

Analiza Problemu Decyzyjnego

Lorviqua[®] (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 6 lipca 2020 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34).....	16
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	19
2.3 Obraz kliniczny.....	20
2.4 Epidemiologia	30
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	33
2.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	35
2.7 Wpływ choroby na jakość życia	39
2.8 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	40
2.9 Leczenie NDRP	42
2.9.1 Ogólne zasady leczenia	42
2.9.2 Leczenie finansowane ze środków publicznych	47
2.9.3 Leczenie oceniane przez AOTMiT.....	49
2.9.4 Wytyczne kliniczne	51
2.9.4.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	51
2.9.4.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	55
2.9.4.2.1 <i>National Comprehensive Cancer Network</i>	55
2.9.4.2.2 <i>Spanish Society of Medical Oncology</i>	62
2.9.4.2.3 <i>Japanese Lung Cancer Society</i>	64
2.9.4.2.4 <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	67
2.9.4.2.5 <i>European Society for Medical Oncology</i>	69
2.9.4.2.6 <i>American Society of Clinical Oncology</i>	73
2.9.4.2.7 <i>Cancer Care Ontario</i>	76
2.9.4.2.8 <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	78
2.9.4.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	78
3 Wybór populacji docelowej.....	84

4	Liczebność populacji docelowej	85
5	Opis ocenianej interwencji – Lorviqua (lorlatynib)	88
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	89
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	107
6	Rekomendacje agencji HTA	108
6.1	Rekomendacje AOTMiT	108
6.2	Rekomendacje zagraniczne	108
7	Dobór komparatorów.....	115
8	Dobór punktów końcowych	125
9	Zakres analiz.....	126
9.1	Analiza kliniczna.....	126
9.2	Analiza ekonomiczna	127
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	129
10	Załączniki.....	131
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	131
10.1.1	Polskie wytyczne praktyki klinicznej.....	131
10.1.2	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	131
10.1.3	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>	132
10.1.4	<i>Japanese Lung Cancer Society</i>	132
10.1.5	<i>European Society of Medical Oncology</i>	133
10.1.6	<i>American Society of Clinical Oncology</i>	134
10.1.7	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	135
10.2	Opis komparatora – schematy chemioterapii z cisplatyną	137
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	140
10.3	Opis komparatora – schematy chemioterapii z pemetreksedem.....	141
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	147
10.4	Opis komparatora – schematy chemioterapii z docetakselem.....	148
10.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	154
10.5	Opis komparatora – alektynib	155
10.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	160
10.6	Opis komparatora – cerytynib.....	161
10.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	170

10.7	Opis komparatora – brygatynib.....	171
10.7.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	182
10.8	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca.....	183
10.9	Aktualnie obowiązujący program lekowy.....	198
10.10	Wnioskowany program lekowy.....	209
10.11	Wkład autorów w opracowanie analizy.....	213
	Spis Tabel.....	214
	Spis Wykresów.....	215
	Piśmiennictwo.....	216

Wykaz skrótów

ABPC	Atezolizumab, Bewacyzumab, Paklitaksel, Karboplatyna
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Acute Lymphoma Kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BSC	Leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CEA	Antygen rakowo-łagodowy (z ang. <i>Carcinoembryonic Antigen</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBUS	Ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa (z ang. <i>Endobronchial Ultrasound</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EML	<i>Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
EUS	Ultrasonografia wewnątrzprzełykowa (z ang. <i>Esophageal Ultrasound</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GGN	Górna granica normy
HAS	Haute Autorité de Santé
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Disease</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
JLCS	<i>Japanese Lung Cancer Society</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LOH	Utrata heterozygotyczności (z ang. <i>Loss of Heterozygosity</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left-Ventricle Ejection Fraction</i>)
MR	Rezonans Magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (z ang. <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Bez ustalonego podtypu (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PDC	<i>Platinum Doublet Chemotherapy</i>
PD-L1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death Ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa Tomografia Emisyjna (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	Czas przeżycia do progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire–Core 30</i>
QLQ-LC13	<i>Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer Module</i>
RCHT	Radiochemioterapia
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RT	Radioterapia
RTG	Radiogram

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

SEOM	<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SRBT	Radioterapia stereotaktyczna (z ang. <i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (z ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitors</i>)
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, który określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe (z ang. T – <i>primary tumor</i> , N - <i>nearby [regional] lymph nodes</i> , M - <i>distant metastasis</i>)
TTP	Czas do wystąpienia progresji choroby (z ang. <i>Time to Progression</i>)
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Streszczenie

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłtoniaka anaplastycznego (*ALK*, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), u których doszło do progresji po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji.

Problem zdrowotny

Rak płuca stanowi około 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest uważany za najczęściej występujący nowotwór złośliwy na świecie. Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2017 r. odnotowano 21 545 nowych zachorowań na raka płuca oraz 23 324 zgonów z powodu tego rozpoznania. Umieralność z powodu nowotworów płuca w Polsce jest u obu płci wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) jest jednym z podtypów histologicznych nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10: C34).

Istotne znaczenie w rozwoju raka płuca mają szlaki molekularne, w które zaangażowane są czynniki wzrostowe i regulujące szlaki sygnałowe

we poprzez receptory kinaz tyrozynowych. Rearanżacja genu *ALK* prowadzi do powstania chimerycznego białka o właściwościach onkogennych, które w sposób ciągły pobudza komórki nowotworowe do wzrostu i podziałów. Rearanżacja ta stwierdzana jest w 2-12% przypadków NDRP (*Ryska 2018*; jednak w literaturze częściej odnotowuje się wartości do maksymalnie 5%), a w typie gruczołowym z częstością 4-6%, niezależnie od rasy. Mutacja ta dotyczy zwykle osób w młodszym wieku i wcześniej niepalących.

Szacuje się, że odsetek przeżyć 5-letnich chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK* wynosi mniej niż 10%. Ponadto u chorych z mutacją genu *ALK* odnotowywano niższe odsetki odpowiedzi na leczenie chemioterapią w schematach opartych na pochodnych platyny oraz skrócenie czasu do progresji choroby w porównaniu do chorych bez mutacji.

Oceniana interwencja

Lorlatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK III generacji, zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby: po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*); lub po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK.

Lorlatynib stanowi nowoczesną terapię odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby pacjentów z powyższym rozpoznaniem, ponieważ jest jedynym ALK TKI zarejestrowanym do stosowania po niepowodzeniu TKI II generacji i po co

najmniej 2 liniach inhibitorów ALK. Skuteczność ocenianej interwencji była podobna zarówno wśród chorych leczonych lorlatynibem w ramach II, jak i III linii leczenia. Ponadto, niewątpliwie ogromną zaletą terapii lorlatynibem jest jego zdolność do aktywności w ośrodkowym układzie nerwowym oraz szerokie spektrum działania przeciwko najbardziej znanym mutacjom oporności na domenę kinazy ALK, które mogą rozwinąć się podczas leczenia stosowanymi aktualnie ALK TKI I i II generacji.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego NDRP z rearanżacją genu *ALK* można zastosować:

- u pacjentów, u których progresja wystąpiła po chemioterapii (CHT) - kryzotynib, alektynib, cerytynib lub brygatynib;
- u pacjentów, u których progresja wystąpiła po leczeniu kryzotynibem - inhibitory kinazy tyrozynowej ALK II generacji (alektynib, brygatynib lub cerytynib), lub chemoterapię;
- u pacjentów, u których progresja wystąpiła po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej nowszej generacji (alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem) - leczenie **lorlatynibem** lub chemioterapię;
- odrębne zalecenia dotyczą subpopulacji chorych z oligoprogresją w trakcie leczenia kryzotynibem lub ALK TKI II generacji, u których można rozważyć

miejscowe leczenie przerzutu z kontynuacją dotychczas stosowanego ALK TKI I lub II generacji, bądź miejscowe leczenie przerzutu z rozpoczęciem ALK TKI II generacji;

- w kolejnej linii leczenia, u chorych, u których doszło do progresji choroby po drugiej linii leczenia inhibitorami kinazy ALK (alektynib, brygatynib lub cerytynib) zaleca się leczenie **lorlatynibem** lub chemioterapię.

W chwili obecnej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w ramach programu lekowego „B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” finansowaniem ze środków publicznych u chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu w stadiach zaawansowania miejscowego (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienia (stopień IV) objęte są: kryzotynib - u chorych z rearanżacją w genie *ALK* lub *ROS1* oraz alektynib i cerytynib - u chorych z rearanżacją w genie *ALK*.

Z kolei u chorych po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii lub chemioterapii jednolekowej finansowana jest terapia kryzotynibem. Natomiast chorzy po niepowodzeniu terapii kryzotynibem mogą otrzymywać alektynib lub cerytynib, zgodnie z zapisami rejestracyjnymi. Ogólne zapisy programu lekowego umożliwiają również zastosowanie refundowanych inhibitorów II generacji po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK – co teoretycznie dopuszcza zastosowanie cerytynibu po alektynibie i na odwrót. Wytyczne kliniczne wskazują, że możliwe jest zasto-

sowanie chemioterapii, jednocześnie podkreślając, iż leczeniem z wyboru u chorych na NDRP z rearanżacją genu *ALK* jest zastosowanie leków anty-*ALK*. Jak wskazują wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej u chorych na NDRP możliwe jest zastosowanie w ramach chemioterapii skojarzenia cisplatyny z pemetreksedem (w przypadku raków o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego postępowanie to określono jako najskuteczniejszą opcję) lub docetakselu, lub pemetreksedu (w II linii leczenia).

Z uwagi na powyższe jako właściwy komparator należy wskazać standardową chemioterapię, jednak w związku z rozszerzonym wskazaniem refundacyjnym, alektynib i cerytynib również zostaną uwzględnione w grupie komparatorów. Ponadto, z uwagi na toczący się proces oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w Polsce, brygatynib – zostanie również uwzględniony w analizie klinicznej jako komparator dodatkowy.

Dobór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym populację docelową dla produktu leczniczego Lorviqua stanowić będą dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie *ALK* z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym: raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified* – NOS). Kolejnym istotnym kryterium kwalifikacji jest progresja po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji u chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka niedrob-

nokomórkowego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego).

Wymagana będzie 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, a także nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia), jak również nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu. Do leczenia lorlatynibem kwalifikowani będą pacjenci, u których doszło do ustąpienia lub zmniejszenia do 1. stopnia działań niepożądanych związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów), o sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po leczeniu inhibitorami *ALK* drugiej generacji w ramach proponowanego programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, Rozporządze-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

nie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration*.

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeглядów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) dotyczących lorlatynibu zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P. z ang. *Population*)** - dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z obecnością rearanżacji genu kinazy *ALK*, u których doszło do progresji choroby po leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* II generacji;
- **Interwencja (I. z ang. *Intervention*)** - lorlatynib stosowany zgodnie z zapisami ChPL;
- **Komparatory (C. z ang. *Comparison*)** – chemioterapia standardowa, alektynib, certynib, brygatynib (komparator dodatkowy);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. *Outcomes*)** - ocena skuteczności: odpowiedź na leczenie

(odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa), czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, odpowiedź zmian wewnątrzczaszkowych, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do wystąpienia progresji choroby, jakość życia, bezpieczeństwo;

- **Rodzaj włączonych badań (S. z ang. *Study design*)** - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych lub uaktualnionych wyników pełnotekstowych badań, przeglądy systematyczne oceniające lorlatynib.

Ponadto przeprowadzona zostanie dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Lorviqua należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-żyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jednakże z powodu ograniczonych danych klinicznych, wynikających m.in. z niewielkiej liczebności populacji docelowej,

konieczne będzie przeprowadzenie analizy wrażliwości uwzględniającej najważniejsze niepewności związane z oceną kliniczną produktu Lorviqua. W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego NDRP ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016). Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Lorviqua w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem spełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, zostanie rozważone uwzględnienie kosztów pośrednich.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania ocenianego leku we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej będzie uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Lorviqua w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia lorlatynibem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Lorviqua w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych) określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zaawansowanego NDRP ALK+, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów

klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia będzie uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu rozważone zostaną warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zgodnie z zaleceniami, w analizie uwzględnione zostaną nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczenia zostaną dokonane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie zostanie także poddany ocenie wpływ podjęcia refundacji wnioskowanej technologii medycznej na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, z ang. *anaplastic lymphoma kinase*), u których doszło do progresji po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji, tj. po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (TKI, z ang. *tyrosine kinase inhibitor*); lub kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34)

Klasyfikacje

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 nowotwory złośliwe oskrzela i płuca oznaczane są kodem C34 (*ICD-10 2016*), natomiast według klasyfikacji ICD-11 kodem 2C25 (*ICD-11 2018*).

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (*ICD-10 2016*) oraz ICD-11 (*ICD-11 2018*).

Symbol	Opis
Klasyfikacja ICD-10	
C34	<u>Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca</u>
C34.0	Oskrzele główne
C34.01	Ostroga tchawicy
C34.02	Wnęka
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuco, nieokreślone

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Symbol	Opis
Klasyfikacja ICD-11	
2C25	<u>Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca</u>
2C25.0	Gruzołakorak oskrzeli lub płuc
2C25.1	Rak drobnokomórkowy oskrzeli lub płuc
2C25.2	Rak płaskonabłonkowy oskrzeli lub płuc
2C25.3	Rak wielkomórkowy oskrzeli lub płuc
2C25.4	Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokrynne oskrzeli lub płuc
2C25.5	Nieokreślony nowotwór złośliwy nabłonka oskrzeli lub płuc
2C25.Y	Inne określone nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc
2C25.Z	Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc, nieokreślone

Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca dotyczy ich postaci morfologicznej, która warunkuje cechy biologiczne guza, przebieg klinicznych schorzenia oraz algorytm postępowania onkologicznego. W podstawowej, uproszczonej klasyfikacji nowotworów złośliwych płuc uwzględnia się raki niedrobnokomórkowe, raki drobnokomórkowe, rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca oraz nienabłonkowe nowotwory płuc, w obrębie których wyróżnia się dodatkowe kategorie, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (*Jassem 2018, Travis 2015*).

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca	
	rak drobnokomórkowy
	rak płaskonabłonkowy
<u>rak niedrobnokomórkowy</u>	rak gruczołowy
	rak wielkomórkowy
	raki gruczołowo-płaskonabłonkowe
	raki z gruczołów typu śliniankowatego
rzadkie nowotwory nabłonkowe płuca	raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego
	rakowiaki
	guzy mezenchymalne
nienabłonkowe nowotwory płuca	guzy zarodkowe
	nowotwory układu chłonnego

Rak płuca może być również klasyfikowany na podstawie wyniku badania histopatologicznego. Tabela poniżej przedstawia aktualnie obowiązującą histologiczną klasyfikację raka płuca wg WHO (2015).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2019).

Typ	Podtyp
Rak gruczołowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rak gruczołowy tapetujący (<i>lepidic adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy groniasty (<i>acinar adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy brodawkowy (<i>papillary adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy drobnobrodawkowy (<i>micropapillary adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy lity (<i>solid adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy naciekający z wytwarzaniem śluzu (<i>invasive mucinous adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu (<i>mixed mucinous and nonmucinous</i>) • Rak gruczołowy koloidalny (<i>colloid adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy z komórek typu płodowego (<i>fetal adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy z komórek typu jelitowego (<i>enteric adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy o niewielkiej inwazyjności (<i>minimally invasive adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>) • Zmiany przedinwazyjne: <ul style="list-style-type: none"> — atypowa hiperplazja gruczołowa (<i>atypical adenomatous hiperplasia</i>) — rak gruczołowy <i>in situ</i> (<i>adenocarcinoma in situ</i>) z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>)
Rak płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> • Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (<i>keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) • Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) • Zmiana przedinwazyjna — rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i> (<i>squamous-cell carcinoma in situ</i>)
Nowotwory neuroendokryne	<ul style="list-style-type: none"> • Rak drobnokomórkowy (<i>small-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) • Rak wielkokomórkowy (<i>large-cell carcinoma</i>) z odmianą w postaci raka złożonego (<i>combined</i>) • Rakowiaki typowy i atypowy (<i>typical and atypical carcinoids</i>) • Zmiana przedinwazyjna — rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc neuroendokrynno-komórkowa (<i>diffuse idiopatic pulmonary neuroendocrine hiperplasia</i>)
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakiowate	<ul style="list-style-type: none"> • Rak mięsakiowaty pleomorficzny (<i>pleomorphic sarcomatoid carcinoma</i>) • Rak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle-cell sarcomatoid carcinoma</i>) • Rak olbrzymiokomórkowy (<i>giant-cell sarcomatoid carcinoma</i>) • Mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>) • Blastoma płuc (<i>pulmonary blastoma</i>)
Raki typu z gruczołów ślinowych	<ul style="list-style-type: none"> • Rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid carcinoma</i>) • Rak gruczołowo-torbielowaty (<i>adenoid-cystic carcinoma</i>)
Raki niesklasyfikowane	

Analizowany problem decyzyjny dotyczy pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego *ALK*. Wnioskowany program lekowy zakłada kwalifikację chorych na:

- raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub
- raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub
- raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (z ang. *not otherwise specified* – NOS).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych (Krzakowski 2019). Prawdopodobnie rozwija się on z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania, która pod wpływem substancji rakotwórczych ulega rozrostowi, metaplazji lub przemianie nowotworowej (Jassem 2018).

Dominującym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca jest palenie papierosów z uwagi na substancje rakotwórcze zawarte w dymie tytoniowym. Ocenia się, że palenie czynne jest przyczyną około 90% zachorowań, natomiast palenie bierne około 1/3 zachorowań u osób niepalących mieszkających z palaczami tytoniu oraz około 1/4 zachorowań wśród pozostałych osób niepalących (Jassem 2018).

Uważa się, że istotne znaczenie w etiologii raka płuca w Polsce może mieć zanieczyszczenie powietrza w Polsce. Ryzyko zachorowania zwiększa ekspozycja na radon w domach - uzależnione jest ono zarówno od konstrukcji budynków, jak i stężenia tego pierwiastka w powierzchniowych warstwach gleby (Jassem 2018).

Mniejsze znaczenie przypisuje się innym czynnikom tj. predyspozycja genetyczna, promieniowanie jonizujące, narażenie na azbest, metale ciężkie i niektóre substancje chemiczne, jednak część z wymienionych substancji może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym (Jassem 2018).

Za rozwój i progresję raka płuca odpowiedzialne są również liczne zaburzenia molekularne, zwłaszcza mutacje protoonkogenów – zwiększenie aktywności *KRAS* i *MYC* i genów supresorowych – zmniejszenie aktywności *P53*, *RB*, *CDKN2*. Typowa dla raka płuc jest również utrata heterozygotyczności (LOH, z ang. *loss of heterozygosity*) chromosomów 3p, 5p, 8p, 9q, 11q i 17q (Jassem 2018).

Istotne znaczenie w rozwoju raka płuca mają szlaki molekularne, w które zaangażowane są czynniki wzrostowe wiążące się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek i regulujące szlaki sygnałowe poprzez receptory kinaz tyrozynowych. Rearanżacja genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, z ang. *acute lymphoma kinase*) najczęściej polega na fuzji domeny kinazowej tego genu z genem *EML-4* (z ang. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) w wyniku czego powstaje chimeryczne białko o właściwościach onkogennych, które w sposób ciągły pobudza komórki nowotworowe do wzrostu i podziałów (Metro 2017).

2.3 Obraz kliniczny

Rak płuca rozwija się centralnie — w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana „przywnękowa”) — lub obwodowo. Nowotwór ten rzadko występuje w postaci pojedynczej zmiany obwodowej bez powiększenia węzłów chłonnych (Krzakowski 2019).

Rak płuca należy do nowotworów, w których objawy występują zwykle późno (Krzakowski 2019), a we wczesnej fazie nowotwór ten przebiega bezobjawowo. **Objawy podmiotowe** można podzielić na ogólne, związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu (naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej), wynikające z rozwijających się przerzutów odległych oraz zespoły paranowotworowe (Tabela 4) (Krzakowski 2019, Jassem 2018).

Tabela 4. Objawy raka płuca (Krzakowski 2019, Jassem 2018).

Objawy ogólne	Objawy związane z szerzeniem się nowotworu
<ul style="list-style-type: none"> • ból stawów • ogólne osłabienie • ubytek masy ciała • podwyższenie ciepłoty ciała • zaburzenia czucia powierzchniowego • objawy zakrzepowego zapalenia żył • inne objawy zespołów paranowotworowych 	<ul style="list-style-type: none"> • kaszel (niepokojąca jest szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub niepalących przewlekle kaszlących; jest to najczęstszy objaw występujący u > 50% chorych) • duszność (występuje u 30-40% chorych) • krwioplucie (występuje u 15-30% chorych) • ból w klatce piersiowej (występuje u 25-35% chorych; miejscowy ból w klatce piersiowej występuje przy nacieczeniu ściany klatki piersiowej) • nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc (pierwszy objaw u 15-20% chorych) • chrypka (w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego) • zaburzenia połykania • ból w barku i zespół Hornera (guz umiejscowiony w szczycie płuca) • zespół żyły głównej górnej (przy masywnym zajęciu śródpiersia)

Objawy ogólne	Objawy związane z szerzeniem się nowotworu
	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia rytmu serca (przy nacieczeniu serca i osierdzia)

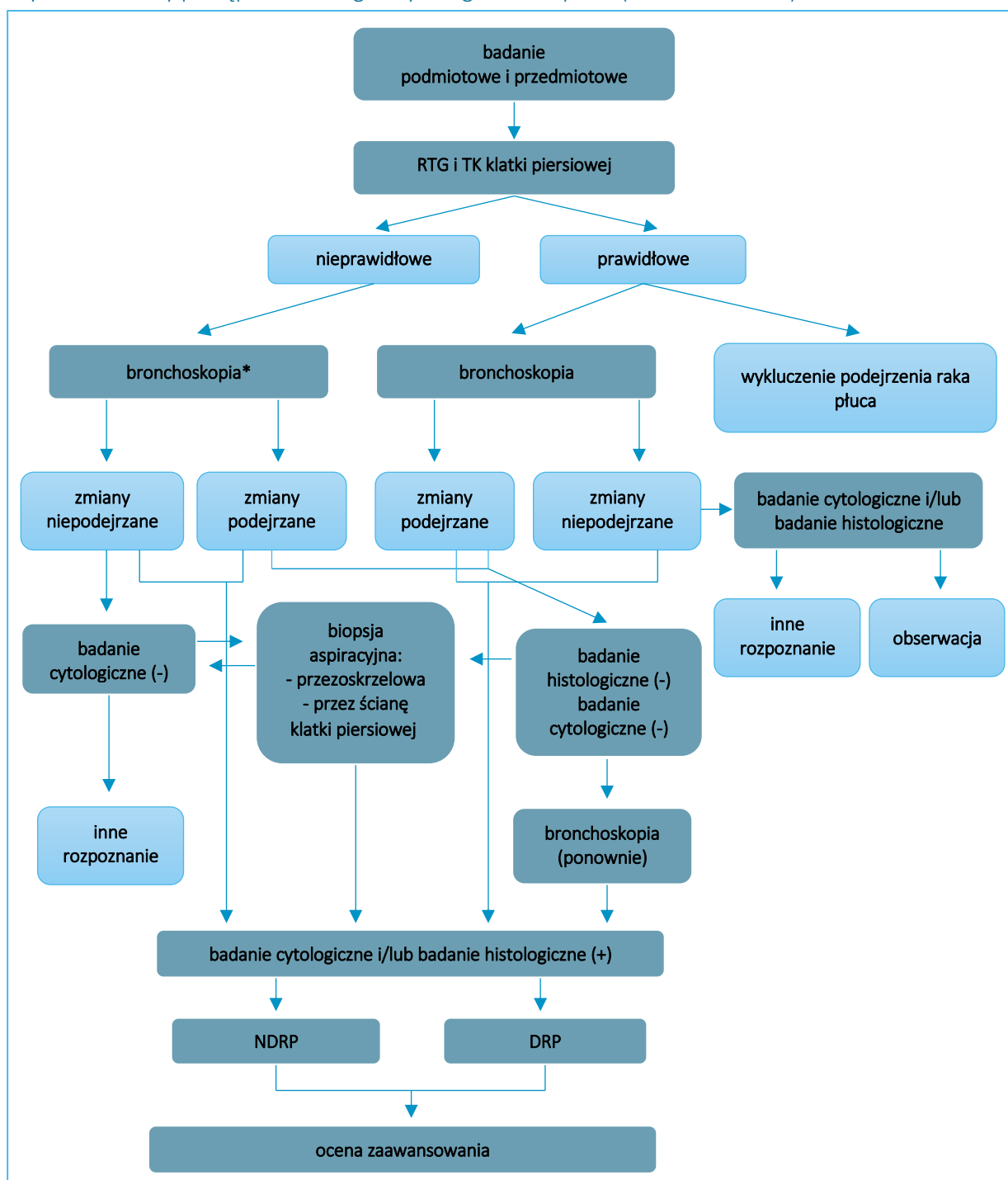
Dominującymi objawami ogólnoustrojowymi zaawansowanego raka płuca są postępujące wychudzenie i osłabienie (*Jassem 2018*).

Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności — w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym). Przerzuty mogą także powstawać w narządach odległych bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (*Krzakowski 2019*). **Objawy związane z przerzutami do narządów odległych** obejmują ból kości i rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe w przypadku przerzutów do kości; ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowań i osobowości w przypadku przerzutów do OUN; ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała, żółtaczkę w przypadku rozwoju przerzutów w wątrobie (*Jassem 2018*).

Objawy przedmiotowe uzależnione są od zaawansowania i lokalizacji ognisk nowotworu. W zaawansowanych stadiach choroby mogą występować objawy zespołu żyły głównej górnej, płynu w jamie opłucnej lub w worku osierdziowym, niedodmy lub zapalenia płuc, powiększenia regionalnych (nadobojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększenia wątroby, objawy ogniskowe ze strony OUN, neuropatie obwodowe oraz bolesność uciskową kości. Stosunkowo częstym objawem są także palce pałeczkowate (*Jassem 2018*).

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca (Wykres 1) (*Jassem 2018*).

Wykres 1. Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca (Krzakowski 2019).



* w przypadku zmian zlokalizowanych w obwodowych częściach płuc w pierwszym etapie biopsja przez ścianę klatki piersiowej.

W przypadku podejrzenia raka płuca **badanie podmiotowe** składa się z wywiadu w kierunku objawów oraz dokładnej oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych (Krzakowski 2019).

Bez względu na wskazanie do dalszej diagnostyki jest wystąpienie asymetrycznych objawów w **badaniu przedmiotowym** układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem raka płuca (Krzakowski 2019). W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy w szczególności uwzględnić objawy opisane w poniższej tabeli.

Tabela 5. Objawy uwzględniane w diagnostyce przedmiotowej raka płuca (Krzakowski 2019).

