Zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych szczególnie podczas pierwszej godziny podawania paklitakselu. Ciężkie zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego obserwowano częściej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca niż u chorych na raka piersi lub jajnika. Opisano pojedynczy przypadek niewydolności serca spowodowany podaniem paklitakselu u pacjenta włączonego do badania klinicznego oceniającego skuteczność produktu u chorych z mięsakiem Kaposiego w przebiegu AIDS.

Należy monitorować czynność serca w początkowym etapie leczenia przerzutowej postaci raka piersi z zastosowaniem paklitakselu w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem. Jeśli pacjent jest zakwalifikowany do takich schematów postępowania, przed rozpoczęciem leczenia pacjenta należy poddać wstępnej ocenie kardiologicznej składającej się z wywiadu, badania fizykalnego, elektrokardiogramu (EKG), echokardiogramu i (lub) wentrykulografii izotopowej MUGA. Podczas leczenia, np. co trzy miesiące, należy monitorować czynność serca. Ułatwi to identyfikację pacjentów, u których rozwija się niewydolność serca. Przed podjęciem decyzji dotyczącej częstości oceny czynności komór serca lekarz prowadzący leczenie powinien dokładnie ocenić całkowitą dawkę (mg/m^2) podanej antracykliny. Jeśli wyniki badań czynnościowych serca wykazują pogorszenie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz powinien uważnie ocenić korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia w aspekcie możliwego uszkodzenia serca, w tym nieodwracalnego. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy częściej monitorować czynność serca (np. co 1-2 kursy leczenia).

Neuropatia obwodowa: po podaniu paklitakselu często występuje neuropatia obwodowa; ciężkie objawy występują rzadko. W przypadku wystąpienia ciężkiej neuropatii obwodowej zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu we wszystkich kolejnych kursach leczenia o 20% (25% u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego).

W leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca stosowanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną powodowało zwiększenie częstości występowania objawów toksycznego działania na układ nerwowy w porównaniu do stosowania paklitakselu w monoterapii.

W leczeniu chorych na raka jajnika stosowanie paklitakselu jako leku pierwszego rzutu podawanego we wlewie trwającym 3 godziny w skojarzeniu z cisplatyną, częściej powodowało występowanie ciężkich objawów toksyczności na układ nerwowy, niż w przypadku podawania cyklofosfamidu w skojarzeniu z cisplatyną.

Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może dojść do nasilenia toksyczności paklitakselu, zwłaszcza do zahamowania czynności szpiku kostnego 3. do 4. stopnia. Dostępne dane nie wskazują na nasilenie toksyczności paklitakselu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, którzy otrzymywali paklitaksel w 3-godzinym wlewie dożylnym.

Brak danych dotyczących pacjentów z wyjściową, ciężką cholestazą wątrobową. Jeśli paklitaksel był podawany przez dłuższy okres czasu, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano nasilenie zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy ściśle monitorować, czy u pacjenta nie występuje ciężkie zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego. Brak wystarczających danych w celu zalecenia zmiany dawkowania u chorych z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie wolno podawać paklitakselu u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Etanol: Produkt ten zawiera etanol 49,7% obj. (alkohol), czyli średnio do 21 g na dawkę, co odpowiada 740 ml piwa 3,5%, 190 ml wina 14% na każdą dawkę. Taka ilość alkoholu może być szkodliwa dla osób z chorobą alkoholową. Należy również zwrócić uwagę, jeżeli lek jest stosowany u dzieci i u osób z grup dużego ryzyka, w tym między innymi z chorobami wątroby.

lub padaczką. Ilość alkoholu zawarta w tym produkcie leczniczym może wpływać na skuteczność innych leków.

Podanie dotętnicze: Należy zwrócić szczególną uwagę, aby unikać dotętniczego podania paklitakselu - w badaniach tolerancji miejscowej przeprowadzonych na zwierzętach po podaniu dotętnicznym stwierdzano ciężkie odczyny tkankowe.

Rzadko obserwowano rzekomobłoniaste zapalenie jelit również u pacjentów, którzy nie otrzymali równocześnie antybiotyków. Taką możliwość należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej przypadków ciężkiej lub przewlekłej biegunki występującej w trakcie leczenia lub zaraz po leczeniu paklitakselem.

W skojarzeniu z napromienianiem tkanki płucnej, paklitaksel (niezależnie od kolejności zastosowania) może przyczynić się do wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc.

W wielu modelach doświadczalnych potwierdzono, że paklitaksel ma właściwości teratogenne, embriotoksyczne i mutagenne. W związku z powyższym, mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, a także ich partnerzy, powinni otrzymywać skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia oraz przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Mężczyźni powinni poszukać porady dotyczącej możliwości zamrożenia nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na ryzyko wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności spowodowanej terapią paklitakselem.

