



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

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, październik 2019

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 patogeneza	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
2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
2.9 Wybór populacji docelowej	23
3 Interwencja	25
3.1 Charakterystyka interwencji	25
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	25
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	26
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	26
3.1.4 Mechanizm działania	26
3.1.5 Przeciwwskazania	27
3.1.6 Przedawkowanie	27
3.1.7 Działania niepożądane	27
3.1.8 Kompetencje personelu	30
3.2 Status refundacyjny w Polsce	30
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla brygatinibu (Alunbrig®)	30
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla brygatinibu (Alunbrig®)	31
3.5 Rekomendacje refundacyjne	31
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	31
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	33
4 Technologie opcjonalne	36
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	36
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	37
4.3 Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych	39

4.3.1	Alektynib.....	39
5	Efekty zdrowotne	43
6	Rodzaj i jakość dowodów.....	45
7	Podsumowanie	46
	Aneks 1 Projekt programu lekowego	47
	Spis tabel	50
	Bibliografia	51

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 refundowany w przypadku pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ALK po niepowodzeniu leczenia kryzotylinibem jest alektynib. Brygatynib jak dotąd przeszedł pozytywnie ocenę AOTMiT (2019 r. - ocena dotyczyła innych opakowań leku).

Niezaspokojona potrzeba medyczna

Po progresji w trakcie stosowania kryzotylinibu pacjenci mają bardzo krótkie przeżycie, które mogłoby zostać wydłużone poprzez zastosowanie terapii celowanej brygatynibem. 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 kryzotylinibu, częściowo z powodu nabytej oporności na leczenie. Z tego względu istotne jest zapewnienie tym pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej do zastosowania po kryzotylinibie, 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 kryzotylinibem;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi brygatynib (Alunbrig®);
- (C) komparator, który stanowi:
 - alektynib.
- (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 rearanżacją 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, przelyk, 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 okołooskrzelowych lub wnękowych 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 refundowane są wyłącznie kryzotynib i alektynib (w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca [ICD-10 C 34]).

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 23 października 2019 r. na dzień 1 listopada 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);
 - **alektynib** (możliwy do zastosowania w pierwszej linii leczenia oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem);
 - **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 jedynymi opcjami terapeutycznymi skierowanymi specyficznie do pacjentów z rearanżacją genu ALK są kryzotynib i alektynib. Alektynib jest obecnie jedyną terapią w sytuacji, w której leczenie kryzotynibem jest nieskuteczne.

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 jeden rodzaj terapii - alektynib stanowiący w chwili obecnej jedyną refundowaną opcję terapeutyczną u tych pacjentów.

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 17.10.2019. 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)	U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A). Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK powinni w pierwszej linii leczenia otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (I, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</p> <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 rearanzacji 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 rearanzacją 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 określone indywidualnie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SEOM 2019 (Hiszpania)	<p>W przypadku pacjentów, u których występuje oporność lub nietolerancja kryzotyningu, można zalecić stosowanie certyningu (IA), alektyningu (IA) lub brygatynibu (IIA). Certyning i alektyning 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 kryzotyning.</p> <p>Lorlatynib wykazał aktywność u pacjentów, którzy mieli progresję po inhibitorach ALK następnej generacji (certyning, alektyning 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>
NCCN 2018 (Stany Zjednoczone)	<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 kryzotyningu), należy rozważyć zastosowanie terapii miejscowej, kontynuować stosowanie kryzotyningu lub zastosować jeden z trzech leków: certyning, alektyning 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCI 2018 (Stany Zjednoczone)	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 .
ASCO 2017 (Stany Zjednoczone)	<p>W leczeniu pierwszej linii pacjentów z rearanżacją genu ALK zaleca się kryzotynib (jakość dowodów: mocna, siła zalecenia: wysoka).</p> <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 2019 (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 skринingu. 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>Certynib 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 heterogennymi grupami chorych;</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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>
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. *fluorescent 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 umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
- czynność wątroby umożliwiającą 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, rearanżacji 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 Hiperglikemia 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 23 października 2019 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]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) odnaleziono jedną rekomendację, która dotyczyła zastosowania brygatinibu (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanzacją genu ALK. Rekomendację przedstawiono w Tab. 12.