Badanie przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> • objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzela (asymetria drżenia pierśowego, odgłosu opukowego lub szmeru płęcherzykowego oraz osłabienie szmeru płęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukowego), zlokalizowane (ogniskowe) świsty nad zajęętym oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowej lokalizacji • powiększenie obwodowych węzłów chłonných (zwłaszcza nadobojczykowych) • objawy obecności płynu w jamie opłęcnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru płęcherzykowego) • objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca) • objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, nasilona duszność, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych) • powiększenie wątroby • bolesność uciskową układu kostnego i ściany klatki piersiowej • objawy paranowotworowe • objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego • masę ciała w odniesieniu do wartości naleźnej

Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca obejmują badania obrazowe i badania morfologiczne, szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 6. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (Jassem 2018).

Badania obrazowe	Badania morfologiczne
<ul style="list-style-type: none"> • tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej – podstawowe badanie służące ocenie zmian nowotworowych w klatce piersiowej (zarówno ogniska pierwotne jak i przerzuty w węzłach chłonných) • radiogram (RTG) klatki piersiowej – w większości przypadków pozwala ono ujawnić zmiany chorobowe, ocenić wstępnie ich zasięgi i zaplanować dalsze postępowanie diagnostyczne; do typowych objawów naleźą: guz w miąższu płęcnym, niedodma związana ze zwężeniem dróg oddechowych, powiększenie węzłów chłonných wnątkowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłęcnej, uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach; badania naleźy zawsze wykonywać w projekcji tylnoprzodniej i bocznej • pozytonowa tomografia emisyjna (PET) – zwykle wykonywana w połączeniu z TK; pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonných, okre- 	<ul style="list-style-type: none"> • bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę makroskopową zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie wycinków do badania histologicznego, jak również pobranie popłęczyn z drzewa oskrzelowego • biopsja przez ścianę klatki piersiowej – w odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płęca najbardziej przydatna jest biopsja cienkoigłowa i gruboigłowa przez ścianę klatki piersiowej wykonywana pod kontrolą obrazu TK • biopsja endoskopowa pod kontrolą USG - wykorzystywana w ocenie węzłów chłonných śródpiercia; wykonuje się biopsję przez ścianę oskrzela lub przełyku odpowiednio pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS) lub wewnątrzprzełykowej (EUS) • badanie płynu z jamy opłęcnej – płyn w jamie opłęcnej może być materiałem do badania cytologicznego

Badania obrazowe	Badania morfologiczne
<p>ślić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy oraz ujawnić ogniska raka poza klatką piersiową</p> <ul style="list-style-type: none"> • rezonans magnetyczny (MR) – badania rzadko wykorzystywane w diagnostyce podstawowej, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz w przypadku guza szczytu płuca (guza Pancoasta) 	<ul style="list-style-type: none"> • badanie cytologiczne płwociny – obecnie rzadziej wykorzystywane; ma największą wartość w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach • inne metody pobrania materiału – rzadziej pobiera się materiał metodami chirurgicznymi (mediastinoskopia, mediastinomia, wideotorakoskopia, biopsja obwodowych węzłów chłonnych); jeśli nie można ustalić rozpoznania za pomocą wymienionych metod niezbędne jest wykonanie torakotomii

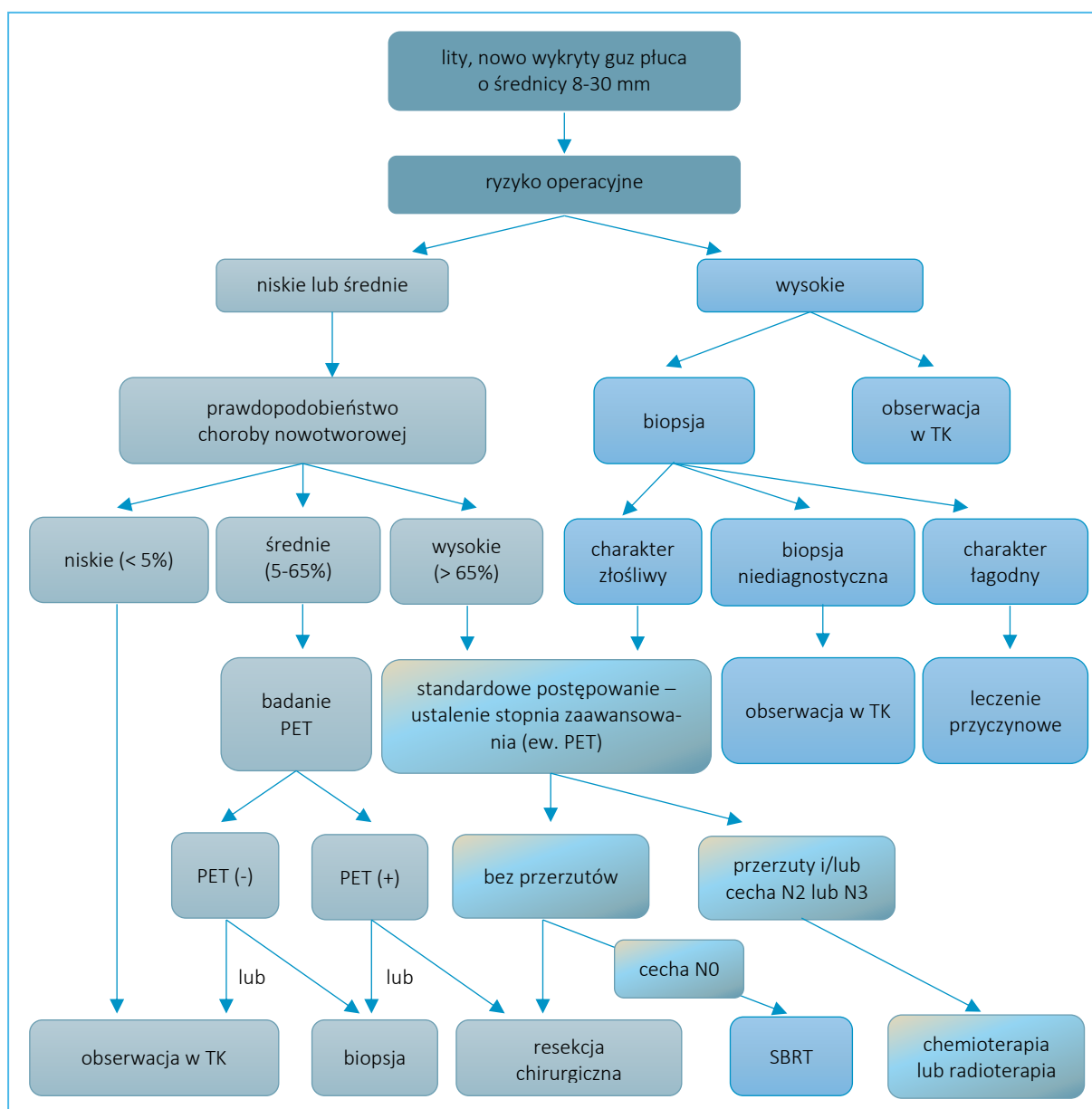
Badania obrazowe

Obrazy rentgenograficzne raka płuca mogą być bardzo zróżnicowane. Podejrzenie raka płuca powinno nasuwać zwłaszcza stwierdzenie w konwencjonalnym badaniu RTG klatki piersiowej cienia okrągłego (zmiana całkowicie lita, zmiana częściowo lita lub obraz tzw. mlecznej szyby); zmiany zarysu wnęki; zaburzeń powietrzności (asymetria, niedodma); zmiany naciekowej; wysięku w jamie opłucnej (*Krzakowski 2019*).

Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu umiejscowionego w okolicach o ograniczonej dostępności (np. szczyt płuca lub śródpiersie) lub obecności małej zmiany wewnątrzoskrzelowej. W związku z tym, u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie TK klatki piersiowej z użyciem podanego dożylnie środka cieniującego (badanie powinno dodatkowo obejmować górną część jamy brzusznej z nadnerczami). W szczególnych sytuacjach wykonuje się także badanie rezonansu magnetycznego (MR) klatki piersiowej, które może określić stan okolicznych struktur (np. szczyt płuca, ściana klatki piersiowej, przepona lub duże naczynia) (*Krzakowski 2019*).

W przypadku obecności w mięszu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm wskazane jest postępowanie proponowane przez *Fleischner Society* (Wykres 2), którego zasadniczymi elementami są określenie możliwości resekcji oraz prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany (*Krzakowski 2019*).

Wykres 2. Wytuczne postępowania w przypadku wykrycia w badaniu TK litego guzka płuca o średnicy 8–30 mm (Krzakowski 2019).



SBRT – radioterapia stereotaktyczna (z ang. *stereotactic body radiation therapy*).

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, z ang. *positron emission tomography*) w połączeniu z TK umożliwia różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz określenie wskazań do wykonania innych badań lub dalszej obserwacji. Jest również pomocne w ocenie zasięgu nowotworu przed planowanym leczeniem chirurgicznym oraz radykalnym napromienianiem i powinno być wykonywane u wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego oraz radykalnej radioterapii (RT) lub radiochemioterapii (RCHT) (Krzakowski 2019).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (chorzy w stopniach II i III przed resekcją miąższu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radykalną RCHT; pozostali chorzy — jedynie w przypadku obecności podejrzanych objawów). Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty (*Krzakowski 2019*).

Spśród **badań endoskopowych** u osób z podejrzeniem raka płuca wskazane jest wykonanie badania bronchofiberoskopowego, w trakcie którego zaleca się jednoczesne wykonanie biopsji, wymazu szczoteczkowego i pobranie popłuczyn oskrzelowych, co pozwala uzyskać czułość oceny cyto- i histologicznej w granicach 80%. W przypadku zmian centralnych podczas biopsji śródmiąższowej należy pobrać co najmniej 5 wycinków. Biopsja endoskopowa pod kontrolą USG (EBUS lub EUS) służy przede wszystkim ustaleniu rozpoznania i ocenie stopnia zaawansowania. Zaleca się pobranie co najmniej dwóch próbek z każdej lokalizacji (*Krzakowski 2019*).

W przypadku chorych na raka niedrobnokomórkowego szczególne znaczenie ma wykrycie ewentualnych ognisk poza klatką piersiową. Obowiązkowym badaniem przed rozpoczęciem leczenia jest TK klatki piersiowej i jamy brzusznej z podaniem środka cieniującego. Z uwagi na częste występowanie bezobjawowych przerzutów do OUN konieczne jest także wykonanie MR lub TK mózgu oraz badania scyntygraficznego kośćca z dodatkową oceną radiograficzną podejrzanych ognisk. W celu wykluczenia rozsiewu bywa również stosowana PET/TK (*Jassem 2018*).

W ramach **badań laboratoryjnych** wykonywanych w trakcie wstępnej diagnostyki raka płuca konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem i wskaźników układu krzepnięcia, badań biochemicznych (stężenie w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny oraz aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej i LDH) i badania ogólnego moczu. Inne badania wykonuje się w zależności od indywidualnych wskazań. Nie zaleca się oceny markerów surowiczych np. stężenia antygenu rakowo-płodowego (CEA, z ang. *carcinoembryonic antigen*) lub fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) (*Krzakowski 2019*).

Istotne jest również przeprowadzenie **oceny patomorfologicznej i molekularnej** , która pozwala na ustalenie typu i podtypu histologicznego oraz zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określenie stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego. Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują: histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie broncho-

fiberoskopii; cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli; histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku, określenie cech neuroendokrynności na podstawie obrazu mikroskopowego, a także wykonanie badania IHC. Badanie to jest niezbędne w celu określenia typu i podtypu histologicznego raka płuca oraz pozwala różnicować pierwotne raki płuca i przerzuty nowotworów o innych umiejscowieniach, co w praktyce dotyczy w największym stopniu raków gruczołowych. W przypadkach uzasadnionych trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy jednoczesnych cechach klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo obecności nowotworu, konsylium wielospecjalistyczne może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego (Krzakowski 2019).

Współczesna diagnostyka raka płuca obejmuje również badania molekularne. U chorych na zaawansowanego raka innego niż płaskonabłonkowy należy ocenić w dostępnym materiale obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu EGFR (aktywujących i odpowiadających za oporność). U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonego NDRP bez obecności mutacji aktywujących w genie EGFR należy przeprowadzić ocenę genów ALK i ROS1 w celu wykrycia rearanżacji. Ocenę genów można wykonać z wykorzystaniem materiału tkankowego lub — w przypadku potwierdzenia dostatecznej liczby komórek w preparacie — badania cytologicznego (preferowany jest materiał cytologiczny zatopiony w bloku parafinowym). Jeżeli planowane jest zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, należy przeprowadzić ocenę ekspresji białka PD-L1 (z ang. *programmed death ligand 1*) w materiale tkankowym lub w przypadku jego braku w materiale cytologicznym (Krzakowski 2019).

Ocena stopnia zaawansowania raka płuca

Ocenę stopnia zaawansowania raka płuca opracowuje się w oparciu o skalę TNM, która określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe. Poniższa tabela w szczegółowy sposób przedstawia klasyfikację stopnia zaawansowania TNM raka płuca (zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją *Union for International Cancer Control* (UICC) opracowaną w 2017 r.

Tabela 7. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (ESMO2019).

Cecha	Objaw
	T – guz pierwotny

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Cecha	Objaw
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczołowy ≤ 3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤ 5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzelu głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: — zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej — naciekanie opłucznej trzewnej — towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) — nerw przeponowy — osierdzie ścienne lub Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — śródpiersie — przepona — serce — wielkie naczynia — tchawica — nerw krtaniowy wsteczny — przełyk — kręgi — ostroga główna lub Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N – regionalne węzły chłonne	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Cecha	Objaw
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrz-płucnych (w tym bezpośrednie zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego)
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M – przerzuty odległe	
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Obecność przerzutów odległych
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej/osierdzia lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Obecność pojedynczego przerzutu odległego w jednym narządzie
M1c	c Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

Wynik oceny poszczególnych cech T, N i M stanowi podstawę określenia stopnia zaawansowania, co przedstawia kolejna tabela.

Tabela 8. Stopnie zaawansowania raka płuca (ESMO 2019a).

Stopień	Charakterystyka		
rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c, T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
IIIC	T2, T4	N3	M0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Stopień		Charakterystyka	
IVA	każde T	każde N	M1a, M1b
IVB	każde T	każde N	M1c

U chorych na raka płuca poddanych wycięciu miąższu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) jest dokładniejszy i odzwierciedla rokowanie chorych lepiej niż stopień określony klinicznie (cTNM) (Krzakowski 2019).

2.4 Epidemiologia

W wyniku szybkiego przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych (współczynników zapadalności, zachorowalności i umieralności) odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej programem lekowym populacji docelowej dla produktu leczniczego Lorviqua. Poniżej zaprezentowano dostępne dane odnoszące się do populacji chorych na raka płuca oraz jeśli było to możliwe do chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w poszczególnych stopniach zaawansowania, z rearanżacją genu *ALK*.

Dane dotyczące epidemiologii raka płuca w Polsce pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2017 r. odnotowano 21 545 nowych zachorowań na raka płuca oraz 23 324 zgonów z powodu tego rozpoznania (Tabela 9; KRN 2019). Szacuje się, że w 2020 r. w Polsce odnotowanych zostanie 29 448 zgonów z powodu raka płuca (8 307 u kobiet i 21 141 u mężczyzn), a w roku 2025 33 278 zgonów (9447 u kobiet i 23831 u mężczyzn) (Didkowska 2009).

Tabela 9. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C34 w Polsce w latach 2010-2016 (KRN 2019).

Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
zachorowania								
kobiety	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730	7 747
mężczyźni	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466	13 798
łącznie	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196	21 545
zgony								
kobiety	7 635	7 475	7 349	6 647	6 434	6 255	6 161	7 825
mężczyźni	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238	16 177	15 499
łącznie	23 822	23 436	23 531	22 628	22 261	22 493	22 338	23 324

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Zgłaszanie typu histologicznego nowotworu do KRN jest niekompletne (*Chorostowska-Wynimko 2017*). Na podstawie danych literaturowych szacuje się, że poszczególne typy histologiczne występują z następującą częstością:

- raki gruczołowe – około 40% zachorowań na NDRP,
- rak płaskonabłonkowy – około 25-30% chorych na NDRP,
- rak wielkokomórkowy – 10-15% zachorowań na NDRP (*ESMO 2019a*).

Poniżej przedstawiono informacje o chorych z rozpoznaniem ICD-10 C34 leczonych w Polsce opracowane na podstawie danych udostępnionych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Tabela 10. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C.34 na podstawie danych NFZ przekazanych do AOTMiT (*AWA Alecensa 2018, AWA Tecentriq 2018, NFZ 2019*).

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017 ³	2018
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C.34							
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C.34 (unikalne numery PESEL)	57 729	59 267	61 023	61 800	62 738	63 229	-
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 C.34 (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL)	bd.	bd.	2 165	3 160	3 662	2 689	-
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C.34 - leczonych							
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10 C.34 leczonych w ramach chemioterapii	bd.	bd.	590	989	1 151	922	-
Liczba pacjentów ICD-10 C.34 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” – docetaksel (unikalne numery PESEL) ^{1,2}	bd.	bd.	273	-	-	-	-
Liczba pacjentów ICD-10 C.34 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” – erlotynib (unikalne numery PESEL) ^{1,2}	bd.	bd.	223	236	231	204	265
Liczba pacjentów ICD-10 C.34 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” – gefitynib (unikalne numery PESEL) ^{1,2}	bd.	bd.	124	127	139	144	188
Liczba pacjentów ICD-10 C.34 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” – pemetreksed (unikalne numery PESEL) ^{1,2}	379	924	967	1 061	1 077	1 154	-
Liczba pacjentów ICD-10 C.34 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” – kryzotynib (unikalne numery PESEL) ^{1,2}	-	-	-	-	4	51	75

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- 1 dane te odnoszą się do pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C.34 bez rozróżnienia linii leczenia; pacjenci w danym roku mogli przyjmować więcej niż jeden lek;
- 2 pemetreksed do 31.12.2017 r. dostępny był w ramach programu lekowego;
- 3 dane za 2017 rok obejmują tylko I-III kwartał.

Rearanżację genu *ALK* stwierdza się w 2–12% przypadków NDRP (*Ryska 2018*; jednak w literaturze częściej odnotowuje się wartości do maksymalnie 5%), a w typie gruczolowym z częstością 4–6%, niezależnie od rasy (*Potempa 2014, Pikor 2013*). Dane literaturowe wskazują, że w Polsce odnotowuje się 3-5% chorych z rearanżacją genu *ALK* (*Krzakowski 2019*). Nie jest ona odnotowywana u chorych na raka płaskonabłonkowego (*Gerber 2014*). Mutacja ta dotyczy zwykle osób w młodszym wieku i wcześniej niepalących (*Zyśk 2018*).

Eksperti kliniczni ankietowani przez AOTMiT szacują roczną liczbę nowych rozpoznań NDRP z potwierdzoną obecnością rearanżacji genu *ALK* na 250-900 osób (większość opinii: 300 osób).

Tabela 11. Liczebność populacji chorych na NDRP *ALK+* w Polsce na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez AOTMiT (*AWA Zykadia 2018, AWA Alecensa 2018, AWA Alunbrig 2019*).

	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski (<i>AWA Alecensa 2018</i>)	(<i>AWA Alunbrig 2019</i>)	Ekspert kliniczny (dane niejawne) (<i>AWA Alecensa 2018</i>)	Prof. dr hab. n med. Paweł Krawczyk (<i>AWA Zykadia 2018</i>)	Dr n med. Joanna Streb (<i>AWA Zykadia 2018</i>)	Dr n. med. Wiesław Bał (<i>AWA Alunbrig 2019</i>)
Obecna liczba chorych						
Liczba dorosłych chorych na NDRP <i>ALK+</i> w ciągu roku w Polsce	300	150	320	320	Rocznie około 18-20 tys. chorych, z tego	1500
Liczba dorosłych chorych na NDRP <i>ALK+</i> uprzednio nieleczonych systemowo (I linia)	300	-	300	300	ALK-dodatnich 2-4%	-
Liczba dorosłych chorych na NDRP <i>ALK+</i> po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu i leczeniu kryzotyningiem w II linii lub nietolerancji leczenia kryzotyningiem	bd.	-	30	bd.	bd.	-
Chorzy nowozdiagnozowani						
Liczba dorosłych chorych na NDRP <i>ALK+</i> w ciągu roku w Polsce	250	300	300	300	ok. 300	900
Liczba dorosłych chorych na NDRP <i>ALK+</i> uprzednio nieleczonych systemowo (I linia)	250	-	300	300 (w tej grupie również chorzy z przeciwwskazaniami do	ok.300	-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski	Ekspert kli- niczny	Prof. dr hab. n med.	Dr n med. Joanna Streb	Dr n. med. Wiesław Bal
			leczenia)		
Liczba dorosłych chorych na NDRP ALK+ po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu i leczeniu kryzotynibem w II linii lub nietolerancji leczenia kryzotynibem	bd.	-	25	bd.	bd.

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Rak płuca jest najgorzej rokującym z nowotworów – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 10-15%. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na NDRP jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a wśród pacjentów w stadium zaawansowanym nowotworu stan sprawności i ubytek masy ciała (*Jassem 2018*).

Udział objawowych przerzutów do mózgu w przebiegu NDRP wynosi 10-37%, a około 25-30% spośród nich wykrywa się już w momencie rozpoznania. Ryzyko rozwoju przerzutów do mózgu jest wyższe u pacjentów w młodym wieku oraz w wyższym stopniu zaawansowania miejscowego (*Duchnowska 2009*). Wyjściowo, spośród chorych na NDRP z rearanżacją genu *ALK* 25-40% chorych nieleczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej *ALK* ma przerzuty do mózgu (*Toyokawa 2015*). Szacuje się, że ośrodkowy układ nerwowy jest miejscem rozwoju przerzutów u 70% chorych z wyjściową obecnością przerzutów do mózgu i u 20% chorych bez przerzutów do mózgu rozpoznanych wyjściowo (*Costa 2015*).

Odsetek przeżyć 5-letnich w NDRP operacyjnym szacuje się na 40%, w nieoperacyjnym na 3%, należy jednak zauważyć, że chorzy w stadium operacyjnym stanowią zdecydowaną mniejszość (15-20%) (*Jassem 2018*).

W opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT odsetek przeżyć 5-letnich chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK* wynosi mniej niż 10%, natomiast włączenie do leczenia kryzotynibu w ramach I linii leczenia zwiększa przeżycie 5-letnie do maksymalnie 20% (*AWA Alecensa 2018*). Dane literaturowe wskazują na niższy odsetek odpowiedzi na leczenie chemioterapią w schematach opartych na pochodnych platyny u chorych na zaawansowanego NDRP z potwierdzoną rearanżacją genu *ALK* w porównaniu do chorych bez tej mutacji (25% vs 35%) oraz skrócenie czasu do progresji choroby (5 miesięcy vs 6 miesięcy) (*Shaw 2009*).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Nie wszyscy chorzy z rearanżacją w genie *ALK* uzyskują odpowiedź na leczenie kryzotynibem, a jednocześnie u wielu chorych, którzy zareagowali na to leczenie rozwija się oporność (Zyśk 2018). Do występowania mutacji warunkujących oporność na leczenie dochodzi w szybkim czasie, 1-2 lat u 20% chorych leczonych kryzotynibem, aż u 54% chorych leczonych cerytynibem oraz u 53% chorych leczonych alektynibem i 71% chorych leczonych brygatynibem. Najczęściej występującą mutacją warunkującą oporność na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej *ALK* (*ALK TKI*) jest mutacja *G1202R* (Ganoir 2016) (szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 12. Częstość występowania mutacji warunkujących oporność na leczenie *ALK TKI* (Ganoir 2016).

Mutacje warunkujące oporność	ALK TKI I generacji		ALK TKI II generacji	
	kryzotynib	cerytynib	alektynib	brygatynib
<i>I1171T/N/S</i>	2%	4%	12%	0%
<i>C1156Y</i>	2%	8%	0%	0%
<i>I1151Tins</i>	2%	0%	0%	0%
<i>F1174L/C</i>	0%	17%	0%	0%
<i>V1180L</i>	0%	4%	6%	0%
<i>L1196M</i>	7%	8%	6%	0%
<i>G1202R</i>	2%	21%	29%	43%
<i>G1202del</i>	0%	8%	0%	0%
<i>D1203N</i>	0%	4%	0%	14%
<i>S1206Y/C</i>	2%	0%	0%	14%
<i>E1210K</i>	2%	0%	0%	29%
<i>G1269A</i>	4%	0%	0%	0%
ogółem	20%	54%	53%	71%

W badaniu *Ganoir 2016* wykorzystano linie komórkowe z najczęstszymi mutacjami genu *ALK*, które następnie leczono z użyciem kryzotynibu, cerytynibu, alektynibu, brygatynibu i lorlatynibu (inhibitor kinazy tyrozynowej *ALK* III generacji). W próbie tej wykazano, że wyłącznie lorlatynib zdolny jest do inhibicji fosforylacji poprzez wszystkie oceniane szlaki. Dodatkowo dla prawie wszystkich ocenianych mutacji lorlatynib przełamywał oporność na leczenie już przy $IC_{50} \leq 50$ nmol/l, w tym dla najczęściej występującej mutacji *G1202R*. Lorlatynib wykazywał również działanie przeciwko mutacjom podwójnym. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Tabela 13. Stężenia hamujące (IC₅₀) fosforylację dla ALK TKI oceniane w wybranych liniach komórkowych z mutacjami genu *ALK* (Ganoir 2016).

Mutacje warunkujące oporność	ALK TKI I generacji		ALK TKI II generacji		ALK TKI III generacji
	kryzotynib	cerytynib	alektynib	brygatynib	lorlatynib
V1	38,6	4,9	11,4	10,7	2,3
C1156Y	61,9	5,3	11,6	4,5	4,6
I1171N	130,1	8,2	397,7	26,1	49,0
I1171S	94,1	3,8	177,0	17,8	30,4
I1171T	51,4	1,7	33,6a	6,1	11,5
F1174C	115,0	38,0a	27,0	18,0	8,0
L1196M	339,0	9,3	117,6	26,5	34,0
L1198F	0,4	196,2	42,3	13,9	14,8
G1202R	381,6	124,4	706,6	129,5	49,9
G1202de	58,4	50,1	58,8	95,8	5,2
D1203N	116,3	35,3	27,9	34,6	11,1
E1210K	42,8	5,8	31,6	24,0	1,7
G1269A	117,0	0,4	25,0	-	10,0
D1203N+F1174C	338,8	237,8	75,1	123,4	69,8
D1203N+E1210K	153,0	97,8	82,8	136,0	26,6

IC₅₀ stężenie hamujące leku (z ang. *inhibitory concentration*);

■ IC₅₀ ≤ 50 nmol/l; ■ IC₅₀ >50 <200 nmol/l; ■ IC₅₀ ≥ 200 nmol/l.