U pacjentów z mięsakiem Kaposiego rzadko dochodzi do ciężkiego zapalenia błon śluzowych. Jeśli wystąpi ciężkie zapalenie błon śluzowych należy zmniejszyć dawkę paklitakselu o 25%.

Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, częstość i nasilenie działań niepożądanych opisane poniżej dotyczą 812 pacjentów z guzami litymi, leczonych paklitakselem w monoterapii, znajdujących się w bazie dotyczącej bezpieczeństwa stosowania. Dane dotyczące pacjentów z mięsakiem Kaposiego są podane na końcu punktu i obejmują 107 chorych włączonych do badań klinicznych.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były podobne u pacjentów leczonych paklitakselem z powodu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuc.

Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było zależne od wieku. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było zahamowanie czynności szpiku.

Ciężka neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z występowaniem gorączki. Tylko u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała ≥ 7 dni.

Małopłytkowość występowała u 11% pacjentów.

U 3% leczonych, co najmniej raz w czasie trwania całego badania, liczba płytek zmniejszyła się do najmniejszej wartości $< 50 \times 10^9/l$. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, jednak w ciężkiej postaci (stężenie hemoglobiny $< 8,1$ g/dl) - tylko u 6% pacjentów. Częstość występowania i nasilenie niedokrwistości były zależne od wyjściowych stężeń hemoglobiny u poszczególnych pacjentów.

Neurotoksyczność, głównie w postaci neuropatii obwodowej, wydaje się występować częściej i mieć cięższy przebieg po zastosowaniu dawki 175 mg/m² pc. podawanej w 3-

godzinnym wlewie (w 85% działania neurotoksyczne, a 15% o ciężkim przebiegu) niż po zastosowaniu dawki 135 mg/m² pc. podawanej w 24-godzinnym wlewie (neuropatia obwodowa w 25%, ciężkiego stopnia w 3%), jeśli paklitaksel jest podawany w skojarzeniu z cisplatiną.

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnym wlewie, a następnie cisplatinę, stwierdza się wyraźny wzrost częstości występowania i cięższy przebieg powikłań wynikających z neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może występować już po pierwszym kursie leczenia, a następnie ulegać nasileniu w miarę zwiększania ekspozycji na paklitaksel.

W kilku przypadkach leczenie paklitakselem zostało przerwane z powodu neuropatii obwodowej. Objawy czuciowe zwykle zmniejszają się lub ustępują w okresie kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Występujące wcześniej neuropatie, będące wynikiem wcześniejszego leczenia nie stanowią przeciwwskazania do leczenia paklitakselem.

Ból stawów lub ból mięśni występował u 60% pacjentów, a u 13% - miał ciężkie nasilenie.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości zagrażające życiu (definiowane jako niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania wymagające leczenia rozszerzającego oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów (< 1%).

Łącznie, reakcje nadwrażliwości o łagodnym przebiegu wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich kursów leczenia). Te łagodne reakcje, obejmujące głównie uderzenia gorąca i wysypki, nie wymagały leczenia ani nie powodowały przerwania leczenia paklitakselem.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do miejscowego obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia. W przypadku wynaczynienia może dojść do zapalenia tkanki łącznej. Opisywano oddzielanie się skóry martwiczej i (lub) złuszczenie skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Mogą występować odbarwienia skóry. Sporadycznie, w miejscu poprzedniego podania produktu z wynaczynieniem, następowały nawroty skórnych objawów miejscowych po podaniu kolejnych dawek produktu w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znany specyficzny sposób postępowania po podaniu do przestrzeni pozanaczyniowej. W niektórych przypadkach odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały podczas długotrwałej infuzji lub ich wystąpienie było opóźnione o tydzień do 10 dni.

4.3.2 Alektynib

Opracowano na podstawie ChPL dla leku Alecensa. [ChPL Alecensa]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	alektynib
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinaz białkowych L01XE36

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda. Biała kapsułka twarda, o długości 19,2 mm, z czarnym nadrukiem „ALE” na wieczku i czarnym nadrukiem „150 mg” na drugiej części.

Mechanizm działania

Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET.

W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 i PI3K/AKT, oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy).

W warunkach in vitro oraz in vivo wykazano aktywność alektynibu w odniesieniu do form enzymu ALK zawierających mutacje, w tym mutacje odpowiadające za oporność na kryzotynib. W warunkach in vitro główny metabolit alektynibu (M4) wykazuje zbliżoną siłę działania i aktywność w odniesieniu do ALK.