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

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTWAOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2019 z dnia 2 września 2019 r.</p> <p>Rekomendacja nr 75/2019 z dnia 3 września 2019 r.</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10:C34)”</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046260649637, • Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 180 mg, EAN: 07046261705349, • Alunbrig (brygatynib), 7 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046261113250, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> 	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem. W ramach analizy skuteczności klinicznej brygatynibu przedstawiono wyniki naiwnego porównania z alektynibem oraz porównania po korekcie o różnice w charakterystyce populacji. Wyniki wskazują na możliwą wyższą skuteczność brygatynibu m.in. w zakresie przeżycia całkowitego, jak również przeżycia wolnego od progresji. Zbieżne wnioski płyną również z przeprowadzonej analizy sieciowej. W zakresie bezpieczeństwa niemożliwe było porównanie wyników z badań, w związku z czym przedstawiono zestawienie wyników, wskazujące na podobny profil bezpieczeństwa obydwu substancji.</p>

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTWAOTMiT
		<p>Dostępne dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo brygatynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z dwóch badań klinicznych ALTA (Huber 2018, Kim 2017) i badania 101 (Bazhenova 2017, Gettinger 2016). Przeprowadzone porównanie (analiza MAIC, analiza sieciowa) z aktualnie finansowanym w Polsce komparatorem (alektynibem) wykazało, że brygatynib ma przewagę nad komparatorem pod względem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika obiektywnych odpowiedzi. Nie wykazano różnic, między innymi pod względem wskaźnika kontroli choroby, odpowiedzi całkowitej oraz częściowej. Podsumowując, dostępne dane wskazują, że brygatynib jest co najmniej tak samo skuteczny, jak obecnie finansowany komparator.</p>	

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla brygatynibu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 17.10.2019 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nih.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/>.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla brygatynibu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE, marzec 2019	zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuc u pacjentów z anaplastyczną kinazą chłoniaka (ALK) u dorosłych, którzy byli już uprzednio leczeni kryzotynibem	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu brygatynib jest zalecany w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją ALK u dorosłych, którzy byli uprzednio leczeni kryzotynibem. Zalecenie obowiązuje wyłącznie wówczas, gdy firma zapewni lek zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Osoby z zaawansowanym NDRP z dodatnim wynikiem ALK, które były leczone kryzotynibem, otrzymują obecnie cerytynib jako kolejne leczenie. Dowody kliniczne oparte na pośrednich porównaniach badań sugerują, że osoby stosujące brygatynib mają dłuższe przeżycie całkowite (OS) oraz dłuższy czas do progresji (TTP) niż te, które stosują cerytynib. Brygatynib może być bardziej skuteczny w przypadku przerzutów do mózgu i lepiej tolerowany niż obecne leczenie. Szacunki dotyczące opłacalności są niepewne, szczególnie pod względem tego, czy korzyści wynikające z leczenia brygatynibem utrzymują się po zakończeniu leczenia. Najbardziej prawdopodobne szacunki dla brygatynibu w porównaniu z cerytynibem znajdują się w górnej części zakresu, który NICE zwykle uważa za akceptowalny. Jednak populacja kwalifikująca się do brygatynibu jest niewielka i zmniejsza się, ponieważ kryzotynib nie jest już uważany za leczenie pierwszego rzutu w przypadku NDRP z dodatnim wynikiem ALK. Przyszłe leczenie będzie ograniczone wyłącznie do pacjentów, którzy uprzednio stosowali kryzotynib. Biorąc pod uwagę te wyjątkowe okoliczności, brygatynib jest zalecany w przypadku zaawansowanego NDRP z rearanżacją ALK u dorosłych, którzy otrzymywali kryzotynib.</p>
SMC, maj 2019	zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuc u pacjentów z anaplastyczną kinazą chłoniaka (ALK) u dorosłych, którzy byli już uprzednio leczeni kryzotynibem	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Brygatynib był związany z odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynoszącym 56% w otwartym, jednoramiennym badaniu fazy II u pacjentów z NDRP z dodatnim wynikiem ALK, u których wystąpiła progresja w trakcie leczenia pierwszym rzutu kryzotynibem. Ta rekomendacja SMC uwzględnia korzyści płynące ze schematu dostępu pacjenta (PAS), który zwiększa opłacalność brygatynibu. Rekomendacja jest uzależniona od stałej dostępności PAS w NHS Scotland lub ceny katalogowej, która jest równoważna lub niższa.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA, lipiec 2019	zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuc u pacjentów z anaplastyczną kinazą chłoniaka (ALK) u dorosłych, którzy byli już uprzednio leczeni kryzotynibem	Rekomendacja pozytywna
CADTH, sierpień 2019	zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuc u pacjentów z anaplastyczną kinazą chłoniaka (ALK) u dorosłych, którzy byli już uprzednio leczeni kryzotynibem	Rekomendacja negatywna Uzasadnienie Brak dowodów na korzyść kliniczną z zastosowania brygatynibu w porównaniu z alektynibem i cerytynibem, jak również chemioterapią jednoskładnikową. Mimo braku wątpliwości co do korzystnych wyników brygatynibu pod względem odpowiedzi guza, brak jest dostatecznych danych porównawczych.