2.6 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu raka płuca w 2019 roku wydano 14 910 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 383 290 (ZUS 2019). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 (ZUS 2019).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	383 290	14 910
2018	413 124	15 365
2017	426 030	15 892
2016	448 280	16 919
2015	464 696	17 540
2014	448 075	16 888

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2013	438 578	16 714
2012	439 179	16 834

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2019 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C34 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymały 584 osoby. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 169 osób. Zanotowano, że w 2019 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	584	407	166	11	169	102	65	2
2018	568	375	186	7	151	89	59	3
2017	547	317	224	6	145	73	68	4
2016	569	352	212	5	147	107	40	-
2015	532	340	189	3	95	54	40	-
2014	477	307	166	4	104	55	49	-
2013	403	229	172	2	117	57	59	1
2012	396	243	152	1	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orze-

czeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2019 ogółem wydano 1 161 pierwszorazowych i 1 350 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuca (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2019	1 161	832	228	101	1 350	1 012	257	81
2018	1 203	871	247	85	1 624	1 233	316	75
2017	1 319	903	338	78	1 962	1 459	421	82
2016	1 485	1 017	364	104	2 076	1 535	450	91
2015	1 576	1 067	402	107	2 190	1 619	478	93
2014	1 548	1 054	416	78	2 207	1 632	488	87
2013	1 582	1 124	407	51	2 171	1 630	482	59
2012	1 505	1 079	348	78	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	1 414	1 016	332	66	bd.	bd.	bd.	bd.
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2019	430	295	84	51	692	498	130	64
2018	431	313	81	37	795	573	165	57
2017	514	336	131	47	996	724	211	61
2016	592	381	156	55	1 096	801	224	71
2015	595	404	137	54	1 170	860	235	75
2014	620	412	169	39	1 128	836	220	72
2013	581	406	148	27	1 088	817	224	47
2012	536	378	121	37	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	508	366	115	26	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy								
2019	675	497	128	50	471	374	81	16
2018	728	531	149	48	615	497	101	17
2017	772	545	196	31	719	558	140	21
2016	846	602	196	48	754	569	165	20
2015	936	634	250	52	775	590	167	18
2014	895	623	233	39	821	606	201	14

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2013	962	694	244	24	832	630	190	12
2012	931	674	216	41	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	879	629	211	40	bd.	bd.	bd.	bd.
częściowa niezdolność do pracy								
2019	56	40	16	-	187	140	46	1
2018	44	27	17	-	214	163	50	1
2017	33	22	11	-	247	177	70	-
2016	47	34	12	1	226	165	61	-
2015	45	29	15	1	245	169	76	-
2014	33	19	14	-	258	190	67	1
2013	39	24	15	-	251	183	68	-
2012	38	27	11	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	27	21	6	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Chorzy z rozpoznaniem raka płuca mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku (2019) renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 C34 przyznano 5 osobom, w tym 2 kobietom i 3 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2018, gdzie rentę przyznano 10 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2019).

Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C34 (ZUS 2019).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2019	5	3	2	-
2018	10	5	5	-
2017	9	2	7	-
2016	6	4	1	1
2015	3	-	3	-
2014	9	7	2	-
2013	6	1	5	-
2012	10	4	6	-
2011	8	4	4	-

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej, na podstawie, której oszacowano koszty związane z leczeniem raka płuca. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (NFZ 2019).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji związanych z ICD-10 C34 ¹	całkowity koszt hospitalizacji związanych z ICD-10 C34
2017	46 590	63 910	2 910,56	30 288	88 155 041,28
2016	47 452	64 894	3 744,85	30 673	118 313 429,3
2015	46 149	62 118	3 885,77	29 163	113 320 710,5
2014	47 768	63 925	3 908,89	29 200	114 139 588
2013	46 605	62 390	3 905,87	28 352	110 739 226,2

1 dane dla kodów ICD-10: C34.8 - zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca; C34.9 - oskrzele lub płuco, nie określone; C34.1 - płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne; C34.3 - płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne; C34.2 - płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe.

2.7 Wpływ choroby na jakość życia

Pacjenci z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca doświadczają uciążliwych objawów, które w negatywny sposób wpływają na jakość ich życia. Na podstawie kwestionariusza *Lung Cancer Symptoms Scale* wykazano, że u chorych na raka płuca najczęstszymi objawami wpływającymi negatywnie na jakość życia były zmęczenie (98% pacjentów), utrata apetytu (98%), problemy z oddychaniem (94%), kaszel (93%), ból (90%), pojawienie się krwi w plwocinie (70%). Dodatkowo wykazano, że im bardziej nasilone były wymienione objawy tym niższa była jakość życia chorych (*Polanski 2016*). W badaniach klinicznych wykazano, że chorzy z NDRP oceniali wszystkie 8 domen kwestionariusza SF-36 o 8-73% niżej w porównaniu do populacji ogólnej. Szczególnie istotny wpływ na jakość życia ma obecność przerzutów odległych. Rozpoznanie IV stadium zaawansowania raka niedrobnokomórkowego wiąże się ze znacznym obciążeniem pacjentów mającym odzwierciedlenie w niskiej ocenie jakości życia. Doniesienia naukowe wskazują, że szczególnie pojawienie się przerzutów w mózgu powoduje istotnie szybsze pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem w porównaniu do pacjentów bez przerzutów w mózgu (*Trippoli 2001*).

Chorych na raka płuca bardzo często dotyka depresja (występująca u 23-40% chorych) oraz strach i przygnębienie (16-23%); poziom niepokoju wzrasta zwłaszcza podczas wydłużającej się chemioterapii

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

(Polanski 2016). Istotnym zagadnieniem jest również wycofywanie się chorych na raka płuca z życia społecznego, które może być wytłumaczone przewlekłym zmęczeniem, wynikającym zarówno z uciążliwych objawów choroby, jak i skutków ubocznych zastosowanego leczenia. Jak wykazano, zmęczenie było określane jako najpoważniejszy skutek uboczny leczenia onkologicznego przez 70% chorych, a 66% wskazywało, że ma ono większy wpływ na codzienną aktywność niż dolegliwości bólowe (Polanski 2016).

Poważnymi czynnikami ograniczającymi jakość życia chorych są również stadium zaawansowania nowotworu oraz konieczność dostosowywania schematu leczenia do progresji choroby, odbierana przez pacjentów jako wskaźnik złego rokowania. Należy zauważyć, że zastosowanie leków wydłużających przeżycie chorych często związane jest z pojawieniem się działań niepożądanych, które również wpływają negatywnie na jakość życia. W przypadku zastosowania chemioterapii w leczeniu chorych na raka płuca wykazano, że zwiększenie liczby cykli leczenia negatywnie koreluje z poziomem jakości życia. Z tego względu postuluje się, że pełen sukces terapeutyczny powinien być rozpatrywany nie tylko w kontekście poprawy przeżycia chorych, ale również osiągnięcia zadowalającego poziomu jakości życia pacjentów (Polanski 2016).

2.8 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Rak płuca należy do najpowszechniej występujących nowotworów na świecie. Ponad 80% przypadków stanowi typ niedrobnokomórkowy, a wśród nich 3-5% chorych cechuje się obecnością rearanżacji ALK (NCCN 6.2020). Zaawansowany rak płuca wiąże się z występowaniem istotnych objawów klinicznych, które wpływają na jakość życia chorych (Trippoli 2001, WALKer 2018). Do niedawna terapią możliwą do zastosowania u pacjentów z powyższym rozpoznaniem w stadium zaawansowanym (IV) była jedynie chemioterapia paliatywna. Wiadomym m.in. jest, że chorzy z potwierdzoną rearanżacją genu *ALK* w porównaniu do chorych bez tej mutacji uzyskują niższe odsetki odpowiedzi na leczenie chemioterapią oraz charakteryzują się krótszym czasem do progresji choroby (Shaw 2009). W ostatnich latach, dzięki możliwościom molekularnym, pacjenci uzyskali większy dostęp do leczenia celowanego. W przypadku chorych z NDRP i rozpoznąną rearanżacją genu *ALK* zastosowanie terapii celowanej wpływa na znaczne wydłużenie przeżycia całkowitego. Wśród technologii skutecznych w powyższym wskazaniu wyróżnia się inhibitory kinazy tyrozynowej ALK. Jednocześnie, pomimo spektakularnego sukcesu wspomnianych preparatów oraz uzyskiwania znacznych korzyści klinicznych przez pacjentów podczas terapii ALK TKI I generacji, często obserwuje się wykształcanie mechanizmów oporności na aktualnie

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

stosowane TKI, co istotnie redukuje ich efektywność. Wśród ALK TKI II generacji możliwe jest zastosowanie cerytynibu lub alektynibu, a także brygatynibu, jednak ten ostatni nie jest finansowany w warunkach polskich (*Solomon 2018, MZ 18/02/2020*). Ponadto, brak jest refundowanych terapii, które mogłyby być wdrożone w kolejnych liniach po nieskuteczności lub wytworzeniu oporności na ALK TKI II generacji (*NCCN 6.2020, MZ 18/02/2020*). Stosowanie u tych pacjentów standardowych metod postępowania, do których zalicza się chemioterapię, wykazuje minimalną korzyść kliniczną. Wobec tego, u pacjentów, u których stosowano uprzednio terapię ALK TKI niezaspokojoną potrzebą jest udostępnienie leczenia, które w razie wystąpienia oporności na dotychczasowe leczenie, umożliwi kontynuację terapii dodatkowymi liniami TKI (*Solomon 2018*).

Na możliwość uzyskania szczególnych korzyści i zaspokojenia potrzeb szerokiego grona pacjentów po wprowadzeniu ALK TKI trzeciej generacji zwracają uwagę eksperci NICE (*NICE 2020*). Jak wspomniano powyżej, obecnie, po wyczerpaniu możliwości leczenia ALK TKI I lub II generacji, chemioterapia pozostaje jedyną opcją dla pacjentów. Jednak zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej ALK jest niewątpliwie lepszą opcją niż chemioterapia – pacjent może normalnie funkcjonować w trakcie terapii tymi lekami, z uwagi na brak konieczności wizyty w szpitalu celem administracji leczenia. Nie ma również niepokojących działań niepożądanych związanych z chemioterapią (jak np. utrata włosów). Eksperci NICE zwracają uwagę, że lorlatynib może być lepiej tolerowany niż inne ALK TKI; dane wskazują na mniejsze objawy zmęczenia, mniejsza wrażliwość na słońce oraz mniejsze objawy ze strony układu pokarmowego w porównaniu do innych ALK TKI (*NICE 2020*). Ponadto Eksperci wskazują na brak skutecznego leczenia chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym oraz częste pojawianie się mutacji skutkujących opornością na ALK TKI I i II generacji, jako na główne przyczyny progresji choroby i utratę efektywności leczenia, co w konsekwencji prowadzi do braku możliwości skutecznych opcji terapeutycznych dla tej populacji (*NICE 2020*).

Lorlatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK III generacji, zarejestrowanym w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy tyrozynowej *ALK* (po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii ALK TKI, lub kryzoty-nibem oraz przynajmniej jednym ALK TKI). Lorlatynib stanowi nowoczesną terapię odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby pacjentów z powyższym rozpoznaniem, ponieważ jest jedynym ALK TKI zarejestrowanym do stosowania po niepowodzeniu TKI II generacji i po co najmniej 2 liniach inhibitorów ALK. Skuteczność ocenianej interwencji była podobna zarówno wśród chorych leczonych lorlatynibem w ramach II, jak i III linii leczenia. Ponadto, niewątpliwie ogromną zaletą terapii lorlatynibem jest jego

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

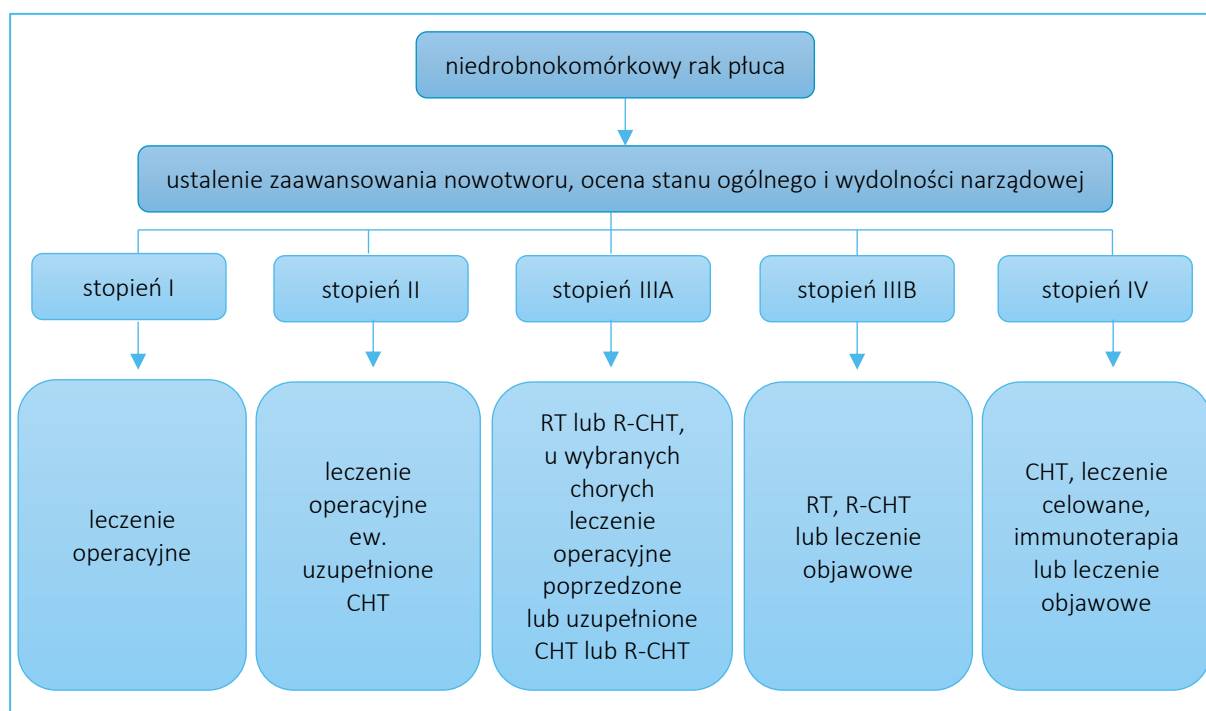
zdolność do aktywności w ośrodkowym układzie nerwowym oraz szerokie spektrum działania przeciwko najbardziej znanym mutacjom oporności na domenę kinazy ALK, które mogą rozwinąć się podczas leczenia stosowanymi aktualnie ALK TKI I i II generacji (Solomon 2018). Ogółem, lorlatynib stanowi technologię medyczną, która istotnie poprawia odpowiedź na leczenie, długość trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas przeżycia bez progresji choroby u pacjentów, u których stosowano wcześniej ALK TKI przy korzystnym profilu bezpieczeństwa, jest zatem lekiem który odpowiada na aktualne, niezaspokojone potrzeby pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji ALK.

2.9 Leczenie NDRP

2.9.1 Ogólne zasady leczenia

Leczenie raka płuca ustala się indywidualnie, w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego z udziałem specjalistów chirurgii klatki piersiowej, radioterapii onkologicznej i diagnostyki obrazowej. Wybór metody leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca zależy przede wszystkim od zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania oraz wydolności poszczególnych narządów i stanu ogólnego chorego (Jassem 2018).

Wykres 3. Uproszczony schemat leczenia pierwotnego raka płuca (Krzakowski 2019).



Leczenie operacyjne stanowi podstawową metodę leczenia we wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu (stopień I i II) – wykonuje się radykalną resekcję miąższu płucnego metodą otwartą lub wideotorakoskopową. Guzy w stopniu zaawansowania III stanowią niejednorodną grupę – zaliczane są do niej zarówno guzy kwalifikujące się do resekcji czy guzy o granicznej resekcyjności (stopień IIIA) oraz guzy zazwyczaj nieresekcyjne (stopień IIIB, zwłaszcza, jeśli obecne są przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersiowych po przeciwnej stronie. W chwili rozpoznania do leczenia operacyjnego kwalifikuje się do 20% chorych, podczas gdy u pozostałych pacjentów nowotwór jest zbyt zaawansowany lub istnieją inne przeciwwskazania do zabiegu (*Jassem 2018*).

Stosuje się również **leczenie operacyjne skojarzone z metodami zachowawczymi**. Przedoperacyjna radioterapia pozwala uzyskać regresję nowotworu u większości chorych, ale nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia i dodatkowo zwiększa ryzyko powikłań okołoperacyjnych. Obecnie metoda ta (zwykle w skojarzeniu z chemioterapią) stosowana jest rutynowo u chorych z guzem zlokalizowanym w szczycie płuca (guz Pancoasta). Pooperacyjna radioterapia stosowana jest u chorych po niedoszczędnej resekcji (cecha R1 i R2). Nie wydłuża ona przeżycia u chorych w I i II stopniu zaawansowania. U chorych z przerzutami w śródpiersiowych węzłach chłonnych (cecha N2, IIIA) zmniejsza ryzyko miejscowego nawrotu nowotworu. Pooperacyjna radioterapia skojarzona z równoczesną chemioterapią nie zwiększa skuteczności leczenia, a w porównaniu z wyłączną pooperacyjną radioterapią jest obciążona większą toksycznością. Przedoperacyjna chemioterapia jest stosowana u chorych potencjalnie kwalifikujących się do resekcji, której warunkiem jest uzyskanie wstępnej regresji nowotworu (najczęściej pacjenci w stopniu IIIA z tzw. minimalnym zajęciem węzłów chłonnych [N2]). Pooperacyjna chemioterapia pozwala uzyskać niewielkie, ale znamienne wydłużenie czasu przeżycia. Obecnie metodę tą stosuje się u chorych po doszczędnej resekcji miąższu płucnego w stopniu II i IIIA, bez poważnych chorób współistniejących, w dobrym stanie ogólnym i z pełną rekonwalescencją po operacji (*Jassem 2018*).

Radioterapia (RT) jest rutynowym postępowaniem u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z powodu miejscowego zaawansowania nowotworu (stopień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA) lub z powodu innych przeciwwskazań. Wyróżnia się:

- radykalną radioterapię stosowaną u chorych z ograniczoną masą guza, bez przerzutów odległych, bez wysięku opłucnowego i z odpowiednią wydolnością oddechową,
- skojarzenie radioterapii z równoczesną chemioterapią (R-CHT), które pozwala uzyskać większy odsetek długotrwałych przeżyć, jednak kosztem większego ryzyka ostrych odczynów popro-

miennych; u chorych niekwalifikujących się do tak agresywnego leczenia alternatywę stanowi sekwencyjne zastosowanie chemioterapii i radioterapii, przy zachowaniu możliwie krótkiego odstępu między obiema metodami (*Jassem 2018*).

Inne metody leczenia miejscowego miejscowo zaawansowanego NDRP obejmują brachyterapię, fototerapię, elektrokoagulację, krioterapię i laseroterapię, protezy wewnątrzoskrzelowe (stenty) (*Jassem 2018*).

Chemioterapia (CHT) jako wyłączna metoda stosowana jest u chorych z rozsiewem nowotworu. Do CHT, z uwagi na jej znaczną toksyczność, mogą być kwalifikowani wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez istotnego ubytku masy ciała i poważnych chorób towarzyszących. Zwykle stosowane są 3-4 cykle chemioterapii, jeśli wcześniej nie doszło do nasilonej toksyczności lub progresji nowotworu. U części chorych, z postępującą odpowiedzią, można rozważyć podanie dodatkowych 2 cykli. Standardowo stosowane są schematy dwulekowe oparte na cisplatynie lub karboplatynie w skojarzeniu z winorelbina, taksanami, gemcytabiną lub pemetreksedem (*Jassem 2018*).

Leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane) i immunoterapia

W leczeniu chorych na NDRP znalazło zastosowanie leczenie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapia tj. leczenie wykorzystujące jako swoisty cel zmiany molekularne w komórkach nowotworowych. W praktyce klinicznej stosuje się drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) u chorych z mutacją genu *EGFR* w komórkach nowotworowych: erlotynib, gefitynib, afatynib i ozymertynib lub inhibitory kinazy ALK u chorych z rearanżacją genu *ALK*: alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib.

Wśród inhibitorów kinazy ALK wyróżnia się trzy generacje preparatów. Do I generacji należy kryzotynib. Do II generacji inhibitorów ALK należą alektynib, brygatynib oraz cerytynib (*NCCN 6.2020*). Nowym lekiem należącym do grupy inhibitorów kinazy ALK jest lorlatynib, który jest jedynym lekiem zatwierdzonym do stosowania po ALK TKI II generacji oraz po progresji choroby po leczeniu z zastosowaniem ≥ 2 linii leczenia ALK TKI. Lorlatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej należącym do III generacji (*Solomon 2018*), który jako jedyny został zarejestrowany do stosowania po progresji choroby po leczeniu z zastosowaniem ALK TKI II generacji lub ≥ 2 leków grupy ALK TKI (*ChPL Lorviqua 2020*).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

W immunoterapii wykorzystuje się przeciwciała monoklonalne, które blokują zlokalizowany na limfocytach T receptor programowanej śmierci typu 1 (PD-1) lub jego ligand (PD-L1): atezolizumab, niwolumab i pembrolizumab (*Jassem 2018*).

W poniższej tabeli podsumowano zakres wskazań rejestracyjnych dla wymienionych terapii.

Tabela 19. Zakres wskazań rejestracyjnych leków ukierunkowanych molekularnie (celowanych) i immunoterapii stosowanej w leczeniu NDRP.

Produkt leczniczy	Zakres wskazania rejestracyjnego
Inhibitory kinaz białkowych anty-ALK/anty-ROS1	
Lorviqua (lorlatynib)	<p>Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>), u których doszło do progresji choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (TKI, ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>); lub • po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (<i>ChPL Lorviqua 2020</i>).
Xalkori (kryzotynib)	<p>Produkt Leczniczy Xalkori w monoterapii jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-<i>positive NSCLC</i>, z ang. <i>anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer</i>), • leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, • leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (<i>ChPL Xalkori 2020</i>).
Alecensa (alektynib)	<p>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).</p> <p>Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem (<i>ChPL Alecensa 2020</i>).</p>
Zykadia (cerytynib)	<p>Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).</p> <p>Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca), wcześniej leczonych kryzotynibem (<i>ChPL Zykadia 2020</i>).</p>
Alunbrig (brygatynib)	<p>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.</p> <p>Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK (<i>ChPL Alunbrig 2020</i>).</p>
Inhibitory kinaz białkowych anty-EGFR	
Tarceva (erlotynib)	<p>Produkt leczniczy Tarceva jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR.</p> <p>Produkt Tarceva jest także wskazany w terapii podtrzymującej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Produkt leczniczy	Zakres wskazania rejestracyjnego
	<p>NDRP lub z NDRP z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR, u których nastąpiła stabilizacja choroby po chemioterapii pierwszego rzutu.</p> <p>Produkt Tarceva jest także wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii. Zastosowanie produktu leczniczego Tarceva u pacjentów z nowotworami bez mutacji aktywujących EGFR jest wskazane tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia uznane są za nieodpowiednie.</p> <p>Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia.</p> <p>Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których w badaniu immunohistochemicznym (IHC) nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) (<i>ChPL Tarceva 2019</i>).</p>
Iressa (gefitynib)	<p>Produkt leczniczy Iressa jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją EGFR-TK (<i>ChPL Iressa 2019</i>).</p>
Giotrif (afatynib)	<p>Produkt leczniczy Giotrif, stosowany w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR; • dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP o histologii płaskonabłonkowej z progresją podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związku platyny (<i>ChPL Giotrif 2020</i>)
Tagrisso (ozymertynib)	<p>Produkt leczniczy Tagrisso w monoterapii jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR). • leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR (<i>ChPL Tagrisso 2020</i>).
Przeciwciała anty-PD-1/anty-PD-L1	
Keytruda (pembrolizumab)	<p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, <i>tumour proportion score</i>) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy Keytruda w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną (<i>ChPL Keytruda 2020</i>).</p>
Opdivo (niwolumab)	<p>Produkt leczniczy Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych (<i>ChPL Opdivo 2020</i>).</p>
Tecentriq (atezolizumab)	<p>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunko-</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Produkt leczniczy	Zakres wskazania rejestracyjnego
	wane molekularnie (<i>ChPL Tecentriq 2020</i>).

2.9.2 Leczenie finansowane ze środków publicznych

W chwili obecnej zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w ramach programu lekowego „B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (*MZ 18/02/2020*) finansowaniem ze środków publicznych objęte są:

- w leczeniu chorych z mutacją w genie *EGFR*: w I linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) i II linii (chorzy po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) chorych z nowotworem w stadiach zaawansowania miejscowego (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienia (stopień IV) - erlotynib i gefitynib;
- w leczeniu chorych z mutacją *T790M* w genie *EGFR*: w II linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) - ozymertynib;
- w leczeniu chorych z rearanżacją w genie *ALK* lub chorych z rearanżacją w genie *ROS1*: w I linii (chorzy wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w II i III linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) u chorych w stadium zaawansowania miejscowego (stopień III, z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienia (stopień IV) lub w progresji po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia - **kryzotynib**;
- w leczeniu chorych z rearanżacją w genie *ALK*: w I linii leczenia (chorzy wcześniej niepoddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu te-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

rapii innym inhibitorem ALK u chorych w stadium zaawansowania miejscowego (stopień III, z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienia (stopień IV) lub w przypadku progresji po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anti-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia - **alektynib** albo **cerytynib**;

- w leczeniu chorych po wykluczeniu mutacji w genie *EGFR* i rearanzacji genu *ALK*, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$: w I linii (chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego, w stopniu zaawansowania IV, nie poddawani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu choroby zaawansowanej) - pembrolizumab;
- w leczeniu chorych po wykluczeniu mutacji w genie *EGFR* i rearanzacji genu *ALK*, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1: w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu, w stopniu zaawansowania miejscowego (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnionego (stopień IV) – niwolumab (u chorych na raka płaskonabłonkowego) i atezolizumab (u chorych na raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego);
- w II linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w stopniu zaawansowania miejscowego (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienia (stopień IV) – nintedanib.

W ramach katalogu chemioterapii, u chorych z rozpoznaniem o kodzie ICD-10 C34 finansowane są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan (doustnie i wstrzyknięcie), winkrystyna i winorelbina. Refundacja pemetreksedu jest ograniczona do dorosłych chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka płuca lub wielkokomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych, w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w I linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w II linii leczenia (w monoterapii), (MZ 18/02/2020).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

2.9.3 Leczenie oceniane przez AOTMiT

Alektynib

W 2018 r. ocenie przez AOTMiT został poddany produkt leczniczy Alecensa (alektynib) we wskazaniu III linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu i leczeniu kryzotynibem w drugiej linii lub nietolerancji leczenia kryzotynibem), w ramach programu lekowego (*AOTMiT 148/2018*). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT uznali za zasadne finansowanie wspomnianego produktu leczniczego, wskazując na konieczność pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (*AOTMiT RP 95/2018, AOTMiT SRP 95/2018*).