Na podstawie danych nieklinicznych ustalono, że alektynib nie jest substratem glikoproteiny P ani białka BCRP, będących nośnikami wyływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim (ALK - kinaza chłoniała anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Alecensa powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Do wyselekcjonowania pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest zastosowanie zatwierdzonego testu do oznaczania statusu kinazy ALK. Status ALK-dodatni NDRP powinien zostać potwierdzony przed rozpoczęciem leczenia produktem Alecensa.

Zalecana dawka produktu leczniczego Alecensa wynosi 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobową wynosi 1200 mg).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na alektynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

W trakcie badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów wskazujących na wystąpienie zapalenia płuc. Stosowanie produktu leczniczego Alecensa należy natychmiast wstrzymać u pacjentów z rozpoznaną śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc oraz przerwać na stałe, jeśli nie

zidentyfikowano innych potencjalnych przyczyn śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc.

Hepatotoksyczność

W trakcie rejestracyjnych badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa, u pacjentów obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przekraczające 5-krotność GGN, a także zwiększenie stężenia bilirubiny do poziomu przekraczającego ponad 3-krotnie GGN. Większość tych zdarzeń miała miejsce w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. W rejestracyjnych badaniach klinicznych dotyczących produktu Alecensa zgłoszono, że u trzech pacjentów, u których miało miejsce zwiększenie aktywności AspAT/ALAT 3.-4. stopnia, wystąpiło polekowe uszkodzenie wątroby.

Jednoczesne zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT przekraczające lub równe 3-krotności GGN i stężenie bilirubiny całkowitej większe lub równe 2-krotności GGN, przy prawidłowym poziomie fosfatazy zasadowej, wystąpiło u jednego pacjenta przyjmującego produkt leczniczy Alecensa w ramach badań klinicznych.

Czynność wątroby należy monitorować, oznaczając między innymi aktywność ALAT i AspAT, a także stężenie bilirubiny całkowitej, w punkcie początkowym, następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Następnie, monitorowanie czynności wątroby powinno odbywać się okresowo, jako że zdarzenia mogą występować nawet po ponad 3 miesiącach. Badania należy wykonywać częściej u pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz oraz stężenia bilirubiny. W zależności od stopnia nasilenia niepożądanego działania leku, leczenie produktem Alecensa należy wstrzymać, a następnie wznowić w zmniejszonej dawce lub trwale przerwać.

Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CK)

W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa u pacjentów zgłaszano ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia.

W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa występował wzrost aktywności CK, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności CK 3. stopnia wynosiła 14 dni w badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984).

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni. Poziom CK powinien być mierzony co dwa tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi u pacjentów zgłaszających objawy. W zależności od stopnia podwyższenia aktywności CK, należy wstrzymać leczenie produktem Alecensa, a następnie wznowić leczenie stosując taką samą lub zmniejszoną dawkę.

Bradykardia

Podczas stosowania produktu leczniczego Alecensa może wystąpić objawowa bradykardia. Częstość akcji serca i ciśnienie krwi należy monitorować w oparciu o wskazania kliniczne. W przypadku wystąpienia bezobjawowej bradykardii nie jest konieczne dostosowanie dawki. Jeśli u pacjenta wystąpi objawowa bradykardia lub zdarzenia zagrażające życiu, należy ocenić stosowane równocześnie produkty lecznicze o znanym wpływie na występowanie

bradykardii, a także produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym, a leczenie produktem Alecensa powinno zostać dostosowane.

Nadwrażliwość na światło

Podczas podawania produktu leczniczego Alecensa obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na światło słoneczne. Pacjentów należy poinformować o konieczności unikania długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne w okresie stosowania produktu leczniczego Alecensa, a także przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia. Pacjenci powinni również stosować krem przeciwsłoneczny z filtrem o szerokim spektrum ochrony przed promieniowaniem ultrafioletowym A (UVA)/B (UVB), a także balsam do ust (SPF \geq 50) w celu zapobieżenia potencjalnemu wystąpieniu oparzeń słonecznych.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Alecensa może powodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. Pacjentki, które są w wieku rozrodczym, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alecensa.

Nietolerancja laktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinni go stosować pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, wrodzonym niedoborem laktazy lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 48 mg sodu na dawkę dobową (1200 mg), co odpowiada 2,4% zalecanej przez WHO maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Działania niepożądane

Dane opisane niżej dotyczą ekspozycji na produkt Alecensa u 405 chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, którzy uczestniczyli w jednym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (BO28984) oraz w dwóch jednoramiennych badaniach klinicznych II fazy (NP28761, NP28673). Pacjenci ci byli leczeni rekomendowaną dawką wynoszącą 600 mg dwa razy na dobę. W badaniach klinicznych fazy II (NP28761, NP28673; N=253) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 11 miesięcy.