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 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], w chwili obecnej spośród technologii celowanych (ukierunkowanych na nowotwory z rearanżacją genu ALK) w populacji, u której doszło do progresji w trakcie terapii kryzotynibem refundowany jest wyłącznie alektynib. Stanowi to niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tej grupie pacjentów. 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 jednofarmakową w różnych schematach - możliwe do zastosowania substancje obejmują pemetreksed, docetaksel, winorelbina, 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. 14. Zestawienie wybranych technologii opcjonalnych.

Komparator	Uzasadnienie
Alektynib w monoterapii	Schemat jest zarejestrowany i refundowany obecnie w leczeniu ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuc po uprzedniej nieskuteczności kryzotyningu.

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: *Przeгляд systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (...).*

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], w chwili obecnej refundowany jest (w ramach katalogu leków stosowanych w ramach programów lekowych) alektynib. W tabeli poniżej zestawiono warunki refundacji alektynibu.

Tab. 15. 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	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 biorcy
Alectinibum	Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	2019-07-01	2 lata	1190.0, Alectinib	22826,62	23967,95	23967,95	B.6.	bezpłatny	0

4.3 Charakterystyka wybranych technologii opcjonalnych

4.3.1 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 wyptywu 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 chłoniaka 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 okołoczodołowy, obrzęk twarzy i obrzęk umiejscowiony) oraz ból mięśni (28%, w tym ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy).

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. 16.

Tab. 16. 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)	Alektynib (Alecensa®).
Efekty zdrowotne (O)	<p>W zakresie skuteczności:</p> <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). <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <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)	<p>W zakresie badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kontrolowane; • prospektywne badania jednoramienne. <p>W zakresie opracowań wtórnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne; <p>W zakresie opracowań dot. efektywności praktycznej:</p> <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.	19
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	25
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	25
Tab. 10. Ceny Alunbrig®.	30
Tab. 11. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	31
Tab. 12. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia ALK+ NDRP.	32
Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne dla brygatynibu.	34
Tab. 14. Zestawienie wybranych technologii opcjonalnych.....	37
Tab. 15. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych (NFZ).	38
Tab. 16. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	46

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: 18.10.2019; <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: 18.10.2019.
- 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 Leczniczego Alecensa. Dostęp online: 18.10.2019: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_pl.pdf
- ChPL Alimta** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta. Dostęp online: 18.10.2019: 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: 18.10.2019: http://chpl.com.pl/data_files/2010-08-26_23.08.2010_Gemcit_SPC.pdf.
- ChPL Navelbine** Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine. Dostęp online: 18.10.2019: 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: 18.10.2019: http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-10_Paclitaxelum_Accord_SPC_clean.pdf.
- ChPL Zykadia** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zykadia. Dostęp online: 18.10.2019: 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: 18.10.2019: <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: 18.10.2019.
- 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: 18.10.2019: 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: 18.10.2019: <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: 18.10.2019;

- 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, Pettrossi 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 2019** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2019, Dostęp online: 18.10.2019: 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: 18.10.2019: 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: 18.10.2019: <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: 18.10.2019: <http://www.ncpe.ie/drugs/brigatinib-alunbrig/>
- NICE 2011** NICE Pathways: Treating non-small-cell lung cancer. Dostęp online: 18.10.2019: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019. Dostęp on-line: 18.10.2019: <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: 18.10.2019: 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: 18.10.2019.
- 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.