Druga z ocen dla produktu leczniczego Alecensa (alektynib) przeprowadzona w 2018 r. dotyczyła zasadności finansowania ze środków publicznych w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym) w ramach programu lekowego (*AOTMiT 149/2018*). Również w tym przypadku lek otrzymał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa AOTMiT, z jednoczesnym wskazaniem na konieczność pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (*AOTMiT RP 94/2018, AOTMiT SRP 96/2018*).

Dodatkowo alektynib oceniany był w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu gruczolakorak płuca ALK-dodatni, stan po leczeniu cisplatyną i winorelbiną, kryzotynibem oraz radioterapią na obszar zmian przerzutowych w OUN. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT pozytywnie zaopiniowali refundację leku w rozpatrywanym wskazaniu (*AOTMiT ORP 29/2019, AOTMiT ORP 87/2019*).

Cerytynib

Produkt leczniczy Zykadia (cerytynib) był oceniany w 2018 r. przez AOTMiT (*AOTMiT 122/2018*) we wskazaniu leczenie I linii (chorzy wcześniej niepoddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) lub II linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) (*AWA Zykadia 2018*).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

W opinii Rady Przejrzystości finansowanie leku we wnioskowanym wskazaniu było niezasadne. Jak podkreślono terapia ta wykazywała przewagę w stosunku do chemioterapii, ale nie była skuteczniejsza niż alektynib. Dodatkowo powołano się na wyniki analizy ekonomicznej, jednak argumentację utajniono (AOTMiT SRP 113/2018). Z kolei Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (AOTMiT RP 111/2018).

Kolejna z ocena dla produktu leczniczego Zykadia dotyczyła oceny zasadności finansowania w ramach programu lekowego w leczeniu II i III linii. Projekt programu lekowego zakładał włączenie pacjentów:

- z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka;
- obecnością rearanżacji w genie *ALK*;
- zaawansowaniem miejscowym (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnieniem (stopień IV) lub progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia (AWA Zykadia 2018a).

Jak wskazano w analizie weryfikacyjnej tak sformułowany zakres kryteriów kwalifikacji będzie umożliwiał leczenie cerytynibem poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*) (AWA Zykadia 2018a). Z tego powodu, w opinii Rady Przejrzystości wskazano, iż objęcie refundacją jest zasadne, pod warunkiem ograniczenia populacji do wskazań rejestracyjnych i obniżenia ceny leku (AOTMiT SRP 114/2018). Również Prezes AOTMiT warunkowo rekomendował refundację terapii cerytynibem pod warunkiem zawężenia zapisów programu lekowego oraz pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (AOTMiT RP 112/2018).

Brygatynib

W ostatnim czasie przeprowadzono ocenę przez AOTMiT dla produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib) do stosowania w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (AOTMiT 132/2019). W ramach wspomnianego programu lekowego brygatynib miałby być stosowany u pacjentów z progresją po zastosowaniu kryzotynibu we wcześniejszych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia, w tym również z progresją w postaci nowej pojedynczej zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (AWA

Alunbrig 2019). Zarówno Rada Przejrzystości (*AOTMiT SRP 77/2019*), jak i Prezes AOTMiT (*AOTMiT RP 75/2019*) przychyliłi się do refundacji leku Alunbrig, wskazując na możliwą wyższą skuteczność tego leku nad alektynibem, przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

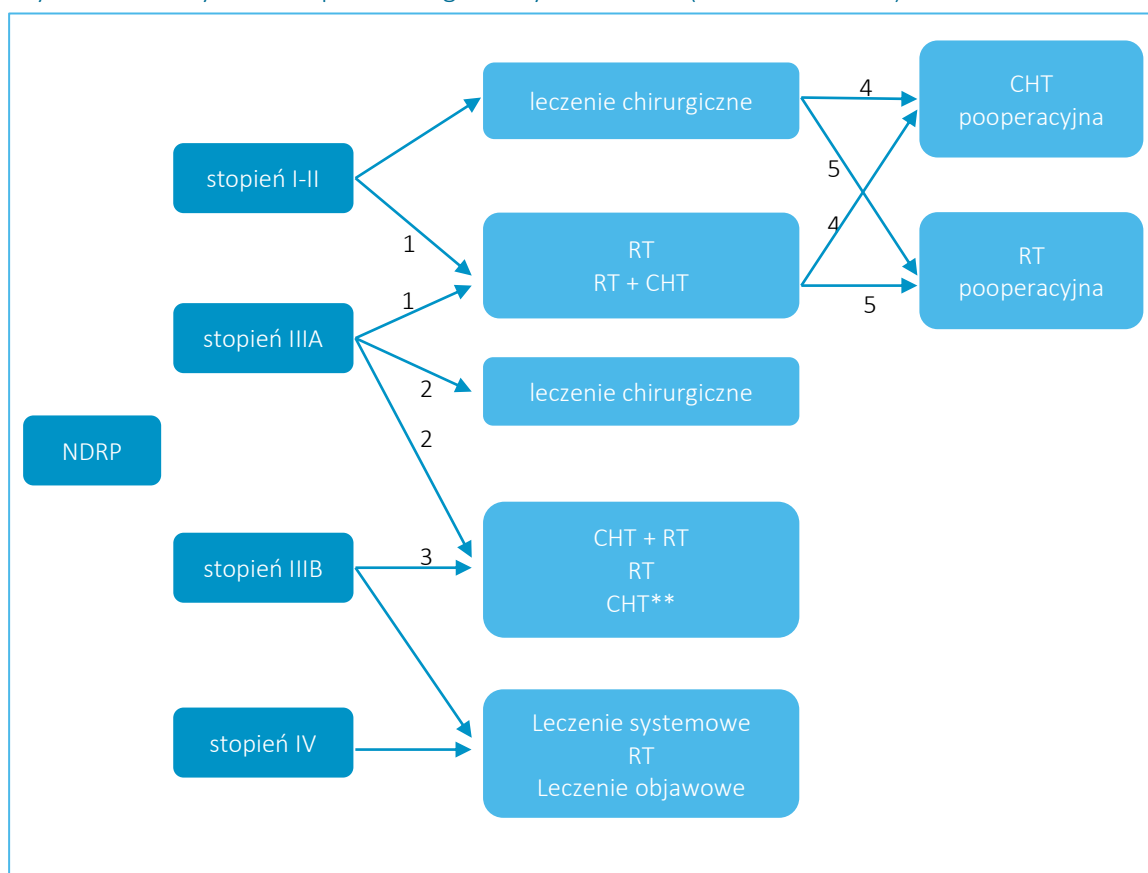
2.9.4 Wytyczne kliniczne

Z uwagi na zakres wnioskowanej populacji docelowej dla produktu leczniczego Lorviqua w poniższych rozdziałach przedstawiono zalecenia odnoszące się do terapii chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania.

2.9.4.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Zaktualizowane w 2019 r. wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazują, iż leczenie chorych na NDRP w stopniu IV ma charakter paliatywny, a w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego (Wykres 4) (*Krzakowski 2019*).

Wykres 4. Zasady leczenia pierwotnego chorych na NDRP (*Krzakowski 2019*).



** tylko w odniesieniu do chorych w stopniu IIIB niekwalifikujących się do RT lub CHT;

- 1 przeciwwskazania ogólne lub brak zgody na leczenie chirurgiczne;
 - 2 pierwotna resekcja niemożliwa (możliwość zastosowania wstępnej CHT);
 - 3 stopień T4N2M0;
 - 4 stopień II-IIIa;
 - 5 niedoszczętność resekcji lub niewiarygodna ocena cechy pN2;
- RT radioterapia;
 CHT + RT radiochemioterapia.

U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A). Wybór metody leczenia systemowego powinien być uzależniony od typu histologicznego (raki niepłatkonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu. W wyborze leczenia należy uwzględnić również wiek i stan sprawności chorych oraz obecność współwystępujących chorób. W przypadku raków niepłatkonabłonkowych należy określić ewentualną obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. genu *EGFR*, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*. Istotne jest również określenie ekspresji PD-L1 (Krzakowski 2019).

I linia leczenia

Chemioterapia paliatywna może być zastosowana u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania pod warunkiem spełnienia poniższych kryteriów:

- bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0 lub 1 w skali WHO),
- należynej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia,
- nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego,
- odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego,
- możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) w wersji 1.1 (Krzakowski 2019).

Chemioterapia może być podawana w jednym ze schematów, zawierających skojarzenia:

- cisplatyna (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) + etopozyd (100–120 mg/m² dożylnie — dzień 1., 2. i 3.),

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- cisplatyna (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) + winorelbina (25–30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 25–30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60–80 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60–80 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.),
- cisplatyna (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) + gemcytabina (1000–1250 mg/m² — dzień 1. i 8.),
- cisplatyna (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) + docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.),
- cisplatyna (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) + paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.)
- cisplatyna (75 mg/m² dożylnie — dzień 1.) + pemetreksed (500 mg/m² — dzień 1.).

U chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem jest skuteczniejsze od innych schematów CHT. Zastosowanie karboplatyny (AUC 5–6 — dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed są zarejestrowane wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną). Chorzy w wieku powyżej 70 lat i w dobrym stanie sprawności (stopnie 0.–1. w skali WHO) mogą otrzymywać wielolekową CHT. Schematy bez pochodnych platyny można rozważać jedynie w sytuacji przeciwwskazań do stosowania tej grupy leków. W przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania dwulekowych schematów z udziałem pochodnych platyny można rozważyć jednolekową CHT (np. winorelbina dożylnie lub doustnie). Czas trwania paliatywnej CHT zależy od jej skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie nie powinno przekraczać 3–4 cykli, ale u chorych z postępującą odpowiedzią można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli) (*Krzakowski 2019*).

Radioterapia paliatywna jest metodą z wyboru, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna krwiopłucie, dysfagia, ból). Napromienianie jest również przydatne u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w ośrodkowym układzie nerwowym (*Krzakowski 2019*).

U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie:

- chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie *EGFR* powinni otrzymywać w ramach I linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A),

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ALK* powinni w I linii leczenia otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* (I, A), wśród których autorzy wytycznych wyróżniają możliwość terapii **kryzotynibem**, **cerytynibem** i **alektynibem**. Zgodnie z doniesieniami naukowymi zastosowanie w I linii leczenia kryzotynibem wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby o 55% w porównaniu do CTH. W badaniach klinicznych wykazano również skuteczność pozostałych dwóch inhibitorów kinaz tyrozynowych *ALK* (cerytynib i alektynib) w porównaniu do standardowej chemioterapii.
- chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością ekspresji PD-L1 w 50% lub większym odsetku komórek powinni w I linii leczenia otrzymywać pembrolizumab (I, A),
- chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia bez obecności mutacji genu *EGFR* i niższą niż 50% ekspresją PD-L1 powinni w pierwszej linii leczenia otrzymać chemioterapię (dwulekowe schematy z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną, a monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) (I, A) (Krzakowski 2019).

II linia leczenia

Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie:

- chemioterapii docetakselem lub pemetrekselem u wybranych chorych bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące,
- docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem u chorych na zaawansowanego raka gruczołowego z progresją po wcześniejszej wielolekowej CHT z zastosowaniem pochodnych platyny,
- 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* (kryzotynibu w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu *ALK*),
- immunoterapii niwolumabem lub pembrolizumabem,

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

- paliatywnej radioterapii u chorych z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej lub objawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym lub kościach,
- postępowania objawowego:
 - leczenia antyosteolitycznego z zastosowaniem kwasu zoledronowego lub denosumabu u chorych z przerzutami w kościach (I, A),
 - pleurodezy z zastosowaniem talku u chorych z nawracającym wysiękiem w jamie opłucnej (II, A) (Krzakowski 2019).

W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych EGFR lub ALK, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B) (Krzakowski 2019).

U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B) (Krzakowski 2019).

2.9.4.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.9.4.2.1 *National Comprehensive Cancer Network*

Opublikowane 15 czerwca 2020 r. wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* rekomendują, aby u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego NDRP w pierwszej kolejności ustalić podtyp histologiczny nowotworu wraz z jednoczesnym pobraniem wycinków histologicznych umożliwiających przeprowadzenie badań molekularnych, zaprzestanie palenia tytoniu oraz wdrożenie opieki paliatywnej. U chorych na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (z ang. *not otherwise specified*, NOS) zaleca się przeprowadzenie diagnostyki pod kątem mutacji genu *EGFR* (kategoria 1), *ALK* (kategoria 1), *ROS1* (kategoria 2A), *BRAF* (kategoria 2A), *MET* (kategoria 2A) i *RET* (kategoria 2A) z zaznaczeniem, że testy te powinny być wykonywane jako część szerszego profilowania molekularnego (kategoria 2A) oraz oznaczenia PD-L1 (kategoria 1). W przypadku chorych na raka płaskonabłonkowego diagnostyka pod kątem mutacji genu *EGFR* i *ALK* powinna być rozważona u osób nigdy niepalących lub z niewystarczającą próbką z biopsji lub o mieszanej histologii (kategoria 2A), a mutacji genów *ROS1*, *MET*, *RET* i *BRAF* u osób nigdy niepalących lub z niewystarczającą próbką z biopsji lub o mieszanej histologii (kategoria 2A) z zaznaczeniem, że testy te powinny być wykonywane jako część szerszego profilowania molekularnego (kategoria 2A). Wymaga-

ne jest również oznaczenie PD-L1 (kategoria 1). Dalsze postępowanie uzależnione jest od wyników powyższych testów (*NCCN 6.2020*).

I linia leczenia

U chorych na NDRP z obecnością rearanżacji genu **ALK** leczenie I linii dobierane jest w zależności od momentu ujawnienia mutacji:

- w przypadku, gdy mutacja została wykryta przed rozpoczęciem leczenia systemowego I linii zalecana jest terapia (wszystkie poniższe terapie zalecane u chorych w stanie sprawności wg ECOG 0-4):
 - alektynibem (leczenie preferowane, kategoria 1) lub
 - brygatynibem (kategoria 1) lub
 - cerytynibem (kategoria 1) lub
 - kryzotynibem (kategoria 1) – leczenie skuteczne w określonych sytuacjach,
- w przypadku, gdy mutacja została wykryta w trakcie leczenia systemowego I linii zalecane jest ukończenie zaplanowanego leczenia systemowego, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwania a następnie rozpoczęcie leczenia alektynibem (leczenie preferowane) lub brygatynibem lub cerytynibem lub kryzotynibem (kategoria 2A) (*NCCN 6.2020*).

U chorych na NDRP z obecnością rearanżacji genu **ROS1** leczenie I linii dobierane jest w zależności od momentu ujawnienia mutacji (wszystkie poniższe terapie zalecane u chorych w stanie sprawności wg ECOG 0-4):

- w przypadku, gdy mutacja została wykryta przed rozpoczęciem leczenia systemowego I linii zalecana jest terapia kryzotynibem (leczenie preferowane) lub entrektytibem (leczenie preferowane) lub cerytynibem (kategoria 2A),
- w przypadku, gdy mutacja została wykryta w trakcie leczenia systemowego I linii zalecane jest ukończenie zaplanowanego leczenia systemowego, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwania a następnie rozpoczęcie leczenia kryzotynibem (leczenie preferowane) lub entrektytibem (leczenie preferowane) lub cerytynibem (kategoria 2A) (*NCCN 6.2020*).

U chorych na NDRP z obecnością mutacji genu **EGFR** leczenie I linii dobierane jest w zależności od momentu ujawnienia mutacji (wszystkie poniższe terapie zalecane u chorych w stanie sprawności wg ECOG 0-4):

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- w przypadku, gdy mutacja została wykryta przed rozpoczęciem leczenia systemowego I linii zalecana jest terapia:
 - ozymertynibem (leczenie preferowane, kategoria 1) lub
 - erlotynibem (kategoria 1) lub
 - afatynibem (kategoria 1) lub
 - gefitynibem (kategoria 1) lub
 - dakomitynibem (kategoria 1) lub
 - erlotynib + ramucirumab (kategoria 2A) lub
 - erlotynib + bewacyzumab (kategoria 2B) – leczenie użyteczne w poszczególnych sytuacjach,
- w przypadku, gdy mutacja została wykryta w trakcie leczenia systemowego I linii zalecane jest ukończenie zaplanowanego leczenia systemowego, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwania a następnie rozpoczęcie leczenia ozymertynibem (leczenie preferowane, kategoria 2A) lub erlotynibem (kategoria 2A) lub afatynibem (kategoria 2A) lub gefitynibem (kategoria 2A) lub dakomitynibem (kategoria 2A) lub erlotynib + ramucirumab (kategoria 2A) lub erlotynib + bewacyzumab (kategoria 2B) (NCCN 6.2020).

U chorych, u których wykryto mutację $BRAF^{V600E}$ leczenie I linii dobierane jest w zależności od momentu ujawniania mutacji:

- w przypadku, gdy mutacja została wykryta przed rozpoczęciem leczenia systemowego I linii zalecana jest terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem (terapia preferowana, kategoria 2A) lub wemurafenib (kategoria 2A) lub dabrafenib (kategoria 2A) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego;
- w przypadku, gdy mutacja została wykryta w trakcie leczenia systemowego I linii zalecane jest ukończenie zaplanowanego leczenia systemowego, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwania a następnie rozpoczęcie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

U chorych z fuzją genu $NTRK$ zaleca się:

- w przypadku, gdy mutacja została wykryta przed rozpoczęciem leczenia systemowego I linii terapię larotrektytibem (kategoria 2A) lub enterktytibem (kategoria 2A) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego,

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK , u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- w przypadku, gdy mutacja została wykryta w trakcie leczenia systemowego I linii zaleca się ukończenie zaplanowanego leczenia systemowego, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwania a następnie rozpoczęcie leczenia larotrekty nibem (kategoria 2A) lub entrekty nibem (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

U chorych z ekspresją PD-L1 (w $\geq 50\%$ komórek), przy braku wykrywalnej mutacji genów *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *MET* i *RET* lub braku możliwości ich oznaczenia oraz braku przeciwwskazań do terapii PD-1 lub PD-L1 inhibitorami, o stanie sprawności 0-2 terapia uzależniona jest od typu histologicznego nowotworu:

- u chorych na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (z ang. *not otherwise specified*, NOS) zaleca się:
 - pembrolizumab (kategoria 1 leczenie preferowane) lub
 - karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1 leczenie preferowane) lub
 - atezolizumab (kategoria 2A, leczenie preferowane) lub
 - karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab + atezolizumab (kategoria 1) lub
 - karboplatyna + kompleks paklitakselu z albuminą + atezolizumab (kategoria 2A) lub
 - niwolumab + ipilimumab + pemetreksed (karboplatyna lub cisplatyna) (kategoria 2A)
 - niwolumab + ipilimumab (kategoria 2A, leczenie użyteczne w poszczególnych sytuacjach)
- u chorych na raka płaskonabłonkowego zaleca się:
 - pembrolizumab (kategoria 1 leczenie preferowane) lub
 - karboplatyna + paklitaksel/kompleks paklitakselu z albuminą + pembrolizumab (kategoria 1, leczenie preferowane) lub
 - atezolizumab (kategoria 2A, leczenie preferowane) lub
 - niwolumab + ipilimumab + paklitaksel + karboplatyna (kategoria 2A) lub
 - niwolumab + ipilimumab (kategoria 2A, leczenie użyteczne w poszczególnych sytuacjach) (NCCN 6.2020).

U chorych z mutacją *MET* zaleca się:

- w przypadku, gdy mutacja została wykryta przed rozpoczęciem leczenia systemowego I linii terapię kapmaty nibem (kategoria 2A, leczenie preferowane) lub kryzoty nibem (kategoria 2A, le-

Lorviqua® (lorlaty nib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

czenie użyteczne w poszczególnych sytuacjach) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A, leczenie użyteczne w poszczególnych sytuacjach),

- w przypadku, gdy mutacja została wykryta po rozpoczęciu leczenia systemowego I linii zaleca się ukończenie zaplanowanego leczenia systemowego, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwania a następnie rozpoczęcie leczenia kapmatynibem lub kryzotynibem (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

U chorych z mutacją *RET* zaleca się:

- w przypadku, gdy mutacja została wykryta przed rozpoczęciem leczenia systemowego I linii terapię selperkatynibem (kategoria 2A, leczenie preferowane) lub kryzotynibem lub wandetanibem (kategoria 2B, leczenie użyteczne w poszczególnych sytuacjach) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A, leczenie użyteczne w poszczególnych sytuacjach),
- w przypadku, gdy mutacja została wykryta po rozpoczęciu leczenia systemowego I linii zaleca się ukończenie zaplanowanego leczenia systemowego, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwania a następnie rozpoczęcie leczenia selperkatynibem, kabozantynibem lub wandetanibem (kategoria 2B) (NCCN 6.2020).

II i kolejna linia leczenia

U chorych na NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji bezobjawowej po leczeniu kryzotynibem w II linii leczenia można rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) (kategoria 2A), w przypadku zmian ograniczonych wraz z kontynuacją leczenia kryzotynibem (kategoria 2A) lub z leczeniem alektynibem lub brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A). Jeśli wystąpiły objawowe przerzuty do mózgu w kolejnej linii leczenia należy rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SRS) w przypadku zmian ograniczonych (kategoria 2A) oraz leczenie alektynibem lub brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z pojedynczymi, izolowanymi przerzutami do narządów innych niż mózg można rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) (kategoria 2A) wraz z kontynuacją leczenia kryzotynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z wieloma przerzutami do narządów innych niż mózg zaleca się terapię alektynibem lub brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

W przypadku chorych na NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji bezobjawowej po leczeniu alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem, w II linii leczenia można rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) (kategoria 2A) wraz z kontynuacją leczenia alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z przerzutami do mózgu zaleca się doszczętne leczenie miejscowe (np. SRS) w przypadku zmian ograniczonych (kategoria 2A) wraz z kontynuacją terapii alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z pojedynczymi, izolowanymi przerzutami do narządów innych niż mózg można rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) (kategoria 2A) wraz z kontynuacją leczenia alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z wieloma przerzutami do narządów innych niż mózg zaleca się terapię **lorlatynibem** (kategoria 2A) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

U chorych na NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po II linii leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej *ALK* (kryzotynib, alektynib, brygatynib lub cerytynib) zaleca się leczenie **lorlatynibem** (kategoria 2A) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

U chorych na NDRP z obecnością rearanżacji genu *ROS1*, u których doszło do progresji choroby po leczeniu kryzotynibem, entrektenibem lub cerytynibem w II linii leczenia zaleca się **lorlatynib** (kategoria 2A) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

W przypadku chorych na NDRP z obecnością mutacji genu *EGFR*, u których doszło do progresji choroby po leczeniu erlotynibem, afatynibem, gefitynibem, erlotynibem i ramucirumabem lub dakomitynibem wymagane jest przeprowadzenie diagnostyki pod kątem mutacji T790M. Jeśli chorzy są bezobjawowi w kolejnej linii leczenia należy rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) w przypadku zmian ograniczonych (kategoria 2A) oraz terapię ozymertynibem jeśli u chorego potwierdzono mutację T790M (kategoria 1) lub kontynuację leczenia erlotynibem (\pm ramucirumab lub bewacyzumab), afatynibem, gefitynibem lub dakomitynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z przerzutami do mózgu zaleca się doszczętne leczenie miejscowe (np. SRS) w przypadku zmian ograniczonych (kategoria 2A) oraz terapię ozymertynibem, jeśli u chorego potwierdzono mutację T790M (kategoria 1) lub kontynuację leczenia erlotynibem (\pm ramucirumab lub bewacyzumab), afatynibem, gefitynibem lub dakomitynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z pojedynczymi, izolowanymi

przerzutami do narządów innych niż mózg można rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) oraz kontynuację leczenia erlotynibem (\pm ramucirumab lub bewacyzumab), afatynibem, gefitynibem lub dakomitynibem lub postępowanie właściwe dla licznych zmian przerzutowych (w każdym przypadku kategoria 2A). U chorych objawowych z wieloma przerzutami do narządów innych niż mózg zaleca się terapię ozymertynibem, jeśli nie był wcześniej podany a u chorego potwierdzono mutację T790M (kategoria 1) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

W przypadku chorych na NDRP z obecnością mutacji genu *EGFR*, u których doszło do progresji choroby po leczeniu ozymertynibem, bezobjawowych w II linii leczenia można rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) (kategoria 2A) oraz kontynuację leczenia ozymertynibem (kategoria 2A). Jeśli chorzy są objawowi i stwierdzono u nich przerzuty do mózgu zaleca się doszczętne leczenie miejscowe (np. SRS) w przypadku zmian ograniczonych (kategoria 2A) oraz kontynuację leczenia ozymertynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z pojedynczymi, izolowanymi przerzutami do narządów innych niż mózg można rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) oraz kontynuację leczenia ozymertynibem lub postępowanie właściwe dla licznych zmian przerzutowych (w każdym przypadku kategoria 2A). U chorych objawowych z wieloma przerzutami do narządów innych niż mózg zaleca się inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

U chorych, u których wykryto mutację *BRAF*^{V600E} w leczeniu II linii można kontynuować terapię skojarzoną dabrafenib + trametynib lub zastosować inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

W przypadku chorych z fuzją genu *NTRK* w leczeniu II linii można zastosować larotrektynib lub zastosować inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

U pacjentów z ekspresją PD-L1 chorych na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego lub NOS, u których uzyskano odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby w leczeniu II linii można zastosować w ramach leczenia podtrzymującego pembrolizumab (kategoria 1), pembrolizumab + pemetreksed (kategoria 1) lub atezolizumab i bewacyzumab (kategoria 1) lub atezolizumab (kategoria 2A). Z kolei u chorych na raka gruczołowego, raka wielkokomórkowego lub NOS, z ekspresją PD-L1, u których doszło do progresji należy zastosować inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych (kategoria 2A).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

U pacjentów z ekspresją PD-L1 chorych na raka płaskonabłonkowego, u których uzyskano odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby w leczeniu II linii można zastosować w ramach leczenia podtrzymującego pembrolizumab (kategoria 1) lub atezolizumab (kategoria 2A). Z kolei u chorych na, u których doszło do progresji należy zastosować inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

W przypadku pacjentów z obecną mutacją MET, u których doszło do progresji choroby zaleca się zastosowanie innych terapii stosowanych w leczeniu raków gruczołowych i płaskonabłonkowych (kategoria 2A). W Przypadku, gdy wcześniej nie stosowano kapmatynibu, po stwierdzeniu progresji choroby jest to leczenie preferowane w ramach II linii leczenia (kategoria 2A). W wybranych przypadkach zastosowanie znajduje też kryzotynib (kategoria 2A) (NCCN 6.2020).

W przypadku pacjentów z obecną mutacją RET, u których doszło do progresji choroby zaleca się zastosowanie innych terapii stosowanych w leczeniu raków gruczołowych i płaskonabłonkowych (kategoria 2A). W Przypadku, gdy wcześniej nie stosowano selperkatynibu, po stwierdzeniu progresji choroby jest to leczenie preferowane w ramach II linii leczenia (kategoria 2A). W wybranych przypadkach zastosowanie znajduje też kryzotynib lub wandetanib (kategoria 2B) (NCCN 6.2020).