W badaniu BO28984 (ALEX; N=152) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 17,9 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania ekspozycji na kryzotynib wyniosła 10,7 miesiąca.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. ADR) (\geq 20%) były zaparcia (35%), obrzęk (30%, w tym obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk powiek, obrzęk okołoczdolowy, obrzęk twarzy i obrzęk umiejscowiony) oraz ból mięśni (28%, w tym ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy).

4.3.3 Cerytynib

Opracowano na podstawie ChPL dla leku. [ChPL Zykadia]

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	ceritinib
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące L01XE28

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda.

Kapsułka składająca się z białej, nieprzeźroczystej części dolnej i niebieskiego, nieprzeźroczystego wieczka, z nadrukiem „LDK 150MG” na wieczku kapsułki i „NVR” na części dolnej kapsułki, zawierająca biały lub prawie biały proszek.

Mechanizm działania

Cerytynib jest doustnym, wysoce selektywnym i silnym inhibitorem ALK. Cerytynib hamuje autofosforylację ALK, fosforylację białek sygnałowych położonych niżej w kaskadzie sygnałowej, przebiegającą za pośrednictwem ALK oraz proliferację zależnych od ALK komórek rakowych zarówno in vitro, jak i in vivo.

Translokacja ALK determinuje ekspresję powstałych w jej wyniku białek fuzyjnych i w konsekwencji aberrację szlaku sygnałowego ALK w NDRP. W większości przypadków NDRP partnerem dla ALK w translokacji jest białko EML4; w jej wyniku powstaje białko fuzyjne EML4-ALK zawierające domenę kinazy proteinowej ALK połączoną z N-terminalną częścią EML4.

Wykazano skuteczność cerytynibu przeciwko aktywności EML4-ALK w linii komórkowej NDRP (H2228), powodującą zahamowanie proliferacji komórek in vitro oraz regresję guzów w obcogatunkowych przeszczepach z komórek H2228 u myszy i szczurów.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zykadia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca), wcześniej leczonych cerytynibem.

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Zykadia powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Badanie ALK

Potwierdzenie ALK-dodatniego NDRP powinno opierać się na przeprowadzeniu dokładnego i zwalidowanego testu na obecność ALK.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia należy potwierdzić, że u danego pacjenta występuje ALK-dodatni NDRP. Badania na obecność ALK powinny być wykonywane w laboratoriach posiadających udokumentowane kompetencje w zakresie prowadzenia testów z wykorzystaniem danej techniki badania.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Zykadia wynosi 750 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Maksymalna zalecana dawka wynosi 750 mg na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne.

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien uzupełnić taką dawkę, chyba, że kolejna dawka przypada w ciągu 12 godzin.

Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zykadia u pacjentów nietolerujących dawki 300 mg na dobę.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zykadia należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą.
- jeśli u pacjenta występują problemy z płucami lub problemy z oddychaniem.
- jeśli u pacjenta występują problemy z sercem, w tym zmniejszona częstość akcji serca lub jeśli wyniki badania elektrokardiograficznego (EKG) wykazały nieprawidłowości w czynności elektrycznej serca zwane „wydłużeniem odstępu QT”.
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli pacjent przyjmuje obecnie steroidy.

Należy natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli podczas leczenia lekiem Zykadia u pacjenta wystąpi którykolwiek z wymienionych niżej objawów przedmiotowych lub podmiotowych:

- zmęczenie, swędzenie skóry, zażółcenie skóry lub białek oczu, nudności (uczucie mdłości) lub wymioty, zmniejszony apetyt, ból po prawej stronie brzucha, ciemne lub brązowe zabarwienie moczu, łatwiejsze niż zazwyczaj krwawienia lub powstawanie siniaków. Mogą to być objawy problemów z wątrobą.
- kaszel występujący po raz pierwszy lub nasilenie już występującego kaszlu z odkrztuszaniem śluzu lub bez, gorączka, ból w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu lub duszność. Mogą to być objawy problemów z płucami.
- ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, zmiany tętna (szybkie lub wolne bicie serca), uczucie pustki w głowie, omdlenia, zawroty głowy, niebieskie zabarwienie warg, duszność, obrzęk kończyn dolnych lub skóry. Mogą to być objawy problemów z sercem.
- silna biegunka, nudności lub wymioty. Są to objawy problemów trawiennych.
- nadmierne pragnienie lub zwiększona częstość oddawania moczu. Mogą to być objawy dużego stężenia cukru we krwi.