2.9.4.2.2 Spanish Society of Medical Oncology

Zgodnie z wytycznymi *Spanish Society of Medical Oncology* na 2018 r. w leczeniu chorych na zaawansowanego NDRP, u których wykrywa się mutacje szlaków molekularnych w ostatnich latach dostępnych jest szereg nowych terapii celowanych (SEOM 2019).

I linia leczenia

W przypadku chorych z obecnością rearanżacji genu ALK jako preferowane w I linii leczenia zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (I, A). Preferuje się zastosowanie alektynibu (I, A) lub brygatynibu (I, B), dla których wykazano przewagę nad kryzotynibem w zakresie PFS. W wytycznych podkreślono również, że kryzotynib i cerytynib wykazał znamienne wydłużenie PFS vs chemioterapia (I, A). Chemioterapia jest zalecana chorym, u których nie wykonano oznaczenia rearanżacji genu ALK, a niezbędne jest pilne leczenie (III, B) (SEOM 2019).

U chorych z rearanżacją genu ROS1 zaleca się kryzotynib (III, A). W przypadku pacjentów z mutacją BRAF^{V600E} zaleca się skojarzenie dabrafenib + trametynib (II, A).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

W przypadku chorych z obecnością mutacji genu *EGFR* rekomenduje się gefitynib (I, A), erlotynib (I, A) lub afatynib (I, A), ozymertynib (I, A) lub dakomitynib (I, A). Możliwe jest również zastosowanie skojarzenia erlotynib + bewacyzumab (I, B) (*SEOM 2019*).

U chorych bez obecności mutacji aktywujących postępowanie uzależnia się od stanu sprawności oraz poziomu ekspresji PD-L1:

- chorym na raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego w stanie sprawności 0-1 z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek zaleca się pembrolizumab (I, A)
- chorym w stanie sprawności 0-1 z ekspresją PD-L1 w $< 50\%$ komórek lub z jej nieoznaczonym poziomem zaleca się:
 - chorym na raka płaskonabłonkowego: chemioterapię opartą na pochodnych platyny (I, A), pembrolizumab + taksan + pochodna platyny (I, A), atezolizumab + taksan + pochodna platyny (I, B),
 - chorym na raka niepłaskonabłonkowego: pemetreksed + pochodna platyny (II, A), tak-sol + CBDC + bewacyzumab (I, A), paklitaksel + CBDCA + bewacyzumab + atezolizumab (I, A), pochodna platyny + pemetreksed + pembrolizumab (I, A), pochodna platyny + pemetreksed + atezolizumab (I, B),
- chorym w stanie sprawności 2 zaleca się CHT jednofarmakową (I, B) lub CHT opartą na karboplatynie (III, A),
- chorym w stanie sprawności 3-4 zaleca się najlepsze leczenie wspomagające (II, B) (*SEOM 2019*).

II i kolejna linia leczenia

U chorych z obecnością rearanżacji genu *ALK*, którzy otrzymywali CHT w ramach I linii leczenia należy rozpocząć terapię kryzotynibem (I, A). Można rozważyć również zastosowanie alektynibu lub cerytynibu. W przypadku pacjentów, u których doszło do rozwoju oporności na leczenie kryzotynibem można rozpocząć terapię cerytynibem (I, A), alektynibem (I, A) lub brygatynibem (II, A). Jak podkreślono w wytycznych **lorlatynib** jest skuteczną opcją leczenia chorych z progresją po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* nowszej generacji (cerytynibie, alektynibie lub brygatynibie) (II, A). U chorych z objawową progresją ogólnoustrojową po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* standardem postępowania pozostaje CHT oparta na pochodnych platyny (II, A). Znamienne wydłużenie PFS wykazano również dla skojarzenia atezolizumab + bewacyzumab + CHT (III, B) (*SEOM 2019*).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

W przypadku chorych z obecnością mutacji genu *EGFR* z oligoprogresją eksperci wskazują, że korzyści może przynieść kontynuacja terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR w połączeniu z leczeniem miejscowym (postępowaniem chirurgicznym lub SBRT) (II, A). Chorym, u których wykryto mutacją *T790M* zaleca się leczenie ozymertynibem (jeśli nie otrzymywali go w ramach I linii) (I, A). Standardem postępowania u chorych z objawową progresją ogólnoustrojową, u których nie wykrywa się mutacji *T790M* lub u pacjentów z progresją po leczeniu ozymertynibem jest CHT oparta na pochodnych platyny (II, A). Wskazuje się również na korzyści z zastosowania skojarzenia atezolizumab + bewacyzumab + chemioterapia (III, A).

U chorych bez aktywujących zaburzeń genetycznych postępowanie uzależnia się od stanu sprawności oraz poziomu ekspresji PD-L1:

- chorym na raka płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego w stanie sprawności 0-1 z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek zaleca się w II linii CHT opartą na pochodnych platyny (I, A), a w III linii: docetaksel + nintedanib lub pemetreksed u chorych na raka niepłaskonabłonkowego lub docetaksel
- chorym w stanie sprawności 0-1 z ekspresją PD-L1 w $< 50\%$ komórek lub z jej nieoznaczonym poziomem zaleca się (jeśli nie były wcześniej stosowane):
 - chorym na raka płaskonabłonkowego w II linii zaleca się: niwolumab (I, A), atezolizumab (I, A), pembrolizumab (I, A), docetaksel (I, B), a w III linii docetaksel (jeśli nie był wcześniej stosowany),
 - chorym na raka niepłaskonabłonkowego w II linii zaleca się: niwolumab (I, A), atezolizumab (I, A), pembrolizumab (I, A), docetaksel (I, B) \pm nintedanib (II, B), pemetreksed (I, B), a w III linii docetaksel \pm nintedanib lub pemetreksed (jeśli nie był wcześniej stosowany),
- chorym w stanie sprawności 2 zaleca się CHT jednofarmakową (I, B) lub CHT opartą na karboplatynie (III, A),
- chorym w stanie sprawności 3-4 zaleca się najlepsze leczenie wspomagające (II, B) (*SEOM 2019*).

2.9.4.2.3 Japanese Lung Cancer Society

Eksperti *Japanese Lung Cancer Society* w 2019 r. wydali rekomendacje dotyczące leczenia chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania (*JLCS 2019*).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

I linia leczenia

Inhibitory kinaz tyrozynowych są zalecane u chorych na raka niepłaskonabłonkowego z potwierdzoną obecnością aktywujących zaburzeń genetycznych, ze stanem sprawności 0-1 lub (rekomendacja silna, 1, A) oraz ze stanem sprawności 2 (rekomendacja silna) oraz 3-4 (rekomendacja słaba) oraz u pacjentów w podeszłym wieku tj. ≥ 75 lat (1, C). W tej grupie chorych może być zastosowana również CHT (1, A). Nie ma jasnych przesłanek pozwalających na wydanie rekomendacji za stosowaniem skojarzenia CHT z leczeniem inhibitorami punktów kontrolnych (*JLCS 2019*).

U chorych z rearanżacją genu *ALK* w stanie sprawności 0-1 rekomenduje się alektynib (rekomendacja silna, 1, A), kryzotynib (rekomendacja słaba, 2, A) lub cerytynib (rekomendacja słaba, 2, B), natomiast u chorych w stanie sprawności 2-4 alektynib (rekomendacja silna, 1, C) (*JLCS 2019*).

W przypadku chorych z rearanżacją genu *ROS1*, niezależnie od stanu sprawności rekomenduje się zastosowanie kryzotynibu (rekomendacja silna, 1, C) (*JLCS 2019*).

U chorych z mutacją genu *BRAF* zaleca się skojarzenie dabrafenib + trametynib (rekomendacja silna, 1, C) (*JLCS 2019*).

W leczeniu chorych z mutacją genu *EGFR* (delecją eksonu 19 lub mutacją *L858R*), w stanie sprawności 0-1 zaleca się ozymertynib (rekomendacja silna, 1, B), dakomitynib (rekomendacja słaba, 2, B), gefitynib, erlotynib lub afatynib (rekomendacja słaba, 2, A), erlotynib + bewacyzumab (rekomendacja słaba, 2, B), gefitynib + karboplatyna + pemetreksed (rekomendacja słaba, 2, B). U chorych w stanie sprawności 2 rekomenduje się zastosowanie gefitynibu lub erlotynibu (rekomendacja silna, 1, C), a u pacjentów ze stanem sprawności 3-4 gefitynibu (rekomendacja silna, 1, C). W leczeniu chorych z mutacją genu *EGFR* (u chorych z mutacjami eksonu 18-21 lub mutacją inną niż delecja eksonu 19 lub insercja eksonu 20 lub mutacja *L858R* lub mutacja *T790M*), w stanie sprawności 0-1 zaleca się gefitynib, erlotynib lub afatynib (rekomendacja słaba, 2, C). Ozymertynib zalecany jest u chorych z mutacją *T790M* w stanie sprawności 0-1 (rekomendacja słaba, 2, D). Nie rekomenduje się stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z insercją eksonu 20 w stanie sprawności 0-1 (rekomendacja silna, 1, C) (*JLCS 2019*).

Inhibitory kinaz tyrozynowych są zalecane również u chorych na raka płaskonabłonkowego z potwierdzoną obecnością aktywujących zaburzeń genetycznych (rekomendacja słaba, 2, D) (*JLCS 2019*).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

U chorych z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek i w stanie sprawności 0-1 zaleca się monoterapię pembrolizumabem (rekommendacja silna, 1, B) lub CHT opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z inhibitorami PD-1/PD-L1 (rekommendacja silna, 1, B). Chorym w stanie sprawności 2 zaleca się CHT jednolekową (rekommendacja silna, 1, A) lub CBDCA (rekommendacja silna, 2, B), pembrolizumab w monoterapii (rekommendacja słaba, 2, D). U chorych w stanie sprawności 3-4 zaleca się najlepsze leczenie wspomagające. Nie ma jasnych przesłanek pozwalających na wydanie rekomendacji za stosowaniem CHT opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z inhibitorami PD-1/PD-L1 (*JLCS 2019*).

U chorych z ekspresją PD-L1 w $< 50\%$ komórek i w stanie sprawności 0-1, w wieku < 75 lat zaleca się CHT opartą na pochodnych platyny \pm inhibitor PD-1/PD-L1 (rekommendacja silna, 1, A oraz rekomendacja silna, 1, B), natomiast u pacjentów w wieku ≥ 75 lat CHT opartą na pochodnych platyny \pm inhibitor PD-1/PD-L1 (rekommendacja słaba, 2, B) lub leki cytotoksyczne w monoterapii (rekommendacja silna, 2, B). U pacjentów w stanie sprawności 2 i w wieku < 75 zaleca się leki cytotoksyczne w monoterapii (rekommendacja silna, 1, A) lub CHT opartą na pochodnych platyny (rekommendacja słaba, 2, B). U chorych w stanie sprawności 3-4 zaleca się najlepsze leczenie wspomagające (*JLCS 2019*).

II linia leczenia

U chorych z rearanżacją genu *ALK*, z progresją po leczeniu kryzotynibem rekomenduje się alektynib (rekommendacja silna, 1, C) lub cerytynib (rekommendacja słaba, 2, C). Rekomenduje się również zastosowanie w II linii **lorlatynibu**, u chorych z progresją po inhibitorach kinazy tyrozynowej ALK (rekommendacja słaba, 2, C) (*JLCS 2019*).

W leczeniu chorych z mutacją *T790M* genu *EGFR*, u których doszło do progresji po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR rekomenduje się leczenie ozymertynibem (rekommendacja silna, 1, B) (*JLCS 2019*).

U chorych z ekspresją PD-L1 w $< 50\%$ komórek, w stanie sprawności 0-2 u których odnotowano progresję po leczeniu I linii innym niż inhibitorami PD-1/PD-L1 rekomenduje się stosowanie inhibitorów PD-1/PD-L1 (rekommendacja silna, 2, A) lub CHT (rekommendacja słaba, 2, A). Zalecany schemat CHT to DTX \pm RAM, pembrolizumab lub S-1 (rekommendacja silna, 1, A). U chorych w stanie sprawności 0-1 zaleca się skojarzenie DTX i RAM (rekommendacja słaba, 2, B). Nie zaleca się stosowania skojarzenia DTX i RAM u chorych w wieku ≥ 75 lat (rekommendacja słaba, 2, D) oraz u pacjentów w stanie sprawności 2 (rekommendacja słaba, 2, D) (*JLCS 2019*).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Nie zaleca się stosowania erlotynibu w II linii leczenia chorych z genem EGFR typu dzikiego (*wild-type*) lub nieoznaczonym statusem mutacji tego genu (rekomendacja słaba, 2, C) (*JLCS 2019*).

2.9.4.2.4 National Institute for Health and Care Excellence

W 2019 r. (dokument datowany na 21 października 2019 r.) na stronach *National Institute for Health and Care Excellence* opublikowano algorytm postępowania u chorych na zaawansowanego NDRP tj. nowotwór w stopniu IIIB lub IV (*NICE 2019*).

I linia leczenia

U chorych na raka niepłaskonabłonkowego zaleca się:

- w przypadku obecności rearanżacji genu *ALK* alektynib, cerytynib lub kryzotynib;
- w przypadku obecności rearanżacji genu *ROS1* kryzotynib;
- w przypadku obecności mutacji genu *EGFR* afatynib, erlotynib lub gefitynib;
- w przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 <50%, bez stwierdzonych mutacji genetycznych, białek fuzyjnych lub biomarkerów atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem lub pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną lub inną chemioterapią opartą na pochodnych platyny;
- w przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%, bez stwierdzonych mutacji genetycznych, białek fuzyjnych lub biomarkerów pembrolizumab lub pembrolizumab w skojarzeniu pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, gemcytabiną lub winorelbina w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną;
- w przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥50%, bez stwierdzonych mutacji genetycznych, białek fuzyjnych lub biomarkerów pembrolizumab (*NICE 2019*).

II i kolejna linia leczenia

U chorych na raka niepłaskonabłonkowego zaleca się:

- w przypadku obecności rearanżacji genu *ALK* u chorych z progresją po leczeniu kryzotynibem zaleca się brygatynib lub cerytynib;
- w przypadku obecności rearanżacji genu *ROS1* pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną lub inną chemioterapią opartą na pochodnych platyny;

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- w przypadku obecności mutacji genu *EGFR* u chorych z progresją, u których wykryto mutację *T790M* ozymertynib (NICE 2019).

W II lub III linii leczenia chorych na raka niepłaskonabłonkowego z obecnością rearanżacji genu *ALK* lub mutacji genu *EGFR* można zastosować również atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitakselem lub pemetreksed w skojarzeniu z karboplatiną lub inną chemioterapią opartą na pochodnych platyny. U chorych, u których nie obserwuje się natychmiastowej progresji po leczeniu pemetreksedem lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny można zastosować leczenie podtrzymujące pemetreksedem (NICE 2019).

W III lub IV linii leczenia, u chorych na raka niepłaskonabłonkowego z obecnością rearanżacji genu *ALK* lub mutacji genu *EGFR* z progresją po leczeniu atezolizumabem zaleca się skojarzenie nintedanib + docetaksel lub monoterapię docetakselem, natomiast po progresji po chemioterapii atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab, nintedanib + docetaksel (NICE 2019).

W III linii leczenia chorych na raka niepłaskonabłonkowego z obecnością rearanżacji genu *ROS1* można zastosować atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab lub skojarzenie nintedanib + docetaksel lub docetaksel w monoterapii. U chorych, u których nie obserwuje się natychmiastowej progresji po leczeniu pemetreksedem lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny można zastosować leczenie podtrzymujące pemetreksedem (NICE 2019).

W II linii leczenia chorych na raka niepłaskonabłonkowego w przypadku pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50%, bez aktywujących zaburzeń genetycznych, z progresją po leczeniu atezolizumabem lub pembrolizumabem zaleca się skojarzenie nintedanib + docetaksel lub docetaksel w monoterapii. U chorych, u których nie obserwuje się natychmiastowej progresji po leczeniu pemetreksedem lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny można zastosować leczenie podtrzymujące pemetreksedem (NICE 2019).

W II linii leczenia chorych na raka niepłaskonabłonkowego w przypadku pacjentów z brakiem ekspresji PD-L1, z progresją po chemioterapii zaleca się atezolizumab lub monoterapię docetakselem (NICE 2019).

W II linii leczenia chorych na raka niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 < 50%, z progresją po chemioterapii zaleca się atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab oraz skojarzenie nintedanib + docetaksel lub docetaksel w monoterapii (NICE 2019).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

W II linii leczenia chorych na raka niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez aktywujących zaburzeń genetycznych, z progresją po leczeniu pembrolizumabem w skojarzeniu zaleca się skojarzenie nintedanib + docetaksel lub docetaksel w monoterapii, pemetreksed w skojarzeniu z karboplatiną lub inną chemioterapią opartą na pochodnych platyny. U chorych, u których nie obserwuje się natchmiastowej progresji po leczeniu pemetreksedem lub chemioterapią opartą na pochodnych platyny można zastosować leczenie podtrzymujące pemetreksedem (NICE 2019).

W II linii leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego, z brakiem ekspresji PD-L1 zaleca się atezolizumab lub niwolumab lub monoterapię docetaksem (NICE 2019).

W II linii leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego, z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ zaleca się atezolizumab lub niwolumab lub pembrolizumab lub monoterapię docetaksem (NICE 2019).

W II linii leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ zaleca się gemcytabinę lub winorelbinę w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną. W III linii leczenia tych chorych zaleca się monoterapię docetaksem (NICE 2019).

2.9.4.2.5 European Society for Medical Oncology

W wytycznych *European Society for Medical Oncology* (2019 r.) podkreślono, że dokonując wyboru terapii zaawansowanego/przerzutowego NDRP należy uwzględnić takie czynniki, jak histologię, podłoże molekularne, wiek, stan sprawności, obecność chorób współistniejących oraz preferencje chorego. Wszystkim chorym z nowotworem w IV stadium zaawansowania i ocenie stanu sprawności 0-2 należy zaoferować leczenie systemowe (ESMO 2019).

I linia leczenia

U chorych na raka niepłaskonabłonkowego za standard postępowania należy traktować skojarzenie pembrolizumabu z pemetreksedem oraz CHT opartą na pochodnych platyny (I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 4). Skojarzona CHT oparta na pemetreksedzie jest preferowana względem schematów opartych na gemcytabinie lub docetakselu (II, A). W przypadku przeciwwskazań do terapii cisplatyną można zastosować skojarzenie karboplatyny z pemetreksedem (II, B). Inne opcje terapii obejmują skojarzenie atezolizumabu z pemetreksedem i CHT opartą na pochodnej platyny (I, B; brak rejestracji przez EMA) oraz skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu z karboplatiną i paklitakselem (u chorych ze stanem sprawności 0-1; I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3). Ponadto nową możliwością leczenia standardowego jest leczenie skojarzone atezolizumab + karboplatyna/nab-paklitaksel z następowym leczeniem pod-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

trzymującym atezolizumabem (I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3). Opcjonalną metodę postępowania u chorych z wysokim wskaźnikiem obciążenia mutacjami stanowi skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu (I, A; brak rejestracji przez EMA). W przypadku braku dostępu do leków anty-PD-(L)1 chorym z oceną stanu sprawności 0-1 można zaproponować zastosowanie skojarzonego leczenia bewacyzumabem z paklitakselem/karboplatyną (I, A) (*ESMO 2019*).

Chorzy z obecnością rearanżacji genu *ALK* powinni otrzymywać inhibitory kinazy tyrozynowej ALK: kryzotynib (I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 4), cerytynib ([I, B; ocena ESMO-MCBS v1.1: 4), alektynib (I, A) lub brygatynib (I, B). W przypadku pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego efektywne i rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK: alektynibu (III, A), brygatynibu (III, B) lub cerytynibu (IV, B). W przypadku progresji ze zlokalizowanymi przerzutami odległymi, przy utrzymującej się odpowiedzi w pozostałych ogniskach nowotworu, można rozważyć kontynuację leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (III, B) (*ESMO 2019*).

W leczeniu chorych z rearanżacją genu *ROS1* zaleca się zastosowanie kryzotynibu (III, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3) (*ESMO 2019*).

W przypadku chorych z obecnością mutacji genu *EGFR* rekomenduje się zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR: erlotynibu, gefitynibu, afatynibu (I, A) lub dakomitynibu (I, B; ocena MBCS v1.1.: 3). Inne opcje terapeutyczne obejmują: ozymertynib (I, A; ocena MBCS v1.1.: 4), erlotynib/bewacyzumab (II, B; ocena MBCS v1.1.: 3), skojarzenie karboplatyny i pemetreksedu z gefitynibem (I, B; brak rejestracji przez EMA). W przypadku progresji ze zlokalizowanymi przerzutami odległymi przy utrzymującej się odpowiedzi w pozostałych ogniskach nowotworu, można rozważyć kontynuację leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (III, B) (*ESMO 2019*).

W przypadku pacjentów z mutacją genu *BRAF* (*BRAF V600*) zaleca się skojarzenie dabrafenibu z trame-
tynibem (III, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 2) (*ESMO 2019*).

U chorych bez mutacji genów *EGFR* i *ALK*, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$, bez przeciwwskazań do immunoterapii za standard postępowania uważana jest terapia pembrolizumabem (I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 5) (*ESMO 2019*).

U wszystkich chorych bez aktywujących zaburzeń genetycznych niezależnie od ekspresji PD-L1, w stanie sprawności 0-2 i bez poważnych chorób współistniejących należy rozważyć zastosowanie CHT dwulekowej opartej na pochodnych platyny (I, A). Zaleca się 4 cykle CHT a następnie mniej toksyczne leczenie podtrzymujące (I, A) lub wyłącznie 4 cykle CHT u chorych niekwalifikujących się do leczenia podtrzymującego (I, A) – maksymalnie do 6 cykli (IV, B). W wybranych grupach chorych można rozważyć zastosowanie karboplatyny/nab-paklitakselu (I, B). U pacjentów ze sprawnością ocenioną na 0-1 oraz stopniem ekspresji PD-L1 < 50% opcją preferowaną względem samej CHT będzie skojarzone leczenie CHT opartej na związkach platyny z inhibitorem anty-PD-(L1), pod warunkiem braku przeciwwskazań oraz po zatwierdzeniu przez EMA. Alternatywną opcję postępowania stanowi skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu – u chorych z wysokim wskaźnikiem obciążenia mutacjami (I, A; brak rejestracji przez EMA) (ESMO 2019).

II i kolejne linie leczenia

U chorych z obecnością rearanżacji genu *ALK*, którzy nie otrzymywali wcześniej ALK TKI nowej generacji zaleca się podanie leku z tej grupy (I, A). U chorych z progresją po leczeniu kryzotynibem lub nietolerujących leczenia kryzotynibem zaleca się cerytynib i alektynib (I, A, ocena ESMO-MCBS v1.1: 4); dodatkową opcję w przypadku oporności na kryzotynib stanowi brygatynib (III, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3). Ponadto u chorych z opornością na kryzotynib wykazano skuteczność lorlatynibu (III, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3). W przypadku progresji podczas leczenia kryzotynibem, obejmującej progresję w ośrodkowym układzie nerwowym, zaleca się zastosowanie ALK TKI kolejnej generacji (II, A). Opcją dla chorych, u których doszło do progresji po zastosowaniu ALK TKI II generacji jest lorlatynib – o ile jest dostępny (III, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3).

W leczeniu chorych z rearanżacją genu *ROS1*, którzy nie otrzymali w I linii kryzotynibu można zastosować ten lek w II linii (III, A); ponadto u tych chorych można rozważyć zastosowanie cerytynibu (III, C). U chorych leczonych w I linii kryzotynibem można w II linii zastosować CHT opartą na pochodnych platyny (IV, A); preferowane jest włączenie pacjenta do badania klinicznego inhibitorów nowej generacji (ESMO 2019).

W przypadku chorych z obecnością mutacji genu *EGFR* rekomenduje się zaprzestanie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej w momencie rozpoczynania CHT ze względu na oporność na ten rodzaj leczenia (I, A). U wszystkich chorych z objawami klinicznymi oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej nieleczonych wcześniej ozymertynibem zaleca się przeprowadzenie badań pod kątem wykrycia mutacji

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

T790M (I, A). W przypadku chorych z mutacją *T790M* standardem postępowania jest terapia ozymer-ty nibem (I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 4). U chorych z ujemnym wynikiem oznaczenia tej mutacji jako postępowanie standardowe zaleca się CHT dwulekową opartą na pochodnych platyny (I, A). Skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu z karboplatiną i paklitakselem może być rozważane jako opcja terapeutyczna u pacjentów w stanie sprawności 0-1, przy braku przeciwwskazań do immunoterapii, po wyczerpaniu możliwości terapii celowanej (III, A) (*ESMO 2019*).

Pacjenci z mutacją genu *BRAF*, którzy otrzymali w I linii leczenie anty-*BRAF*/*MEK*, w II linii mogą otrzymać CHT opartą na pochodnych platyny (IV, A) (*ESMO 2019*).

U wszystkich chorych bez aktywujących zaburzeń genetycznych, u których stwierdzono progresję po pembrolizumabie zastosowanym w I linii zaleca się CHT opartą na pochodnych platyny (V, B). Kolejne badania III fazy, porównujące w II linii niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab vs docetaksel sugerują, że inhibitory anty-PD-1/PD-L1 są skuteczniejsze u chorych z wyższą ekspresją PD-L1; niemniej chorzy z niską/brakiem ekspresji PD-L1 również mogą odnosić korzyść z takiego leczenia, w porównaniu do docetakselu (I, A). Terapia niwolumabem, pembrolizumabem lub atezolizumabem stanowi leczenie z wyboru dla większości chorych z zaawansowanym, wcześniej leczonym NDRP, u których nie stosowano jeszcze leczenia anty-PD-L1, niezależnie od stopnia ekspresji tego ligandu (I, A). Nivolumab zalecany jest zarówno pacjentom z rakiem płaskonabłonkowym (I, A; ocena ESMO-MBCS v1.1: 5), jak i niepłaskonabłonkowym (I, A; ocena ESMO-MBCS v1.1: 5). Pembrolizumab jest zalecany u pacjentów z ekspresją PD-L1 >1% (I, A; ocena ESMO-MBCS v1.1: 5). Atezolizumab jest rekomendowany u chorych leczonych wcześniej jedną lub dwoma liniami CHT (I, A; ocena ESMO-MBCS v1.1: 5). U chorych, u których nie można zastosować immunoterapii zaleca się CHT drugiej linii, składającą się z pemetreksedu w przypadku raka niepłaskonabłonkowego lub docetakselu (I, B). Leczenie to może być przedłużone, jeśli uzyskano kontrolę choroby i toksyczność jest akceptowalna (II, B). Leczenie nintedanibem i docetakselem stanowi opcję terapeutyczną dla chorych na raka gruczołowego z progresją po CHT lub immunoterapii (II, B). Ramucyrumab i docetaksel są opcją leczenia chorych z progresją po CHT, w stanie sprawności 0-2 (I, B). Inną opcję terapeutyczną stanowi skojarzenie paklitakselu i bewacyzumabu (I, C; brak rejestracji przez EMA). Potencjalną alternatywę w II/III linii leczenia chorych, zwłaszcza niekwalifikujących się do immunoterapii lub CHT drugiej linii z nieznanym statusem *EGFR* lub z dzikim typem (*wild-type*) genu *EGFR* stanowi erlotynib (II, C). U chorych na płaskonabłonkowego raka płuca w stanie sprawności 0-2 niekwalifikujących się do CHT lub immunoterapii z nieznanym statusem *EGFR* lub z

dzikim typem (*wild-type*) genu *EGFR* potencjalną opcję terapeutyczną stanowi afatynib (I, C; ocena ESMO-MCBS v1.1: 2) (ESMO 2019).

2.9.4.2.6 American Society of Clinical Oncology

W 2017 r. opublikowano wytyczne *American Society of Clinical Oncology* dotyczące terapii chorych na przerzutowego NDRP (ASCO 2017).

I linia leczenia

W leczeniu chorych z obecnością rearanżacji genu *ALK* rekomenduje się zastosowanie kryzotynibu (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). Terapia ta jest rekomendowana również u chorych z rearanżacją genu *ROS1* (typ: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba). W leczeniu chorych z obecnością mutacji genu *EGFR* zaleca się zastosowanie afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu (w każdym przypadku jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna) (ASCO 2017).

W leczeniu chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca bez mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK/ROS1* leczenie uzależnione jest od stanu sprawności chorych i ekspresji PD-L1:

- u chorych ze stanem sprawności 0-1 i wybranych chorych w stanie sprawności 2 z ekspresją PD-L1 w $\geq 50\%$ komórek i brakiem przeciwwskazań zaleca się leczenie pembrolizumabem (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna),
- u chorych ze stanem sprawności 0-1 i wybranych chorych w stanie sprawności 2 z ekspresją PD-L1 w $< 50\%$ komórek istnieje możliwość zastosowania wielu schematów CHT (z lub bewacyzumabem, jeśli chory otrzymuje karboplatynę i paklitaksel) (schematy oparte na platynie: jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna; schematy niezawierające platyny: jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba); rekomendowane dublety obejmują:
 - cisplatyna + docetaksel,
 - cisplatyna + paklitaksel,
 - cisplatyna + pemetreksed,
 - cisplatyna + winorelbina,
 - karboplatyna + nab-paklitaksel,
 - karboplatyna + paklitaksel (w/bez skojarzenia z bewacyzumabem),
 - karboplatyna + pemetreksed,

- karboplatyna + docetaksel,
- z powodu niewystarczających dowodów naukowych nie zaleca się stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatyną,
- pacjentom z stanem sprawności 2 zaleca się podawanie skojarzenia lub leków w monoterapii lub leczenia paliatywnego (chemioterapia: jakość dowodów umiarkowana; siła rekomendacji: słaba; leczenie paliatywne: jakość dowodów umiarkowana, siła rekomendacji: silna) (ASCO 2017).

Również leczenie chorych na płaskonabłonkowego raka płuca bez mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK/ROS1* leczenie uzależnione jest od stanu sprawności chorych i ekspresji PD-L1:

- z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ i brakiem przeciwwskazań: pembrolizumab (rekomendacja silna, jakość dowodów wysoka),
- z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ chemioterapię w różnych schematach, opartych na pochodnych platyny (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna) lub nie opartych na pochodnych platyny (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba), rekomendowane dublety obejmują:
 - cisplatyna + docetaksel,
 - cisplatyna + paklitaksel,
 - cisplatyna + gemcytabina,
 - cisplatyna + winorelbina,
 - karboplatyna + nab-paklitaksel,
 - karboplatyna + paklitaksel (w/bez skojarzenia z bewacyzumabem),
 - karboplatyna + gemcytabina,
 - karboplatyna + docetaksel,
 - nie zaleca się innych inhibitorów, ich skojarzeń oraz ich skojarzeń z chemioterapią,
- pacjentom z stanem sprawności 2 zaleca się podawanie skojarzenia lub leków w monoterapii lub leczenia paliatywnego (chemioterapia: jakość dowodów umiarkowana, siła rekomendacji słaba; leczenie paliatywne: jakość dowodów umiarkowana, siła rekomendacji: silna),
- w przypadku pacjentów leczonych cisplatyną i gemcytabiną nie wydano rekomendacji dotyczącej dodania necitumumabu do chemioterapii (ASCO 2017).

II linia leczenia

U chorych z rearanżacją genu *ROS1* zaleca się leczenie kryzotyningiem, jeśli nie było wcześniej stosowane (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana) lub jeśli był stosowany CHT opartą na pochodnych platyny w lub bez skojarzenia z bewacyzumabem (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: umiarkowana) (ASCO 2017).

W przypadku pacjentów z obecnością mutacji genu *EGFR*, u których doszło do progresji po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej z potwierdzoną mutacją *T790M* rekomenduje się ozymertynib (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna). W przypadku, gdy nie wykrywa się mutacji *T790M* rekomenduje się CHT opartą o dublety z pochodnymi platyny (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna). W przypadku chorych, u których po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej początkowo wystąpiła odpowiedź na leczenie, a następnie powolna lub minimalna progresja choroby w pojedynczych ogniskach zaleca się terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR w połączeniu z leczeniem miejscowym (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: słaba) (ASCO 2017).

W przypadku pacjentów z mutacją genu *BRAF*, u których wcześniej nie stosowano immunoterapii z ekspresją PD-L1 rekomenduje się atezolizumab, niwolumab lub pembrolizumab (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: słaba).

W leczeniu chorych bez mutacji genu *EGFR* lub rearanżacji genu *ALK/ROS1* ze stanem sprawności 0-1 i wybranych chorych w stanie sprawności 2 rekomenduje się:

- u pacjentów z ekspresją PD-L1 i brakiem przeciwwskazań, którzy otrzymali CHT w pierwszej linii, a nie otrzymywali immunoterapii zaleca się stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu lub atezolizumabu w monoterapii (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna),
- u pacjentów z brakiem ekspresji PD-L1 lub u których nie oznaczono ekspresji PD-L1 i brakiem przeciwwskazań, którzy w pierwszej linii otrzymali CHT, niwolumab lub atezolizumab zaleca się schematy CHT (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna)
- nie zaleca się innych inhibitorów, ich skojarzeń oraz ich skojarzeń z chemioterapią,
- u chorych z przeciwwskazaniami do immunoterapii rekomenduje się docetaksel (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana),

- u chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca, którzy nie otrzymywali wcześniej pemetreksedu zaleca się rozpoczęcie leczenia pemetreksesem (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana) (ASCO 2017).

III linia leczenia

Brak jest wystarczających dowodów, by rekomendować preferencyjne zastosowanie immunoterapii nad CHT (pemetreksesem lub docetakselem u chorych z mutacjami genu EGFR, którzy otrzymali leczenie przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR i CHT opartą na pochodnych platyny (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystraszająca, siła rekomendacji: słaba) (ASCO 2017).

U chorych z mutacją genu BRAF, u których wcześniej stosowano immunoterapię zaleca się monoterapię dabrafenibem lub dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, jako III linię leczenia (typ: nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: umiarkowana) (ASCO 2017).

2.9.4.2.7 Cancer Care Ontario

W kanadyjskich wytycznych *Cancer Care Ontario* opublikowanych w 2016 r. dotyczących leczenia systemowego zaawansowanego NSCLC (stopień IIIB/IV) zaleca się:

I linia leczenia

- w przypadku chorych z rearanżacją w genie ALK zaleca się kryzotynib,
- w przypadku chorych z rearanżacją w genie ROS1 zaleca się kryzotynib,
- w przypadku chorych z mutacją aktywującą genu EGFR zaleca się afatynib, erlotynib lub gefitynib,
- w przypadku chorych bez mutacji aktywującej genu EGFR lub rearanżacji w genach ALK w stanie sprawności PS 0 lub 1 (oraz PS 2) chemioterapię w różnych schematach z preferencyjnym stosowaniem schematów opartych na pochodnych platyny. Schematy zalecane podsumowano w tabeli poniżej:

Tabela 20. Schematy CTH rekomendowane w I linii leczenia NSCLC (CCO 2016).

chorzy na raka płaskonabłonkowego	chorzy na raka niepłaskonabłonkowego
<ul style="list-style-type: none"> ▪ cisplatyna + docetaksel, ▪ cisplatyna + paklitaksel, 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cisplatyna + docetaksel, ▪ cisplatyna + gemcytabina

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

chorzy na raka płaskonabłonkowego	chorzy na raka niepłaskonabłonkowego
<ul style="list-style-type: none"> ▪ cisplatyna + pemetreksed, ▪ cisplatyna + gemcytabina, ▪ cisplatyna + winorelbina, ▪ karboplatyna + nab-paklitaksel, ▪ karboplatyna + paklitaksel ▪ karboplatyna + gemcytabina, ▪ karboplatyna + docetaksel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cisplatyna + paklitaksel, ▪ cisplatyna + winorelbina, ▪ karboplatyna + gemcytabina, ▪ karboplatyna + paklitaksel, ▪ karboplatyna + nab-paklitaksel, ▪ karboplatyna + docetaksel

- dodanie bewacyzumabu do schematu karboplatyna + paklitaksel w przypadku braku przeciwskażeń lub alternatywnie cisplatyny/karboplatyny + pemetreksedu,
- w przypadku chorych w stanie sprawności PS 2 CTH w monoterapii lub skojarzeniu lub leczenia paliatywnego (CCO 2016).

II linia leczenia

W drugiej linii leczenia chorych na NDRP:

- w przypadku chorych z rearanżacją w genie *ALK* z progresją po zastosowaniu kryzotynibu w ramach I linii zaleca się CHT lub cerytynib,
- u chorych z mutacjami genu *EGFR* z brakiem odpowiedzi na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej zastosowanym w I linii zaleca się skojarzenie CHT w schemacie stosowanym w ramach I linii lub zastosowanie ozymertynibu u chorych z mutacją *T790M*,
- u chorych z mutacjami genu *EGFR* z początkową odpowiedzią na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej zastosowanym w I linii zaleca się CHT lub ozymertynib u chorych z mutacją *T790M*,
- na raka niepłaskonabłonkowego terapia niwolumabem lub pembrolizumabem jest preferowana zamiast leczenia docetakselem, erlotynibem, gefitynibem lub pemetreksedem,
- na raka płaskonabłonkowego terapia niwolumabem lub pembrolizumabem jest preferowana zamiast leczenia docetakselem, erlotynibem, gefitynibem lub pemetreksedem (CCO 2016).

III linia

W ramach III linii leczenia chorych, u których nie stosowano wcześniej erlotynibu lub gefitynibu, w stanie sprawności 0-3 zaleca się terapię erlotynibem. U chorych na raka niepłaskonabłonkowego z progresją po leczeniu niwolumabem lub pembrolizumabem można rozważyć zastosowanie docetakselu, erlotynibu, gefitynibu lub pemetreksedu. U chorych na raka płaskonabłonkowego z progresją po

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

leczeniu niwolumabem lub pembrolizumabem można rozważyć zastosowanie docetakselu, erlotynibu lub gefitynibu (CCO 2016).

2.9.4.2.8 Scottish Intercollegiate Guidelines Network

W 2014. opublikowano wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* dotyczące postępowania u chorych na zaawansowanego NDRP tj. nowotwór w stopniu IIIB lub IV (SIGN 2014).

I linia leczenia

U chorych z obecnością mutacji genu *EGFR* należy rozpocząć leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej *EGFR* (A) (SIGN 2014).

W przypadku chorych ze stopniem sprawności 0-1, u których przeważa typ histologiczny inny niż płaskonabłonkowy i u których nie wykryto mutacji w genie *EGFR* zaleca się pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną (A) (SIGN 2014).

U chorych, u których nie potwierdzono ani nie wykluczono obecności mutacji w genie *EGFR* należy zastosować cisplatinę lub karboplatinę w skojarzeniu z docetaksem, gemcytabiną, paklitakselem lub winorelbiną (A) (SIGN 2014).

II linia leczenia

U chorych ze stopniem sprawności 0-2, którzy wcześniej otrzymywali leczenie systemowe zaleca się docetaksel lub erlotynib w monoterapii (A). U wszystkich chorych, którzy wcześniej otrzymywali leczenie systemowe można rozważyć leczenie pemetreksedem (A) (SIGN 2014).

2.9.4.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego NDRP z rearanzacją genu *ALK* należy stosować w ramach I linii leczenia inhibitory kinazy tyrozynowej (Krzakowski 2019, NCCN 6.2020, SEOM 2019, NICE 2019, ESMO 2019, ASCO 2017, CCO 2016):

- kryzotynib (NCCN 6.2020, SEOM 2019, JLCS 2019, NICE 2019, ESMO 2019, ASCO 2017, CCO 2016);
- alektynib (NCCN 6.2020, NCCN 6.2020, SEOM 2019, JLCS 2019, NICE 2019, ESMO 2019);

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

- cerytynib (*NCCN 6.2020, SEOM 2019, JLCS 2019, NICE 2019, ESMO 2019*);
- brygatynib (*NCCN 6.2020, SEOM 2019, ESMO 2019*).

Wybór terapii I linii powinien uwzględniać, obok charakterystyki molekularnej nowotworu, stan sprawności chorych, czy obecność przerzutów do mózgu w momencie diagnozy.

W II linii leczenia chorych z rearanżacją genu *ALK* dalsze postępowanie uzależnione jest od rodzaju leczenia zastosowanego w I linii:

- u pacjentów, u których progresja wystąpiła po leczeniu CHT można zastosować kryzotynib (*SEOM 2019*), alektynib (*SEOM 2019, ESMO 2019*), cerytynib (*ESMO 2019*) lub brygatynib (*SEOM 2019, ESMO 2019*);
- u pacjentów, u których progresja wystąpiła po leczeniu kryzotynibem można rozważyć wdrożenie leczenia alektynibem (*NCCN 6.2020, JLCS 2019, SEOM 2019, ESMO 2019*), brygatynibem (*NCCN 6.2020, SEOM 2019, NICE 2019, ESMO 2019*), cerytynibem (*NCCN 6.2020, JLCS 2019, SEOM 2019, NICE 2019, ESMO 2019, CCO 2016*) lub chemioterapię (*CCO 2016; NCCN 6.2020*); postępowanie może polegać również na kontynuacji kryzotynibu lub (w zależności od umiejscowienia przerzutu) rozpoczęcia leczenia alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem z jednoczesnym leczeniem miejscowym przerzutu (wycięcie lub radioterapia) – do rozważenia wyłącznie u wybranych chorych z pojedynczymi przerzutami w jednym narządzie (oligoprogresja), przy jednocześnie utrzymującej się odpowiedzi w pozostałych ogniskach nowotworu na stosowany ALK TKI (*Krzakowski 2019, NCCN 6.2020, ESMO 2019*).
- u pacjentów, u których progresja wystąpiła po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej nowszej generacji (alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem) należy rozważyć rozpoczęcie leczenia **lorlatynibem** (*NCCN 6.2020, SEOM 2019, JLCS 2019, ESMO 2019, CCO 2016*) lub chemioterapię (*NCCN 6.2020*); postępowanie może polegać również na kontynuacji leczenia alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem z jednoczesnym leczeniem miejscowym przerzutu (wycięcie lub radioterapia) – do rozważenia wyłącznie u wybranych chorych z pojedynczymi przerzutami w jednym narządzie (oligoprogresja), przy jednocześnie utrzymującej się odpowiedzi w pozostałych ogniskach nowotworu na stosowany ALK TKI (*Krzakowski 2019, NCCN 6.2020, ESMO 2019*).

W III linii leczenia, u chorych, u których doszło do progresji choroby po II linii leczenia inhibitorami kinazy ALK (kryzotynibie, alektynibie, brygatynibie lub cerytynibie), o ile nie jest możliwe leczenie miej-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

scowe z kontynuacją ALK TKI II generacji – w przypadku oligoprogresji, zaleca się leczenie **lorlatynibem** (*NCCN 6.2020, ESMO 2019*) lub chemioterapię (*NCCN 6.2020*).

Z przeglądu wytycznych praktyki klinicznej wynika zatem, że u chorych zalecane jest sekwencyjne stosowanie ALK TKI – jeśli wystąpiła progresja po inhibitorze I generacji należy włączyć leczenie inhibitorem II lub III generacji. Nie zaleca się stosowania inhibitorów starszej generacji po wcześniejszym leczeniu inhibitorami nowszej generacji. Jako alternatywa wobec ALK TKI kolejnej generacji (np. w sytuacji braku dostępności leku nowszej generacji) może być rozważane zastosowanie chemioterapii – w schematach standardowo stosowanych w leczeniu zaawansowanego NDRP bez aktywujących zaburzeń genetycznych (z wyłączeniem terapii wykazujących niższą skuteczność u chorych z rearanżacją genu *ALK*).

Tabela 21. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych, dotyczących postępowania u chorych z rearanżacją genu *ALK*.

Towarzystwo	Rekomendacje
I linia leczenia	
Polskie Towarzystwa Onkologii Klinicznej (Krzakowski 2019)	Inhibitory kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> (I, A).
National Comprehensive Cancer Network (NCCN 6.2020)	<p>W przypadku, gdy mutacja została wykryta przed rozpoczęciem leczenia systemowego I linii zalecana jest terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alektynibem (leczenie preferowane, kategoria 1) lub • brygatynibem (kategoria 1) lub • cerytynibem (kategoria 1) lub • kryzotynibem (kategoria 1). <p>W przypadku, gdy mutacja została wykryta w trakcie leczenia systemowego I linii zalecane jest ukończenie zaplanowanego leczenia systemowego, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwania a następnie rozpoczęcie leczenia alektynibem (leczenie preferowane, kategoria 1) lub brygatynibem (kategoria 2A) lub cerytynibem (kategoria 2A) lub kryzotynibem (kategoria 2A).</p>
Spanish Society of Medical Oncology (SEOM 2019)	<p>Jako preferowane w I linii leczenia zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> (I, A). Preferuje się zastosowanie alektynibu (I, A) lub brygatynibu (I, B), dla których wykazano przewagę nad kryzotynibem w wydłużaniu PFS. W wytycznych podkreślono również, że kryzotynib i cerytynib wykazał znamienne wydłużenie PFS vs chemioterapia (I, A).</p> <p>Chemioterapia jest zalecana chorym, u których nie wykonano oznaczenia rearanżacji genu <i>ALK</i>, a niezbędne jest pilne leczenie (III, B).</p>
Japanese Lung Cancer Society (JLCS 2019)	U chorych z rearanżacją genu <i>ALK</i> w stanie sprawności 0-1 rekomenduje się alektynib (rekomendacja silna, 1, A), kryzotynib (rekomendacja słaba, 2, A) lub cerytynib (rekomendacja słaba, 2, B), natomiast u chorych w stanie sprawności 2-4 alektynib (rekomendacja silna, 1, C).
National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019)	W przypadku obecności rearanżacji genu <i>ALK</i> możliwe jest zastosowanie alektynibu, cerytynibu lub kryzotynibu.
European Society for Medical Oncology (ESMO 2019)	Chorzy z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> powinni otrzymywać inhibitory kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> : kryzotynib (I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 4), cerytynib (I, B; ocena ESMO-MCBS v1.1: 4), alektynib (I, A) lub brygatynib (I, B). W przypadku pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego efektywne i rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> : alektynibu (III, A), brygatynibu (III, B) lub cerytynibu (IV, B). W przypadku progresji ze zlokalizowanymi przerzutami odległymi oraz kontrolą systemową można rozważyć kontynuację leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (III, B).
American Society of Clinical Oncology (ASCO 2017)	W leczeniu chorych z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> rekomenduje się zastosowanie kryzotynibu (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Towarzystwo	Rekomendacje
<i>Cancer Care Ontario</i> (CCO 2016)	W przypadku chorych z rearanżacją w genie <i>ALK</i> zaleca się kryzotynib.
II i kolejne linie leczenia	
<i>Polskie Towarzystwa Onkologii Klinicznej</i> (Krzakowski 2019)	Inhibitory kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> (kryzotynib) (I, A).
<i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN 6.2020)	<p>U chorych, u których doszło do progresji choroby po leczeniu kryzotynibem bezobjawowych w II linii leczenia można rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) (kategoria 2A) w przypadku zmian ograniczonych oraz kontynuację leczenia kryzotynibem (kategoria 2A) lub leczenie alektynibem lub brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A). Jeśli wystąpiły objawowe przerzuty do mózgu w kolejnej linii leczenia należy rozważyć: doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) w przypadku zmian ograniczonych (kategoria 2A) wraz z leczeniem alektynibem lub brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z pojedynczymi, izolowanymi przerzutami do narządów innych niż mózg można rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) (kategoria 2A) oraz kontynuację leczenia kryzotynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z mnogimi przerzutami do narządów innych niż mózg zaleca się terapię alektynibem lub brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A).</p> <p>W przypadku chorych, u których doszło do progresji choroby po leczeniu alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem bezobjawowych w II linii leczenia można rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) (kategoria 2A) oraz kontynuację leczenia alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z przerzutami do mózgu zaleca się doszczętne leczenie miejscowe (np. SRS) w przypadku zmian ograniczonych (kategoria 2A) oraz kontynuację terapii alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z pojedynczymi, izolowanymi przerzutami do narządów innych niż mózg można rozważyć doszczętne leczenie miejscowe (np. SABR lub leczenie chirurgiczne) (kategoria 2A) oraz kontynuację leczenia alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem (kategoria 2A). U chorych objawowych z wieloma przerzutami do narządów innych niż mózg zaleca się terapię lorlatynibem (kategoria 2A) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A).</p> <p>U chorych, u których doszło do progresji choroby po II linii leczenia inhibitorami kinazy <i>ALK</i> (kryzotynibie, alektynibie, brygatynibie lub cerytynibie) zaleca się leczenie lorlatynibem (kategoria 2A) lub inne terapie stosowane w leczeniu raków gruczołowych lub raka płaskonabłonkowego (kategoria 2A).</p>
<i>Spanish Society of Medical Oncology</i> (SEOM 2019)	<p>U chorych, którzy otrzymywali CHT w ramach I linii leczenia należy rozpocząć terapię kryzotynibem (I, A). Można rozważyć również zastosowanie alektynibu lub cerytynibu. W przypadku pacjentów, u których doszło do rozwoju oporności na leczenie kryzotynibem można rozpocząć terapię cerytynibem (I, A), alektynibem (I, A) lub brygatynibem (II, A).</p> <p>Jak podkreślono w wytycznych lorlatynib jest skuteczną opcją leczenia chorych z progresją po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> nowszej generacji (cerytynibie, alektynibie lub brygatynibie) (II, A).</p> <p>U chorych z objawową progresją ogólnoustrojową po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> standardem postępowania pozostaje</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Towarzystwo	Rekomendacje
	<p>CHT oparta na pochodnych platyny (II, A). Znamienne wydłużenie PFS wykazano również dla skojarzenia atezolizumab + bewacyzumab + CHT (III, B).</p>
<p><i>Japanese Lung Cancer Society</i> (JLCS 2019)</p>	<p>U chorych z rearanżacją genu <i>ALK</i>, z progresją po leczeniu kryzotynibem rekomenduje się alektynib (rekomendacja silna, 1, C) lub cerytynib (rekomendacja słaba, 2, C). Zastosowanie lorlatynibu rekomenduje się u chorych z progresją po inhibitorach kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> (rekomendacja słaba, 2, C).</p>
<p><i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE 2019)</p>	<p>W przypadku obecności rearanżacji genu <i>ALK</i> u chorych z progresją po leczeniu kryzotynibem zaleca się brygatynib lub cerytynib. W II lub III linii leczenia chorych na raka niepłaskonabłonkowego z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> lub mutacji genu <i>EGFR</i> można zastosować również atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitaksellem lub pemetreksedem w skojarzeniu z karboplatiną lub inną chemioterapię opartą na pochodnych platyny. U chorych, u których nie obserwuje się natychmiastowej progresji po leczeniu pemetreksedem lub chemioterapię opartą na pochodnych platyny można zastosować leczenie podtrzymujące pemetreksedem. W III lub IV linii leczenia, u chorych na raka niepłaskonabłonkowego z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> lub mutacji genu <i>EGFR</i> z progresją po leczeniu atezolizumabem zaleca się skojarzenie nintedanib + docetaksel lub monoterapię docetaksellem, natomiast po progresji po chemioterapii atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab, nintedanib + docetaksel.</p>
<p><i>European Society for Medical Oncology</i> (ESMO 2019)</p>	<p>U chorych z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i>, którzy nie otrzymywali wcześniej <i>ALK</i> TKI nowej generacji zaleca się podanie leku z tej grupy (I, A). U chorych z progresją po leczeniu kryzotynibem lub nietolerujących leczenia kryzotynibem zaleca się cerytynib i alektynib (I, A, ocena ESMO-MCBS v1.1: 4); dodatkową opcję w przypadku oporności na kryzotynib stanowi brygatynib (III, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3). Ponadto u chorych z opornością na kryzotynib wykazano skuteczność lorlatynibu (III, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3). W przypadku progresji podczas leczenia kryzotynibem, obejmującej progresję w ośrodkowym układzie nerwowym, zaleca się zastosowanie <i>ALK</i> TKI kolejnej generacji (II, A). Opcją dla chorych, u których doszło do progresji po zastosowaniu <i>ALK</i> TKI II generacji jest lorlatynib – o ile jest dostępny (III, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: 3).</p>
<p><i>Cancer Care Ontario</i> (CCO 2016)</p>	<p>W przypadku chorych z rearanżacją w genie <i>ALK</i> z progresją po zastosowaniu kryzotynibu w ramach I linii zaleca się CHT lub cerytynib.</p>

Wyszukiwanie do: 24.06.2020 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy *ALK*, u których doszło do progresji choroby:

- po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK*; lub
- po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* (*ChPL Lorviqua 2020*).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym populację docelową dla produktu leczniczego Lorviqua stanowią będą dorośli chorzy (wiek powyżej 18 roku życia) na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie *ALK* oraz:

- z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified – NOS*);
- progresją po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego raka niedrobnokomórkowego;
- obecnością zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecnością policzalnych zmian niemierzalnych;
- nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecnością istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
- u których doszło do ustąpienia lub zmniejszenia do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
- o sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Wykres 5. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej.



5 Opis ocenianej interwencji – Lorviqua (lorlatynib)

28 lutego 2019 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) przy EMA wydał pozytywną opinię dotyczącą dopuszczenia do obrotu leku Lorviqua (lorlatynib). Następnie w dniu 6 maja 2019

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

roku, decyzją Komisji Europejskiej produkt leczniczy Lorviqua został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), u których doszło do progresji choroby:

- po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitor*); lub
- po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (KE Lorviqua, ChPL Lorviqua 2020).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14a ust. 4 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. Warunkowe pozwolenie wydawane jest z rocznym terminem ważności i co roku przedłużane na kolejny rok, aż do spełnienia przez podmiot warunków określonych przez EMA. Jeżeli warunki zostaną spełnione, następuje zamiana warunkowego pozwolenia na „standardowe” pozwolenie ważne przez 5 lat, które następnie może być przedłużone na czas nieokreślony.