Może zająć potrzeba, by lekarz dostosował dawkę leku Zykadia lub wstrzymał leczenie czasowo lub na stałe.

Działania niepożądane

Opisane poniżej dane dotyczą ekspozycji na produkt Zykadia 525 pacjentów z guzami o potwierdzonych anomaliach genetycznych w obrębie ALK (515 pacjentów z ALK-dodatnim NDRP i 10 pacjentów bez NDRP), leczonych dawką 750 mg w czterech badaniach klinicznych otwartych, z pojedynczą grupą leczenia.

Mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Zykadia wyniosła 33,0 tygodnie (zakres: 0,3 do 106,1 tygodni).

Działania niepożądane leku o częstości występowania $\geq 10\%$ obejmowały biegunkę, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, ból w jamie brzusznej, zmniejszony apetyt, zaparcie, wysypkę, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, zaburzenia przelyku i niedokrwistość.

Działania niepożądane stopnia 3-4 występujące z częstością $\geq 5\%$ obejmowały nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, uczucie zmęczenia, biegunkę, nudności i hiperglikemię.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2017] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS), a także odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). ORR, pomimo wszystkich ograniczeń związanych z selekcją pacjentów itp., jest raczej przekonującą miarą aktywności przeciwnowotworowej w przypadku badań II fazy (a takie są dostępne obecnie dla brygatynibu - cząsteczki nowej, podlegającej wciąż ocenie klinicznej), ponieważ w przypadku większości nowotworów spontaniczna regresja spełniająca kryteria co najmniej częściowej odpowiedzi jest zjawiskiem rzadkim.

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (całkowita, częściowa, stabilna choroba) - oceniane ogólnie oraz w odniesieniu do przerzutów do OUN
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- czas odpowiedzi;

- wyniki końcowe dotyczące objawów (kwestionariusz EORTC QLQ-C30).

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono raportowane zdarzenia niepożądane, w tym:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

W zakresie badań pierwotnych do analizy klinicznej założono włączanie badań kontrolowanych oraz prospektywnych badań jednoramiennych. W zakresie opracowań wtórnych do analizy włączono przeglądy systematyczne spełniające predefiniowane kryteria włączenia (patrz AEK). W zakresie efektywności praktycznej włączone wszelkie doniesienia opublikowane w postaci pełnego tekstu odnoszące się do skuteczności w warunkach realnej praktyki.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania brygatynibu (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK w porównaniu do chemioterapii opartej na pemetreksedzie lub docetakselu, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną. W ramach analizy uzupełniającej (w analizie klinicznej) przeprowadzono również porównanie z alektynibem i cerytynibem.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK po nieskuteczności terapii kryzotynibem.
Interwencja (I)	Brygatynib (Alunbrig®).
Komparator (C)	Refundowane schematy chemioterapii jednolekowej. Preparaty celowane zarejestrowane w analizowanym wskazaniu (analizowane wyłącznie w analizie klinicznej): <ul style="list-style-type: none"> • alektynib; • cerytynib.
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (całkowita, częściowa, stabilna choroba) - oceniane ogólnie oaz w odniesieniu do przerzutów do OUN; • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • czas odpowiedzi; • wyniki końcowe dotyczące objawów (kwestionariusz EORTC QLQ-C30). W zakresie bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.
Typ badań (S)	W zakresie badań pierwotnych: <ul style="list-style-type: none"> • badania kontrolowane; • prospektywne badania jednoramienne. W zakresie opracowań wtórnych: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne; W zakresie opracowań dot. efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • wszelkie doniesienia opublikowane w postaci pełnego tekstu odnoszące się do skuteczności w warunkach realnej praktyki.

Aneks 1 Projekt programu lekowego

LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA BRYGATYNIBEM (ICD-10 C 34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria włączenia</p> <p>1.1 rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka;</p> <p>1.2 obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescence in situ hybridisation</i> - FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>new-generation sequencing</i> - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu</p> <p>1.3 progresja po zastosowaniu kryzotynibu we wcześniejszych liniach leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia, w tym również progresja w postaci nowej pojedynczej zmiany w OUN;</p> <p>1.4 obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5 ustąpienie lub zmniejszenie do 2. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek - utrata włosów);</p> <p>1.6 wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>1.7 sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>1.8 wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p>	<p>Dawkowanie brygatynibu w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;</p> <p>2) potwierdzenie obecności rearanżacji w genie ALK</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>11) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>12) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>7) EKG.</p>