Wcześniej na terenie Stanów Zjednoczonych lorlatynib (pod nazwą handlową Lorbrena) został dopuszczony do obrotu 2 listopada 2018 r. w leczeniu chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca z progresją po leczeniu kryzotynibem i przynajmniej jednym inhibitorem ALK w leczeniu choroby przerzutowej lub z progresją po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako I linii leczenia inhibitorami ALK choroby przerzutowej. Decyzja o dopuszczeniu do obrotu została wydana w ramach przyspieszonej procedury rejestracji leku (*accelerated approval*) (FDA 2018).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 29.05.2020 r. (ChPL Lorviqua 2020).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 22. Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib).

		Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia	
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/19/1355/001 EU/1/19/1355/002	
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	6 maja 2019 r. / 4 kwietnia 2020 r.	
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	29 maja 2020 r.	
Grupa farmakoterapeutyczna		leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej	
Kod ATC		L01XE44	
Dostępne preparaty		<ul style="list-style-type: none"> Lorviqua 25 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg lorlatynibu. <ul style="list-style-type: none"> Lorviqua 100 mg tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lorlatynibu	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania Lorlatynib jest selektywnym, kompetencyjnym względem ATP inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK i inhibitorem kinazy tyrozynowej onkogenu ROS1 (c-ros onkogenu 1). W badaniach nieklinicznych lorlatynib wykazywał inhibicję aktywności katalitycznej produktu niezmienionego molekularnie genu <i>ALK</i> i klinicznie istotnych kinaz będących produktami	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
	<p>zmienionego molekularnie genu ALK w testach wykorzystujących rekombinowane enzymy i hodowle komórkowe. Lorlatynib wykazywał znaczną aktywność przeciwnowotworową u myszy po ksenogenicznych transformacjach guzów nowotworowych wykazujących ekspresję fuzji EML4 (ang. <i>echinoderm microtubule-associated protein-like 4</i>) z ALK w wariantach 1 (v1), w tym mutacje ALK: L1196M, G1269A, G1202R i I1171T. Dwie z tych mutacji w genie ALK, G1202R i I1171T, powodują oporność na alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib. Lorlatynib wykazywał również zdolność przenikania przez barierę krew–mózg. Lorlatynib wykazywał aktywność u myszy z ortotopowymi wszczepami nowotworowymi w mózgu z EML4-ALK lub EML4-ALK^{L1196M}.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Wchłanianie</p> <p>Maksymalne stężenia lorlatynibu w osoczu są szybko osiągnięte. Mediana T_{max} wyniosła 1,2 godziny po podaniu pojedynczej dawki 100 mg i 2,0 godziny po podawaniu wielokrotnym dawki 100 mg raz na dobę. Po doustnym podaniu tabletek lorlatynibu średnia bezwzględna dostępność biologiczna wyniosła 80,8% (90% CI: 75,7; 86,2) w porównaniu z podaniem doustnym. Podawanie lorlatynibu z bogatotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem powodowało zwiększenie ekspozycji o 5% w porównaniu z ekspozycją po podaniu tego produktu na czczo. Lorlatynib można podawać z posiłkiem lub bez niego. W dawce 100 mg raz na dobę średnia geometryczna (% współczynnik zmienności [CV]) maksymalnego stężenia w osoczu u pacjentów z nowotworem wyniosła 577 (42) ng/ml, a wartość AUC wyniosła 5650 (39) ng·h/ml. Średnia geometryczna (% CV) klirensu po podaniu doustnym wyniosła 17,7 (39) l/h.</p> <p>Dystrybucja</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> lorlatynib wiąże się z białkami ludzkiego osocza w 66%; w umiarkowanym stopniu wiąże się z albuminą</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)

lub α_1 -kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

U ludzi lorlatynib ulega utlenianiu i glukuronidacji będących jego głównymi szlakami metabolicznymi. Dane z badań *in vitro* wskazują, że lorlatynib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i UGT1A4, z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 i UGT1A3. Metabolit lorlatynibu będący pochodną kwasu benzoesowego, powstający w wyniku oksydacyjnego rozpadu wiązań amidowych i aromatycznych wiązań eterowych lorlatynibu był głównym metabolitem w osoczu, stanowiąc 21% całkowitej radioaktywności w krwiobiegu. Metabolit powstały w reakcji oksydacyjnego rozszczepienia jest farmakologicznie nieaktywny.

Eliminacja

Okres półtrwania lorlatynibu w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 100 mg wynosił 23,6 godziny. Po doustnym podaniu 100 mg znakowanej izotopowo dawki lorlatynibu średnio 47,7% radioaktywności było wykrywane w moczu, a 40,9% w kale, przy czym średni „odzysk” całkowity wyniósł 88,6%.

Lorlatynib w postaci niezmienionej był głównym składnikiem ludzkiego osocza i kału, stanowiąc odpowiednio 44% i 9,1% całkowitej radioaktywności. Z moczem w postaci niezmienionej wydalane było mniej niż 1% lorlatynibu.

Liniowość lub nielineowość

Po podaniu dawki pojedynczej ogólnoustrojowa ekspozycja na lorlatynib (AUC_{inf} i C_{max}) wzrastała w sposób zależny od dawki w zakresie od 10 do 200 mg. Niewiele danych jest dostępnych dla zakresu dawek od 10 do 200 mg, jednak po podaniu dawki pojedynczej nie zaobserwowano odchylenia wartości AUC_{inf} i C_{max} od liniowości. W stanie stacjonarnym ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC_{24} i C_{max}) w zakresie dawek od 10 do 200 mg wzrastała mniej niż proporcjonalnie. Ponadto w stanie stacjonarnym ekspozycje na lorlatynib w osoczu były mniejsze

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
	<p>niż oczekiwane na podstawie farmakokinetyki po podaniu dawki pojedynczej, co wskazuje na zależną od czasu autoindukcję netto.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby</p> <p>Ponieważ lorlatynib jest metabolizowany w wątrobie, jego stężenie w osoczu może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Do przeprowadzonych badań klinicznych nie włączano pacjentów z AspAT lub AlAT > 2,5 × GGN lub jeśli te parametry były zwiększone z powodu choroby nowotworowej > 5,0 × GGN oraz pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej > 1,5 × GGN. Analizy farmakokinetyczne populacji wykazały, że ekspozycja na lorlatynib u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 50) nie uległa istotnej klinicznie zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania tego produktu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Zaburzenia czynności nerek</p> <p>Z moczem w postaci niezmienionej wydalane jest mniej niż 1% podanej dawki lorlatynibu. Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały, że ekspozycja na lorlatynib u pacjentów z łagodnymi (n = 103) lub umiarkowanymi (n = 41) zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} > 30$ ml/min) nie uległa istotnej klinicznie zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Informacje na temat stosowania lorlatynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} < 30$ ml/min) są ograniczone (n = 1).</p> <p>Wiek, płeć, rasa, masa ciała i fenotyp</p> <p>Populacyjne analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaawansowanym NDRP i u zdrowych ochotników wskazują, że w przypadku enzymów CYP3A5 i CYP2C19 wiek, płeć, rasa, masa ciała</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
	<p>i fenotypy nie mają wpływu istotnego klinicznie.</p> <p>Elektrofizjologia serca</p> <p>W badaniu A u 2 pacjentów (0,7%) stwierdzono bezwzględne wartości odstępu QTc skorygowane według wzoru Fridericii (QTcF) > 500 ms, a u 5 pacjentów (1,8%) zmianę odstępu QTcF w stosunku do wartości wyjściowej > 60 ms. Ponadto wpływ pojedynczej doustnej dawki lorlatynibu (50 mg, 75 mg i 100 mg) w monoterapii oraz w skojarzeniu z itrakonazolem w dawce 200 mg raz na dobę oceniano w badaniu w grupach skrzyżowanych naprzemiennie (<i>cross-over</i>) z udziałem 16 zdrowych ochotników. W badaniu tym nie stwierdzono wzrostu średnich długości odstępu QTc przy średnich obserwowanych stężeniach lorlatynibu. W badaniu A u 295 pacjentów otrzymujących lorlatynib w zalecanej dawce 100 mg raz na dobę i poddawanych badaniu EKG lorlatynib był badany w populacji pacjentów, z której wyłączono osoby z odstępem QTc > 470 ms. W badanej populacji maksymalna średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dla odstępu PR wyniosła 16,4 ms (górną granicę 90% przedziału ufności w teście dwustronnym była równa 19,4 ms). U 7 spośród tych pacjentów wyjściowa wartość odstępu PR > 200 ms. Wśród 284 pacjentów z odstępem PR < 200 ms u 14% stwierdzono wydłużenie odstępu PR ≥ 200 ms po rozpoczęciu leczenia lorlatynibem. Wydłużenie odstępu PR było zależne od stężenia. U 1% pacjentów wystąpił blok przedsionkowo-komorowy. U pacjentów, u których wystąpiło wydłużenie odstępu PR może być konieczna modyfikacja dawki.</p>
Wskazanie	<p>Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>), u których doszło do progresji choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK (TKI),

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
	<p>ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>); lub</p> <ul style="list-style-type: none"> po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Leczenie lorlatynibem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Dawkowanie Zalecana dawka to 100 mg lorlatynibu przyjmowanego doustnie raz na dobę.</p> <p><i>Czas trwania leczenia</i> Zaleca się leczenie lorlatynibem, dopóki u pacjenta stwierdza się korzyści kliniczne bez objawów nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><i>Opóźnione lub pominięte dawki</i> W przypadku pominięcia dawki Lorviqua dawkę pominiętą należy przyjąć jak najszybciej, chyba że do kolejnej dawki pozostały mniej niż 4 godziny. Wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować 2 dawek jednocześnie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><i>Modyfikacje dawki</i> Może zaistnieć konieczność przerwania przyjmowania lorlatynibu lub zmniejszenia jego dawki u danego pacjenta ze względów bezpieczeństwa lub z powodu nietolerancji. Schemat stopniowego zmniejszania dawki lorlatynibu przedstawiono poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwsze zmniejszenie dawki: 75 mg doustnie raz na dobę drugie zmniejszenie dawki: 50 mg doustnie raz na dobę. <p>Jeśli pacjent nie będzie tolerować dawki 50 mg doustnie raz na dobę, należy zakończyć leczenie lorlatynibem.</p> <p>Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki z powodu wystąpienia</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)

objawów toksyczności oraz u pacjentów, u których wystąpił blok przedsionkowo-komorowy, podano w tabeli poniżej.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki lorlatynibu z powodu działań niepożądanych:

Działanie niepożądane ^a	Dawkowanie lorlatynibu
Hipercholesterolemia lub hipertriglicydemia	
Łagodna hipercholesterolemia (stężenie cholesterolu od GGN do 300 mg/dl lub od GGN do 7,75 mmol/l) LUB	
Umiarkowana hipercholesterolemia (stężenie cholesterolu od 301 do 400 mg/dl lub od 7,76 do 10,34 mmol/l) LUB	Należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące lub zmodyfikować leczenie już stosowane zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych; kontynuować stosowanie lorlatynibu w tej samej dawce.
Łagodna hipertriglicydemia (stężenie triglicerydów od 150 do 300 mg/dl lub od 1,71 do 3,42 mmol/l) LUB	
Umiarkowana hipertriglicydemia (stężenie triglicerydów od 301 do 500 mg/dl lub od 3,43 do 5,7 mmol/l)	
Ciężka hipercholesterolemia (stężenie cholesterolu od 401 do 500 mg/dl lub od 10,35 do 12,92 mmol/l) LUB	Należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące ^b ; jeżeli pacjent już przyjmuje leki hipolipemizujące, należy zwiększyć ich dawkę ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych lub należy zmienić na nowe leki
Ciężka hipertriglicydemia (stężenie triglicerydów od 501 do 1000 mg/dl lub od	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
5,71 do 11,4 mmol/l)	hipolipemizujące ^b . Kontynuować stosowanie lorlatynibu, bez przerw w leczeniu, w tej samej dawce.
Hipercholesterolemia zagrażająca życiu (stężenie cholesterolu powyżej 500 mg/dl lub powyżej 12,92 mmol/l) LUB Hipertriglicydemia zagrażająca życiu (stężenie triglicerydów powyżej 1000 mg/dl lub powyżej 11,4 mmol/l)	Należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące ^b lub zwiększyć dawkę już przyjmowanych leków hipolipemizujących ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych lub należy zmienić na nowe leki hipolipemizujące ^b . Wstrzymać stosowanie lorlatynibu do czasu zmniejszenia nasilenia hipercholesterolemii i (lub) hipertriglicydemii do stopnia umiarkowanego lub łagodnego. Wznowić stosowanie lorlatynibu w tej samej dawce, jednocześnie maksymalnie zwiększając dawkę leków hipolipemizujących ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych. W przypadku ponownego wystąpienia ciężkiej hipercholesterolemii i (lub) hipertriglicydemii, pomimo stosowania maksymalnej dawki leków hipolipemizujących ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych, należy zmniejszyć dawkę lorlatynibu o 1 poziom.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (zaburzenia funkcji poznawczych, nastroju lub mowy)	
Stopień 2: umiarkowany LUB Stopień 3: ciężki	Wstrzymać leczenie aż do zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia mniejszego lub równego 1. Następnie wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.
Stopień 4: stan zagrożenia życia i (lub) wymagana pilna interwencja	Zakończyć leczenie lorlatynibem.
Zwiększenie aktywności lipazy i (lub) amylazy	
Stopień 3: ciężki LUB Stopień 4: stan zagrożenia życia i (lub) wymagana pilna interwencja	Wstrzymać leczenie lorlatynibem do czasu powrotu aktywności lipazy lub amylazy do wartości wyjściowych. Następnie wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) i (lub) zapalenie płuc	
Stopień 1: łagodny LUB Stopień 2: umiarkowany	Wstrzymać leczenie lorlatynibem do momentu powrotu objawów do stanu wyjściowego i rozważyć zastosowanie kortykosteroidów. Wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom. Zakończyć leczenie lorlatynibem w razie ponownego wystąpienia ILD i (lub) zapalenia płuc albo jeśli stan zdrowia pacjenta nie poprawi się w ciągu 6 tygodni od wstrzymania stosowania lorlatynibu i włączenia steroidu.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
	<p>Stopień 3: ciężki LUB Stopień 4: stan zagrożenia życia i (lub) wymagana pilna interwencja</p>
	<p>Zakończyć leczenie lorlatynibem.</p>
	<p>Wydłużenie odstępu PR i (lub) blok przedsionkowo-komorowy</p>
	<p>Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia: bezobjawowy</p> <p>Kontynuować stosowanie lorlatynibu, bez przerw, w tej samej dawce. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstępow PR. Ścisłe monitorować pracę serca pacjenta za pomocą EKG i obserwować go pod kątem objawów potencjalnie związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym.</p>
<p>Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia: objawowy</p>	<p>Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstępow PR. Ścisłe monitorować pracę serca pacjenta za pomocą EKG i obserwować go pod kątem objawów potencjalnie związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym. Po ustąpieniu objawów wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.</p>
<p>Blok przedsionkowo-</p>	<p>Wstrzymać leczenie lorlatynibem.</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)							
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1368 293 1637 762">komorowy II stopnia bezobjawowy</td> <td data-bbox="1637 293 1975 762">Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Ścisłe monitorować pracę serca pacjenta za pomocą EKG i obserwować go pod kątem objawów potencjalnie związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym. Jeśli kolejne badanie EKG nie wykaże bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, wznowić stosowanie lorlatynibu w dawce zmniejszonej o 1 poziom.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1368 762 1637 1294">Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia objawowy</td> <td data-bbox="1637 762 1975 1294">Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Skierować na obserwację kardiologiczną. Jeśli objawowy blok przedsionkowo-komorowy będzie się utrzymywał, rozważyć wszczęcie rozrusznika serca. Jeśli objawy i blok przedsionkowo-komorowy II stopnia ustąpią lub jeśli powróci bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, należy wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1368 1294 1637 1326">Całkowity blok przedsion-</td> <td data-bbox="1637 1294 1975 1326">Wstrzymać leczenie lorlatynibem.</td> </tr> </table>	komorowy II stopnia bezobjawowy	Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Ścisłe monitorować pracę serca pacjenta za pomocą EKG i obserwować go pod kątem objawów potencjalnie związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym. Jeśli kolejne badanie EKG nie wykaże bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, wznowić stosowanie lorlatynibu w dawce zmniejszonej o 1 poziom.	Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia objawowy	Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Skierować na obserwację kardiologiczną. Jeśli objawowy blok przedsionkowo-komorowy będzie się utrzymywał, rozważyć wszczęcie rozrusznika serca. Jeśli objawy i blok przedsionkowo-komorowy II stopnia ustąpią lub jeśli powróci bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, należy wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.	Całkowity blok przedsion-	Wstrzymać leczenie lorlatynibem.
komorowy II stopnia bezobjawowy	Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Ścisłe monitorować pracę serca pacjenta za pomocą EKG i obserwować go pod kątem objawów potencjalnie związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym. Jeśli kolejne badanie EKG nie wykaże bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, wznowić stosowanie lorlatynibu w dawce zmniejszonej o 1 poziom.						
Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia objawowy	Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Skierować na obserwację kardiologiczną. Jeśli objawowy blok przedsionkowo-komorowy będzie się utrzymywał, rozważyć wszczęcie rozrusznika serca. Jeśli objawy i blok przedsionkowo-komorowy II stopnia ustąpią lub jeśli powróci bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, należy wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.						
Całkowity blok przedsion-	Wstrzymać leczenie lorlatynibem.						

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
	<p>kowo-komorowy</p> <p>Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Skierować na obserwację kardiologiczną. Przy ciężkich objawach związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym może być wskazane wszczęcie rozrusznika serca. Jeśli blok przedsionkowo-komorowy nie ustąpi, rozważyć wszczęcie rozrusznika na stałe.</p> <p>Po wszczęciu rozrusznika serca należy wznowić leczenie lorlatynibem w pełnej dawce. Jeśli rozrusznik nie zostanie wszczęty, należy wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom tylko po ustąpieniu objawów oraz jeśli odstęp PR będzie krótszy niż 200 ms.</p>
	<p>Inne działania niepożądane</p>
	<p>Stopień 1: łagodny LUB Stopień 2: umiarkowany</p> <p>Rozważyć niemodyfikowanie dawki lub zmniejszyć ją o 1 poziom, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p>
	<p>Stopień 3 lub większy: ciężki</p> <p>Wstrzymać leczenie lorlatynibem, aż objawy wrócą do stopnia co najwyżej 2 lub wyjściowego. Następnie wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.</p>
<p>a - kategorie stopni nasilenia oparte są na klasyfikacji CTCAE opracowa-</p>	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)

nej przez NC; b - leczenie hipolipemizujące może obejmować: inhibitor reduktazy HMG CoA, kwas nikotynowy, pochodne kwasu fibrynowego lub estry etylowe kwasów tłuszczowych omega-3.

Silne inhibitory cytochromu P-450 (CYP) 3A4/5

Jednoczesne stosowanie lorlatynibu z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami CYP3A4/5 oraz z produktami zawierającymi sok grejfrutowy może zwiększać stężenie lorlatynibu w osoczu. Podczas leczenia lorlatynibem należy rozważyć jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych o mniejszym potencjale inhibicji CYP3A4/5. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A4/5, początkową dawkę lorlatynibu 100 mg raz na dobę należy zmniejszyć do dawki 75 mg raz na dobę. Po zakończeniu jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A4/5, należy wznowić stosowanie lorlatynibu w dawce sprzed rozpoczęcia podawania silnego inhibitora CYP3A4/5 oraz po okresie wyptukiwania z organizmu, wynoszącego od 3 do 5 okresów półtrwania silnego inhibitora CYP3A4/5.

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

Ze względu na ograniczone dane dotyczące tej populacji nie można zalecić schematu dawkowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi ($CL_{cr} \geq 30$ ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Informacje dotyczące stosowania lorlatynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} < 30$ ml/min) są bardzo ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania lorlatynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
	<p>Zaburzenia czynności wątroby</p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest dostępnych informacji dotyczących stosowania lorlatynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania lorlatynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lorlatynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt Lorviqua jest przeznaczony do stosowania doustnego.</p> <p>Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki lorlatynibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości (nie należy ich rozgryzać, kruszyć ani dzielić przed połknięciem). Tabletek nie należy przyjmować, jeśli są uszkodzone, popękane lub w inny sposób naruszone.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na lorlatynib lub na którąkolwiek substancję. • Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4/5
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Hiperlipidemia</p> <p>Stosowanie lorlatynibu wiąże się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy. Mediana czasu do wystąpienia ciężkiego zwiększenia stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy wynosi odpowiednio 201 dni (zakres: od 42 do 518 dni) i 127 dni (zakres: od 15 do 358 dni). Stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy należy monitorować przed rozpoczęciem stosowania lorlatynibu, 2, 4 i 8 tygodni po</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
	<p>rozpoczęciu leczenia, a następnie regularnie. Jeśli będzie wskazane, to należy rozpocząć podawanie hipolipemizujących produktów leczniczych lub zwiększyć ich dawki.</p> <p>Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy</p> <p>U pacjentów leczonych lorlatynibem obserwowano wpływ produktu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym zaburzenia funkcji poznawczych, nastroju oraz mowy. U pacjentów, u których wystąpią działania niepożądane ze strony OUN, może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki lub zakończenia leczenia.</p> <p>Blok przedsionkowo-komorowy</p> <p>Stosowanie lorlatynibu badano w populacji pacjentów, z której wykluczono osoby z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (chyba że wszczepiono u nich rozrusznik serca) oraz osoby z blokiem przedsionkowo-komorowym dowolnego stopnia z odstępem PR > 220 ms. U pacjentów leczonych lorlatynibem zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu PR oraz bloku przedsionkowo-komorowego. Przed rozpoczęciem stosowania lorlatynibu należy przeprowadzić badanie elektrokardiografii (EKG), szczególnie u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych a następnie wykonywać je co miesiąc. U pacjentów, u których wystąpi blok przedsionkowo-komorowy, może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki.</p> <p>Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory</p> <p>Zmniejszenie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) opisywano u pacjentów, którzy otrzymywali lorlatynib i u których LVEF oceniano przed rozpoczęciem leczenia i co najmniej raz w ramach oceny kontrolnej. Na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych nie jest możliwe ustalenie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem lorlatynibu a zmianami kurczliwości mięśnia sercowego. U pacjentów z czynnikami ryzyka chorób serca i pacjentów z chorobami mogącymi</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
	<p>wpływać na LVEF należy rozważyć monitorowanie pracy serca, w tym ocenę LVEF na początku i w trakcie leczenia. U pacjentów, u których w czasie leczenia pojawią się istotne objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe ze strony serca, należy rozważyć monitorowanie pracy serca, w tym ocenę LVEF.</p> <p>Zwiększenie aktywności lipazy i amylazy</p> <p>U pacjentów leczonych lorlatynibem występowały przypadki zwiększenia aktywności lipazy i (lub) amylazy. Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności lipazy i amylazy w surowicy wynosi odpowiednio 70 dni (zakres: od 7 do 696 dni) i 41 dni (zakres: od 7 do 498 dni). U pacjentów otrzymujących lorlatynib należy liczyć się z ryzykiem zapalenia trzustki z powodu współwystępującej hipertriglicydemii i (lub) możliwości wywołania tego zaburzenia przez potencjalny mechanizm wewnętrzny. Pacjentów należy monitorować pod kątem zwiększenia aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia lorlatynibem, a następnie regularnie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</p> <p>Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) i (lub) zapalenie płuc</p> <p>U pacjentów leczonych lorlatynibem dochodziło do ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony układu oddechowego, wskazujących na ILD i (lub) zapalenie płuc. Każdy pacjent zgłaszający zaostrzenie objawów ze strony układu oddechowego sugerujących ILD i (lub) zapalenie płuc (np. duszność, kaszel i gorączkę) powinien być niezwłocznie przebadany pod kątem wystąpienia tych chorób. W zależności od nasilenia objawów leczenie lorlatynibem należy wstrzymać i (lub) zakończyć.</p> <p>Interakcje międzylekowe</p> <p>W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie lorlatynibu i ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4/5, wiązało się ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy aspara-</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)

ginianowej (AspAT), bez zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej i aktywności fosfatazy alkalicznej. Jednoczesne stosowanie silnego induktora CYP3A4/5 jest przeciwwskazane. Należy w miarę możliwości unikać jednoczesnego stosowania lorlatynibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A4/5, ponieważ także one mogą zmniejszać stężenie lorlatynibu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania lorlatynibu z substratami CYP3A4/5 o wąskim indeksie terapeutycznym, w tym między innymi alfantanylem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanylem, hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, pimozydem, chinidyną, syrolimusem i takrolimusem, ponieważ lorlatynib może zmniejszać stężenie tych produktów leczniczych.

Wpływ na płodność i ciążę

Podczas leczenia lorlatynibem i przez co najmniej 14 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki pacjenci płci męskiej mający partnerki zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, w tym prezerwatywy, a pacjenci płci męskiej, których partnerki są w ciąży muszą stosować prezerwatywy. W trakcie leczenia lorlatynibem płodność mężczyzn może być zmniejszona. Przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat skutecznych sposobów zachowania płodności. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, aby w czasie przyjmowania lorlatynibu unikały zajścia w ciążę. W trakcie leczenia lorlatynibem należy stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji niehormonalnej, ponieważ lorlatynib może znosić działanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jeśli konieczne jest stosowanie antykoncepcji hormonalnej, oprócz niej należy również używać prezerwatyw. Stosowanie skutecznej metody antykoncepcji należy kontynuować przez co najmniej 35 dni po zakończeniu leczenia. Nie wiadomo, czy lorlatynib wpływa na płodność kobiet.

Nietolerancja laktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib)	
	<p>galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.</p> <p>Dieta niskosodowa</p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach 25 mg lub 100 mg. Pacjenci będący na diecie niskosodowej powinni być poinformowani, że produkt ten uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Leczenie lorlatynibem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Lorviqua nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 18/02/2020).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Lorviqua nie podlegał do tej pory ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Lorviqua w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania lorlatynibu odnaleziono na stronach: IQWiG, NICE, SMC, CADTH, HAS, PTAC oraz NCPE. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Lorviqua.