<p>1.9 nieobecność przeciwwskazań do stosowania brygatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <p>(1) z zasadami terapii określonymi w punktach 2.1, 2.2, 2.3. oraz</p> <p>(2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.</p> <p>2.1. Stosowanie brygatynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>(1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>(2) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni).</p> <p>2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <p>(a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</p> <p>(b) zmian przerzutowych - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia - USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>3.1. wystąpienie progresji choroby - potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym - ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.</p>		<p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych. Wyjątek - badania czynnościowe tarczycy wykonywane co 8 tygodni.</p> <p>3. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia</p> <p>1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych - SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).</p> <p>4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 8. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>
--	--	--

<p>3.2. pogorszenie - istotne klinicznie - stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. common terminology criteria for adverse events – version 4.03.);</p> <p>3.4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);</p> <p>3.5. wystąpienie nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>3.6. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>3.7. przerwanie stosowania brygatynibu dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>3.8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>3.9. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p>		
---	--	--

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja TNM w raku płuca.	11
Tab. 2. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z klasyfikacją TNM.	12
Tab. 3. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004-2014. [dane KRN]..	15
Tab. 4. Liczba zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004-2014. [dane KRN].....	15
Tab. 5. Liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 - dane NFZ za AWA Zykadia.	15
Tab. 6. Opinie ekspertów klinicznych z zakresu szacowania populacji - dane za AWA Zykadia i Alecensa.	16
Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej - leczenie zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc.	20
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	26
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	26
Tab. 10. Ceny Alunbrig®	31
Tab. 11. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	32
Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia ALK+ NDRP.	34
Tab. 13. Zestawienie wybranych technologii opcjonalnych.	43
Tab. 14. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).....	44
Tab. 15. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	85

Bibliografia

- ACS 2018** American Cancer Society. Lung cancer (non-small cell). Dostęp online: 23.01.2019: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/what-is-non-small-cell-lung-cancer.html>.
- AEK
Brygatynib** Brygatynib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- ASCO 2017** Nasser Hanna, David Johnson, Sarah Temin, Sherman Baker Jr, Julie Brahmer, Peter M. Ellis, Giuseppe Giaccone, Paul J. Hesketh, Ishmael Jaiyesimi, Natasha B. Leighl, Gregory J. Riely, Joan H. Schiller, Bryan J. Schneider, Thomas J. Smith, Joan Tashbar, William A. Biermann, and Gregory Masters. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Dostęp online: 23.01.2019: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.74.6065>
- AWA
kryzotynib** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotynib) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-13/2013.
- AWA
kryzotynib_R
OS1** Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.6.2017.
- B. 6.** https://www.gov.pl/documents/292343/436711/B6_%28nowy_od_052018%29.docx/d0239592-ddb0-f2c4-528b-2d48749fb7cd
- B. 63.** <https://www.gov.pl/documents/292343/436711/b.63.-nowy-od-01.01.2018.docx/d41128aa-f083-0a27-6a52-3810f1489057>
- Besse 2014** Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1475-1484.
- Blackhall
2014** Blackhall F, Kim DW, Besse B, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(11):1625-1633.
- Boland 2009** Boland JM, Erdogan S, Vasmatazis G, Yang P, Tillmans LS, Johnson MRE, et al. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol.* 2009;40:1152-8.
- CADTH 2018** <https://cadth.ca/brigatinib-alunbrig-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-details>. Dostęp online: 27.11.2018.
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health* 2012;15:796-803.
- CCO 2016** Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2016 November 14. Program in Evidence-Based Care Guideline No.: 7-10 Version 3. Dostęp online: 23.01.2019, <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/31811>.
- Chan 2015** Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(1):36-54.

- Cheng 2010** Cheng H, Xu X, Cost DB, Powell CA, Halmos B. Molecular testing in lung cancer: the time is now. *Curr Oncol Rep.* 2010;12:335-48.
- Chia 2014** Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol.* 2014;6:423-432
- Chirieac 2012** Chirieac LR. Biology of lung cancer metastases. In: Cagle PT, Allen TC, Beasley MB, et al, eds. *Molecular Pathology of Lung Cancer.* Vol 6. New York, NY: Springer-Verlag; 2012:201-210. doi: 10.1007/978-1-4614-3197-8.
- ChPL Alecensa** Charakterystyka Produktu Lecznicznego Alecensa. Dostęp online: 23.01.2019: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_pl.pdf
- ChPL Alimta** Charakterystyka Produktu Lecznicznego Alimta. Dostęp online: 23.01.2019: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf.
- ChPL Docetaxel-Ebewe** Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel - Ebewe. Dostęp online: 21.09.2018: [http://www.onkologia-online.pl/upload/1/581/Docetaxel-Ebewe_\[2011.09_29\].pdf](http://www.onkologia-online.pl/upload/1/581/Docetaxel-Ebewe_[2011.09_29].pdf).
- ChPL Gemcit** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcit. Dostęp online: 22.01.2019: http://chpl.com.pl/data_files/2010-08-26_23.08.2010_Gemcit_SPC.pdf.
- ChPL Navelbine** Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine. Dostęp online: 22.01.2019: https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_vinorelbinestrides_0.pdf; <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=10882-c>.
- ChPL Paclitaxelum Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego Paclitaxelum Accord. Dostęp online: 22.01.2019: http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-10_Paclitaxelum_Accord_SPC_clean.pdf.
- ChPL Zykadia** Charakterystyka Produktu Lecznicznego Zykadia. Dostęp online: 23.01.2019: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_pl.pdf.
- Costa 2015** Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1881-1888.
- dane KRN** Strona internetowa: Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp online: 23.01.2019: <http://onkologia.org.pl/>.
- Doebele 2012 a** Doebele RC, Lu X, Sumey C, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2012;118(18):4502-4511.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017.
- ESMO 2018** D Planchard, S Popat, K Kerr, S Novello, E F Smit, C Faivre-Finn, T S Mok, M Reck, P E Van Schil, M D Hellmann, S Peters, ESMO Guidelines Committee; Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement_4, 1 October 2018, Pages iv192-iv237.
- Ferlay 2013** Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374-1403.
- Francisci 2015** Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: results from the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer.* 2015;51(15):2242-2253.

- Gainor 2013** Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4273-4281.
- Gainor 2016** Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-1133.
- G-BA 2019** <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/434/>, dostęp online: 2019.01.21.
- GBDCC 2017** Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-548.
- Gettinger 2016** Gettinger SN, Zhang S, Hodgson JG, et al. Activity of brigatinib in crizotinib resistant patients according to ALK mutation status. *J Clin Oncol.* 2016;34(suppl):[abstract 9060].
- Goldstraw 2018** Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
- Guérin 2015** Guérin A, Sasane M, Zhang J, et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ.* 2015;18(4):312-322.
- HAS 2018** Avis n° 2018.0045/AC/SEM du 7 novembre 2018 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'identification d'alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale de la spécialité ALUNBRIG (brigatinib). Dostęp online: 27.11.2018: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-11/ac_2018_0045_avis_atu_alunbrig_cd_2018_11_07_vd.pdf.
- Horn 2009** Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:4232-5.
- IARC 2017** International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Dostęp online: 20.09.2018: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- Isozaki 2015** Isozaki H, Takigawa N, Kiura K. Mechanisms of acquired resistance to ALK inhibitors and the rationale for treating ALK-positive lung cancer. *Cancers (Basel).* 2015;7(2):763-783.
- Kang 2014** Kang HJ, Lim HJ, Park JS, et al. Comparison of clinical characteristics between patients with ALK-positive and EGFR-positive lung adenocarcinoma. *Respir Med.* 2014;108(2):388-394.
- Katayama 2015** Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin Cancer Res.* 2015;21(10):2227-2235.
- Kayaniyil 2015** Kayaniyil S, Wilson J, Hurry M, Koch C, Zhang J, Liu G. Economic burden of patients with ALK+ mutation NDRP after treatment with crizotinib: a Canadian retrospective observational study [abstract PCN126]. Presented at: ISPOR 18th Annual European Meeting; November 7-11, 2015; Milan, Italy.
- Kim 2016** Kim DW, Mehra R, Tan DS, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):452-463.
- Klasyfikacja TNM** National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): non-small cell lung cancer. Ver 2.2018. Dostęp online: 20.09.2018:

- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Published December 19, 2017.
- Koivunen 2008** Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(13):4275-4283.
- Kris 2014** Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014;311(19):1998-2006.
- Krzakowski 2013** Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Via medica, Gdańsk 2013*, 69-102.
- Martelli 2009** Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettirossi V, Navarro A, Conte D, et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *Am J Pathol.* 2009 Feb;174(2):661-70. Epub 2009 Jan 15.
- Mok 2017** Mok TS, Kim DW, Wu YL, et al. Overall survival (OS) for first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK+ lung cancer. Presented at: 42nd ESMO Congress (ESMO 2017); September 8-12, 2017; Madrid, Spain.
- NCCN 2018** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 4.2018 – April 26, 2018, Dostęp online: 23.01.2019: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
- NCI 2017** National Cancer Institute. Non-small cell lung cancer treatment (PDQ®) - health professional version. Dostęp online: 27.09.2018: http://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#link/_12_toc.
- NCI 2018** National Cancer Institute. Cancer stat facts: lung and bronchus cancer. Dostęp online: 27.09.2018: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
- NCPE 2019** Brigatinib (Alunbrig®) is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with ALK-positive advanced NSCLC previously treated with crizotinib. Dostęp online: 21.01.2019: <http://www.ncpe.ie/drugs/brigatinib-alunbrig/>
- NICE 2011** NICE Pathways: Treating non-small-cell lung cancer. Dostęp online: 27.09.2018: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019. Dostęp on-line: 23.01.2019: <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>.
- Pao 2011** Pao W, Iafrate AJ, Su Z. Genetically informed lung cancer medicine. *J Pathol.* 2011;223:230-40.
- Peters 2017** Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-838.
- PTOK 2019** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.
- Ray 2013** Ray S, Dacosta-Byfield S, Ganguli A, Bonthapally V, Teitelbaum A. Comparative analysis of survival, treatment, cost and resource use among patients newly diagnosed with brain metastasis by initial primary cancer. *J Neurooncol.* 2013;114(1):117-125.
- Riihimäki 2014** Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;86(1):78-84.
- Rodig 2009** Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, et al. Unique clinographic features to characterize ALK-re-arranged NDRP lung adenocarcinoma in the Western population. *Clin Cancer Res.* 2009;15(16):5216-23.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku,

środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- Sakairi 2010** Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, Ikebe D, Kageyama H, Soda M, et al. EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clin Cancer Res.* 2010;16:4938-45.
- Scott 2018** Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, et al. EORTC QLQ-C30 reference values. Dostęp online: 20.09.2018: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/newsletter/reference_value_s_manual2008.pdf.
- Shaw 2011** Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2081-6.
- Shaw 2013 a** Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1105-1111.
- SIGN 2014** SIGN 137. Management of lung cancer. A national clinical guideline. February 2014. Dostęp online: 23.01.2019: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf>.
- SMC 2018** <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brigatinib-alunbrig-full-submission-smc2147/>. Dostęp online: 27.11.2018.
- Soda 2007** Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561-566.
- Solomon 2014** Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-2177.
- Soria 2017** Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10072):917-929.
- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Takahashi 2010** Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, Yoshizawa A, Menju T, Nakayama E, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:889-97.
- Takeda 2017** Takeda Pharmaceuticals. Data on File. 2017.
- Takeuchi 2009** Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinasе identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:3143-9.
- Takiguchi 2017** Takiguchi Y, Hida T, Nokihara H, et al. Updated efficacy and safety of the j-alex study comparing alectinib (ALC) with crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK fusion positive non-small cell lung cancer (ALK+ NDRP). *J Clin Oncol.* 2017;35(15):[abstract 9064].
- Toyokawa 2015** Toyokawa G, Seto T. Updated evidence on the mechanisms of resistance to ALK inhibitors and strategies to overcome such resistance: clinical and preclinical data. *Oncol Res Treat.* 2015;38(6):291-298.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Walker 2016 a** Walker MS, Wong W, Ravelo A, Miller PJE, Schwartzberg LS. Effect of brain metastasis on patient-reported outcomes in advanced NDRP treated in real-world community oncology settings. *Value Health.* 2016;19(3):[abstract PCN146].
- Walker 2016 b** Walker MS, Wong W, Ravelo A, Hazard S, Miller PJ, Schwartzberg L. Impact of disease progression on patient reported outcomes in advanced NDRP: evidence from patients treated in real world community oncology settings. *Value Health.* 2016;19(3):[abstract PCN147].

- Weickhardt 2012** Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(12):1807-1814.
- Wong 2009** Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009;115(8):1723-1733.
- Yoshida 2011** Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Sekine I, Fukayama M, Tsuda H. Comprehensive histologic analysis of ALK-rearranged lung carcinomas. *Lung Cancer.* 2011;72:309-15.
- Zhang 2010** Zhang X, Zhang S, Yang X, Yang J, Zhou Q, Yin L, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Molec Cancer.* 2010;9:188.
- Zhang 2012** Zhang X, Blanckmeister C, Cheng Y, Wu D, Yang J, Tian H et al. Retrospective study of clinicopathologic factors associated with ALK rearrangement and survival outcome in Chinese patients with non-small cell lung cancer. Abstract presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) conference, Vienna, Austria. September 28-October 2, 2012.
- Zhang 2015** Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e510-e521.
- Zhang 2016 a** Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The potent ALK inhibitor brigatinib (AP26113) overcomes mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in preclinical models. *Clin Cancer Res.* 2016;22(22):5527-5538.
- Zhang 2016 b** Zhang J, Song Y, Zhou ZY, Zhang C, Signorovitch J. The impacts on work productivity from ceritinib compared with chemotherapy for crizotinib-experienced ALK+ non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(4 suppl):S119-S120.