Kraj/region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2019	negatywna	Wnioskowane wskazanie: dorośli chorzy z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP z progresją choroby po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszą terapią anty-ALK lub po leczeniu kryzotynibem i co najmniej jednym innym ALK-TKI.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Kraj/region	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
				Nie stwierdzono dodatkowych korzyści klinicznych z uwagi na brak badań umożliwiających porównanie lorlatynibu z terapiami stanowiącymi standard postępowania.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	2019	negatywna	Wnioskowane wskazanie: w ramach wskazania rejestracyjnego. Brak akceptacji pierwotnie wnioskowanej ceny, refundacja po negocjacjach cenowych (NCPE 2019).
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2020	pozytywna	Lorlatynib uzyskał pozytywną rekomendację odnośnie słuszności finansowania we wskazaniu do leczenia ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP u dorosłych, u których doszło do progresji choroby po leczeniu kryzotynibem lub cerytynibem lub po leczeniu kryzotynibem i ≥ 1 innym ALK-TKI. Leczenie przedłużające przeżycie u schyłku życia (z ang. <i>life-extending treatment at the end of life</i>) (NICE 2020).
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2020	negatywna	Rekomendacja ostateczna. Wnioskowane wskazanie: w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim, przerzutowym NDRP, u których doszło do progresji w trakcie leczenia kryzotynibem i ≥ 1 innym inhibitorem ALK lub u których doszło do progresji w trakcie leczenia cerytynibem lub alektynibem (CADTH 2020). Ocenianym produktem leczniczym jest Lorbreina (lorlatynib).
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2020	pozytywna	Wnioskowane wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia alektynibem lub cerytynibem albo w trakcie leczenia kryzotynibem i ≥ 1 ALK-TKI. Leczenie pacjentów u schyłku życia (z ang. <i>end of life</i>) (SMC 2020).
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	bd.	bd.	bd.
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2019	pozytywna	Wnioskowane wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim, przerzutowym (stadium IV) NDRP, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia ≥ 1 ALK-TKI (PBAC 2019).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	2019	bd.	Produkt leczniczy Lorviqua spełnił kryteria wykluczenia z analizy z uwagi na ocenę interwencji w NICE (szczegóły w tekście poniżej) (AWMSG 2019).
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2020	pozytywna	Wnioskowane wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia alektynibem lub cerytynibem albo w trakcie leczenia kryzotynibem i ≥ 1 ALK-TKI (HAS 2020).
Europa	European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)	bd.	bd.	bd.

Data ostatniego wyszukiwania: 23.06.2020 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Na portalu brytyjskiego komitetu *National Institute for Health and Care Excellence* odnaleziono dokument stanowiący ostateczną rekomendację refundacyjną opublikowaną 13 maja 2020 r. dotyczącą zastosowania lorlatynibu w ocenianym wskazaniu. W wyniku przeprowadzonej oceny skuteczności klinicznej decyzją ekspertów, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem lorlatynib jest rekomendowany do stosowania w leczeniu ALK-dodatnich NDRP u dorosłych, u których stwierdzono progresję choroby po:

- alektynibie lub cerytynibie stosowanych jako pierwsza terapia ALK-TKI;
- kryzotynibie i ≥ 1 innym ALK-TKI (NICE 2020).

Zaawansowany ALK-dodatni NDRP jest zazwyczaj leczony ALK-TKI (alektynib lub cerytynib albo kryzotynib, a następnie brygatynib lub cerytynib). Autorzy rekomendacji podkreślają, że od momentu dostępności alektynibu, ani kryzotynib ani cerytynib nie są preferowane w terapii pacjentów nieleczonych. Z kolei, brygatynib został zarejestrowany do stosowania wśród chorych uprzednio leczonych kryzotynibem. W przypadku utraty efektu działania alektynibem, jedyną możliwą opcją leczenia aktualnie pozostaje chemioterapia. Wobec powyższego, eksperci zaznaczają, że u pacjentów, u których wystąpiła progresja po leczeniu ALK-TKI zastosowanie znajduje chemioterapia oparta na związkach platyny (PDC, z ang. *Platinum Doublet Chemotherapy*) lub atezolizumab z bewacyzumabem, karboplatiną i paklitakselem (ABCP). W celu oceny wyższości lorlatynibu nad aktualnie stosowanym postępowaniem przeprowadzono porównanie pośrednie zestawiające ocenianą interwencję z PDC lub ABCP, w wyniku której wykazano dłuższe przeżycie bez progresji choroby wśród chorych leczonych lorlatynibem w porównaniu do PDC i ABCP oraz potencjalnie dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu do ABCP. Wobec powyższego, decyzją komitetu NICE oceniana interwencja (lorlatynib), może być rozważana, jako technologia wydłużająca przeżycie u schyłku życia (z ang. *life-extending treatment at the end-of-life*) (NICE 2020).

Na portalu *All Wales Medicines Strategy Group* odnaleziono informację z czerwca 2019 r. o rozpoczęciu procedury oceny produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w monoterapii dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których stwierdzono progresję choroby po alektynibie lub cerytynibie stosowanych jako pierwsza terapia ALK-TKI lub kryzotynibie i ≥ 1 innym ALK-TKI. Z uwagi na ocenę interwencji w NICE, produkt Lorviqua spełnił kryteria wykluczenia z analizy (AWMSG 2019). W związku z publikacją ostatecznej rekomendacji NICE w maju 2020 r. w sprawie refundacji lorlatynibu w ocenianym wskazaniu walijscy ministrowie wydali dalsze instrukcje do NHS w Walii w celu wdrożenia wytycznych oceny technologii NICE. Zgodnie z przyjętymi rozporządzeniami, w przypadku pozytywnej oceny NICE dot.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

stosowania danego leku, NHS w Walii jest zobowiązany do zapewnienia funduszy i środków na refundację tej technologii w ciągu 2 miesięcy od pierwszej publikacji ostatecznej oceny (*NICE 2020*).

W lutym 2020 r. na portalu agencji *Scottish Medicines Consortium* opublikowano decyzję dotyczącą stosowania lorlatynibu na terenie Szkocji we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów u schyłku życia (z ang. *end of life*) z ALK-dodatnim NDRP, u których doszło do progresji choroby w trakcie leczenia:

- alektynibem lub cerytynibem stosowanych jako pierwsza terapia ALK-TKI;
- kryzotynibem i ≥ 1 ALK-TKI (*SMC 2020*).

Oceniana interwencja została dopuszczona do użytku w ramach *NHS Scotland* tymczasowo, z zastrzeżeniem ciągłego monitorowania oraz przyszłej kolejnej oceny. Swoją decyzję oparto o wyniki badania I/II fazy bez grupy kontrolnej. W analizowanym badaniu przeprowadzonym w podgrupie pacjentów z ALK-dodatnim NDRP wcześniej leczonych, zastosowanie lorlatynibu wiązało się z osiągnięciem wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie na poziomie 40%. Ponadto, w ocenie pacjentów z co najmniej jedną zmianą z OUN odpowiedź na leczenie wystąpiła u 54%, co wskazuje na zdolność leku do przenikania przez barierę krew-mózg (*SMC 2020*).

W styczniu 2020 r. francuska agencja HTA *Haute Autorite de Sante* opublikowała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania lorlatynibu we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, u których stwierdzono progresję choroby podczas leczenia:

- alektynibem lub cerytynibem stosowanych jako pierwsza terapia ALK-TKI lub
- kryzotynibem i ≥ 1 ALK-TKI (*HAS 2020*).

Autorzy rekomendacji zwracają uwagę, że w momencie opracowywania zalecenia opcje terapeutyczne dotyczące leczenia ALK-dodatniego NDRP uwzględniały zastosowanie w I linii alektynibu, cerytynibu i kryzotynibu, a w ramach II linii leczenia alektynibu lub cerytynibu. Wobec braku możliwości porównawczych lorlatynibu do obecnie stosowanych terapii, dokładne miejsce ocenianej technologii w strategii terapeutycznej nie jest sprecyzowane. Jednakże, w chwili obecnej Komisja uważa, że lorlatynib może być zastosowany w ramach drugiej lub trzeciej linii leczenia. Swoją decyzję autorzy rekomendacji oparli na podstawie wyników badania fazy I/II. Podkreślono, że produkt leczniczy Lorviqua nie przynosi poprawy w leczeniu ALK-dodatniego NDRP, jednak Komisja opowiada się za umieszczeniem lorlatynibu na liście leków podlegających refundacji, a utrzymanie niniejszej opinii będzie warunkowane zbiorem

dalszych danych dotyczących efektywności klinicznej lorlatynibu w niniejszej populacji. Ponadto, komisja dokona ponownej oceny produktu leczniczego Lorviqua w ciągu 2 lat na podstawie wszystkich nowych danych klinicznych w tym wskazaniu (HAS 2020).

Niemiecka agencja *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* poddała ocenie produkt leczniczy Lorviqua we wskazaniu leczenie dorosłych chorych z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP z progresją choroby po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszą terapią anty-ALK lub po leczeniu kryzotynibem i co najmniej jednym innym ALK-TKI. W ramach oceny wyróżniono dwie subpopulacje pacjentów:

- chorych, u których można zastosować dalsze leczenie przeciwnowotworowe – jako komparator w tej subpopulacji wskazano postępowanie zindywidualizowane obejmujące podanie ALK-TKI alektynibu i cerytynibu w monoterapii lub skojarzeniu,
- chorych, u których nie można zastosować dalszego leczenia przeciwnowotworowego – jako komparator w tej subpopulacji wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC, z ang. *best supportive care*) (IQWiG 2019).

W przeprowadzonej ocenie uwzględniono wyniki badania I fazy (Shaw 2017), na podstawie którego analitycy stwierdzili brak dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej z zastosowania lorlatynibu (IQWiG 2019). Dwudziestego drugiego listopada 2019 *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA 2019)* wydało decyzję aktualizującą ocenę potencjalnych korzyści wynikających z uwzględnienia nowych, potencjalnych leków – stwierdzono w niej, że dodatkowe korzyści z zastosowania lorlatynibu wśród pacjentów z NDRP po progresji na alektynibie lub cerytynibie w ramach terapii pierwszej linii ALK TKI, oraz dodatkowe korzyści z zastosowania lorlatynibu po progresji na kryzotynibie i przynajmniej jednym kolejnym ALK TKI, nie zostały udowodnione. Należy jednak zaznaczyć, że swoją decyzję uzasadniono faktem, iż zaprezentowane dane nie pozwalały na bezpośrednie porównanie z terapią aktualnie stanowiącą standard postępowania. Ponadto, zarzutem ekspertów był brak pośrednich porównań opartych na badaniach RCT, które umożliwiłyby określenie dodatkowej korzyści lorlatynibu. Wobec powyższego, z uwagi na brak wiarygodnych doniesień naukowych wykazanie dodatkowej korzyści klinicznej dla lorlatynibu nie było możliwe (G-BA 2019).

Produkt leczniczy lorlatynib był również poddany ocenie poprzez ekspertów australijskiego komitetu *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, którzy w listopadzie 2019 r. wydali pozytywną rekomendację dotyczącą zastosowania ocenianej interwencji we wskazaniu do leczenia dorosłych pacjentów

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

z ALK-dodatnim, przerzutowym (stadium IV) NDRP, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu:

- kryzotynibem i ≥ 1 ALK-TKI, lub
- ALK-TKI innym niż kryzotynib w II i kolejnych liniach leczenia.

Powyższe zalecenie zostało wydane w związku z dostrzeżeniem przez komitet PBAC wysoce niezaspokojonej potrzeby w tej populacji pacjentów w zakresie leczenia ALK-dodatniego NDRP z szerszym zasięgiem mutacji i większą aktywnością w OUN. Podkreślono jednak, że umieszczenie lorlatynibu w wykazie technologii finansowanych będzie miało miejsce, gdy osiągnięty będzie próg opłacalności, tj. koszt leczenia będą mniejsze względem obecnie stosowanej terapii alektynibem (*PBAC 2019*).

Irlandzka agencja HTA **National Centre for Pharmacoeconomics** na podstawie szybkiego przeglądu (*rapid review*) nie rekomendowała refundacji leku Lorviqua po cenie zaproponowanej przez wnioskodawcę, jednocześnie wskazując na brak konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej. Ostatecznie jednak po negocjacjach cenowych Ministerstwo Zdrowia Irlandii wydało zgodę na refundację leku (*NCPE 2019*).

W ramach rekomendacji wstępnej **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health** nie rekomenduje refundacji lorlatynibu u chorych z ALK-dodatnim, przerzutowym NDRP, u których doszło do progresji w trakcie leczenia kryzotynibem i ≥ 1 innym inhibitorem ALK lub w progresji po leczeniu cerytynibem lub alektynibem. Jako przyczyny podano brak pewności co do dodatkowej korzyści klinicznej - poza zwiększeniem odsetka odpowiedzi (z uwagi na ograniczenia dostępnego badania klinicznego II fazy) oraz brak efektywności kosztów względem chemioterapii i najlepszego leczenia podtrzymującego przy wnioskowanej cenie. Jednocześnie zauważono, że lorlatynib jest lekiem wykazującym działanie przeciwnowotworowe przy działaniach niepożądanych możliwych do leczenia, poszerzającym wybór dostępnych terapii oraz łatwym w stosowaniu, w związku z czym jest opcją wartościową z perspektywy pacjentów (*CADTH 2019*). Komitet CADTH utrzymał swoją decyzję w ostatecznej rekomendacji podając, że przy wnioskowanej cenie lorlatynibu nie osiągnięto efektywności kosztowej w porównaniu do chemioterapii lub BSC (z ang. *best supportive care*). Z uwagi na brak możliwości bezpośredniego porównania ocenianej interwencji w zakresie istotnych aspektów z punktu widzenia decyzji dotyczącej słuszności finansowania, tj. braku wyników punktów końcowych OS, PFS i QoL z innymi dostępnymi terapiami oraz niejasności w zakresie oszacowań efektywności kosztowej leku decyzją ekspertów finansowanie produktu leczniczego lorlatynib nie jest rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Równocześnie zaznacza się, że pojawienie się nowych, dobrze zaplanowanych badań kontrolnych uwzględniających ocenę OS, PFS i QoL może być podstawą do ponownej oceny lorlatynibu w powyższym wskazaniu (*CADTH 2020*).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zakres wskazania rejestracyjnego dla leku Lorviqua obejmuje chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby:

- po leczeniu alektynibem lub cerytynibem, jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* lub
- po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* (*ChPL Lorviqua 2020*).

W ramach wnioskowanego programu lekowego lek Lorviqua będzie stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego *ALK*, u których doszło do progresji po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji (biorąc pod uwagę refundację w polskich warunkach zapis ten jest zgodny z zapisem rejestracyjnym, gdyż włączenie lorlatynibu zawsze musi być poprzedzone progresją na *ALK* TKI II generacji).

Wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK* można zastosować:

- u pacjentów, u których progresja wystąpiła po leczeniu CHT można zastosować kryzotynib (*SEOM 2019*), alektynib (*SEOM 2019, ESMO 2019*), cerytynib (*ESMO 2019*) lub brygatynib (*SEOM 2019, ESMO 2019*);

- u pacjentów, u których progresja wystąpiła po leczeniu kryzotynibem: rozpoczęcie leczenia alektynibem (*NCCN 6.2020, JLCS 2019, SEOM 2019, ESMO 2019*), brygatynibem (*NCCN 6.2020, SEOM 2019, NICE 2019, ESMO 2019*), cerytynibem (*NCCN 6.2020, JLCS 2019, SEOM 2019, NICE 2019, ESMO 2019, CCO 2016*) lub CHT (*CCO 2016; NCCN 6.2020*);
- u pacjentów, u których progresja wystąpiła po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej nowszej generacji (alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem) można rozważyć leczenie **lorlatynibem** (*NCCN 6.2020, SEOM 2019, JLCS 2019, ESMO 2019, CCO 2016*) lub chemioterapię (*NCCN 6.2020*);
- odrębne zalecenia dotyczą subpopulacji chorych z oligoprogresją w trakcie leczenia kryzotynibem lub ALK TKI II generacji, u których można rozważyć miejscowe leczenie przerzutu z kontynuacją dotychczas stosowanego ALK TKI I lub II generacji, bądź miejscowe leczenie przerzutu z rozpoczęciem ALK TKI II generacji;

W trzeciej linii leczenia, u chorych, u których doszło do progresji choroby po drugiej linii leczenia inhibitorami kinazy ALK (alektynibie, brygatynibie lub cerytynibie) zaleca się leczenie **lorlatynibem** (*NCCN 6.2020*) lub chemioterapię (*NCCN 6.2020*).

Pierwsza linia leczenia anty-ALK

W chwili obecnej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w ramach programu lekowego „B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” finansowaniem ze środków publicznych w I linii leczenia u chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu w stadiach zaawansowania miejscowego (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienia (stopień IV) objęte są:

- u chorych z rearanżacją w genie *ALK* lub *ROS1* – kryzotynib;
- u chorych z rearanżacją w genie *ALK* – alektynib, cerytynib.

Przy czym zgodnie z zapisami programu odnośnie kryteriów włączenia do terapii kryzotynibem: „chory z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu” - u pacjentów stosujących leczenie systemowe można także zastosować kryzotynib. Należy zaznaczyć, że w przypadku wcześniejszej chemioterapii

zastosowanie kryzotynibu nadal oznacza I linię leczenia anty-ALK. Alektynib i cerytynib natomiast mogą być zastosowane jedynie w przypadku chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu choroby uogólnionej lub miejscowo zaawansowanej.

Druga linia leczenia anty-ALK

W chwili obecnej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w ramach programu lekowego „B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” finansowaniem ze środków publicznych objęty jest w leczeniu II linii chorych po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK – alektynib i cerytynib (MZ 18/02/2020).

Należy jednak zauważyć, że wytyczne praktyki klinicznej zalecają w przypadku progresji po lekach anty-ALK II generacji rozpoczęcie leczenia lekiem III generacji, wskazując jednocześnie na brak zasadności stosowania leków I generacji po progresji choroby po leczeniu lekami II generacji. Ponadto zakres wskazania rejestracyjnego dla kryzotynibu („leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca”) wynika bezpośrednio z kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego dla tego leku (*PROFILE 1007*), w którym oceniano efektywność tego leku względem chemioterapii, u pacjentów z progresją po leczeniu chemioterapią opartą na pochodnych platyny (*Shaw 2013*). Co prawda zapisy programu lekowego w przypadku kryzotynibu dla pacjentów uprzednio leczonych są bardzo ogólne i szerokie – „chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednofarmakowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu”, niemniej dane literaturowe oceniające możliwość zastosowania kryzotynibu po lekach anty-ALK II generacji są skrajnie skąpe. Wytyczne kliniczne, sekwencyjność stosowania ALK TKI, związana z występowaniem oporności na poszczególne generacje, opinie ekspertów klinicznych przemawiają za wykluczeniem kryzotynibu z grona komparatorów dla lorlatynibu po nieskuteczności inhibitorów ALK II generacji.

Należy tu także rozważyć szersze niż rejestracyjne zapisy programu lekowego dla alektynibu i cerytynibu – „wcześnieij leczonych kryzotynibem” (rejestracyjne) oraz „po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK” (refundacyjne), co oznacza potencjalną możliwość zastosowania ALK TKI II generacji po inhibitorze II generacji, czyli np. cerytynibu po alektynibie w pierwszej linii (lub na odwrót). Nie jest to jednak wyraźnie rekomendowane w wytycznych, poszerza zapisy rejestracyjne, a dowody kliniczne na temat skuteczności takiego postępowania są znacznie ograniczone.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

W ostatnim czasie z pozytywnym wynikiem została zakończona przez AOTMiT ocena produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib), do stosowania w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (AOTMiT 132/2019). W ramach wspomnianego programu lekowego brygatynib miałby być przypuszczalnie stosowany u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia z progresją po zastosowaniu kryzotynibu we wcześniejszych liniach leczenia, w tym również progresją w postaci nowej pojedynczej zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (AOTMiT AWA 35/2019). Ponadto, na portalu AOTMiT widnieje kolejny wniosek w trakcie oceny dotyczący brygatynibu w leczeniu w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (AOTMiT 50/2020).

Dodatkowo wytyczne kliniczne wskazują, że w tej linii możliwe jest zastosowanie chemioterapii, jednocześnie podkreślając, iż leczeniem z wyboru u chorych na NDRP z rearanżacją genu *ALK* jest zastosowanie leków anty-*ALK*. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej u chorych na NDRP możliwe jest zastosowanie w ramach chemioterapii skojarzenia cisplatyny z pemetreksedem (w przypadku raków o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego postępowanie to określono jako najskuteczniejszą opcję) lub chemioterapii docetakselem lub pemetreksedem (w II linii leczenia).

Trzecia linia leczenia anty-*ALK*

Obecnie polscy pacjenci nie mają możliwości leczenia *ALK* TKI w trzeciej linii tj. w przypadku niepowodzenia terapii dwoma *ALK* TKI lub wykształcenia się mechanizmów oporności na ten rodzaj leczenia. W takiej sytuacji jedyną opcją terapeutyczną pozostaje chemioterapia standardowa. Praktyką rekomendowaną w wytycznych klinicznych w przypadku progresji po leczeniu *ALK* TKI II generacji jest zastosowanie lorlatynibu (NCCN 6.2020). Oczywiście, jak poprzednio należy tu rozważyć szersze niż wskazanie rejestracyjne zapisy programu lekowego dla alektynibu i cerytynibu – pozwalające na potencjalną możliwość zastosowania *ALK* TKI II generacji po inhibitorze II generacji także w III linii anty-*ALK* „po niepowodzenie terapii innym inhibitorem *ALK*”.

Tabela 24. Zakres wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych dla leków anty-*ALK*.

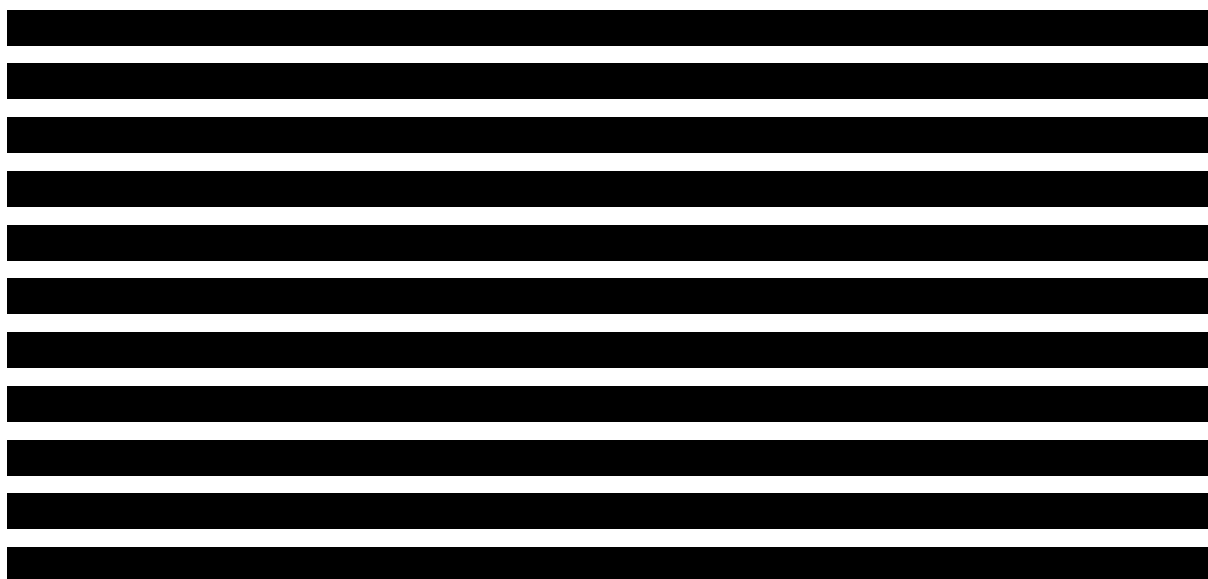
Produkt leczniczy (INN)	Zakres wskazania rejestracyjnego	Zakres wskazania refundacyjnego (MZ 18/02/2020)
XALKORI [kryzotynib] (ChPL <i>Xalkori</i> 2020)	Xalkori w monoterapii jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>leczeniu I rzutu</u> dorosłych pacjentów z <i>ALK</i>-dodatnim zaawansowanym NDRP ▪ <u>leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym</u> 	Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka z rearanżacją genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>nieleczeni</u> (chorzy wcześniej nie poddawani syste-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Produkt leczniczy (INN)	Zakres wskazania rejestracyjnego	Zakres wskazania refundacyjnego (MZ 18/02/2020)
	<p>ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym NDRP. 	<p>mowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu1) oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>uprzednio leczeni</u> (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu)
<p>ALECENSA [alektynib] (ChPL Alecensa 2020)</p>	<p>Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>w leczeniu I rzutu</u> u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP; ▪ w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP <u>wcześniej leczonych kryzotynibem</u>. 	<p>Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka (dopuszcza się rozpoznanie raka wielkomórkowego lub NOS w przypadku alektynibu) z rearanżacją genów ALK:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>w I linii leczenia</u> (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz ▪ w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP <u>po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK</u>
<p>ZYKADIA [certynib] (ChPL Zykadia 2020)</p>	<p>Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>w leczeniu I rzutu</u> dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP ▪ w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP <u>wcześniej leczonych kryzotynibem</u> 	
<p>ALUNBRIG [brygatynib] (ChPL Alunbrig 2020)</p>	<p>Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP u chorych <u>leczonych wcześniej kryzotynibem</u>.</p> <p>Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), <u>nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK</u>.</p>	Brak refundacji.

Opinie ekspertów



Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Rekomendacje ekspertów agencji HTA

Według ekspertów brytyjskiej agencji NICE w ramach I linii leczenia ALK-TKI możliwe jest zastosowanie kryzotyningu, alektynyningu lub cerytynyningu. W przypadku zastosowania kryzotyningu, po wystąpieniu progresji choroby możliwe jest wdrożenie cerytynyningu. Zdaniem ekspertów jest to postępowanie bardziej korzystne od kontynuacji terapii kryzotyningiem. Z kolei, w przypadku progresji w trakcie leczenia cerytynyningiem korzystniejsze wydaje się włączenie chemioterapii (jeśli pacjent jest w dobrej kondycji) niż kryzotyningu. Komitet NICE zaleca podobne podejście w przypadku stosowania alektynyningu w ramach I linii ALK-TKI, a ponadto podkreśla, że nie rekomenduje się podawania innego ALK-TKI po niepowodzeniu alektynyningu, ponieważ nie odnotowano wystarczających dowodów na skuteczność takiego postępowania. Podsumowując, zdaniem członków NICE zastosowanie kryzotyningu (ALK-TKI I generacji) nie ma uzasadnienia do stosowania po niepowodzeniu terapii ALK-TKI II generacji (alektynyning, cerytynyning), a powyższe leki nie powinny być stosowane zamiennie w praktyce klinicznej (*NICE 2018*). Wśród ALK-TKI wyróżnia się również możliwość zastosowania brygatyningu, który jest zarejestrowany dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia kryzotyningiem. Członkowie komitetu NICE zwracają uwagę na potrzebę pacjentów z ALK-dodatnim NDRP na inhibitory ALK III generacji, jakim jest lorlatynyning, który stanowiłby kolejną linię leczenia w zastępstwie za chemioterapię (*NICE 2020*). Podobnie, eksperci szkockiej agencji SMC wyróżniają kryzotyning i alektynyning jako I linię leczenia w terapii pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Po niepowodzeniu terapii kryzotyningiem wyróżniano możliwość zastosowania cerytynyningu lub brygaty-

Lorviqua® (lorlatynyning)

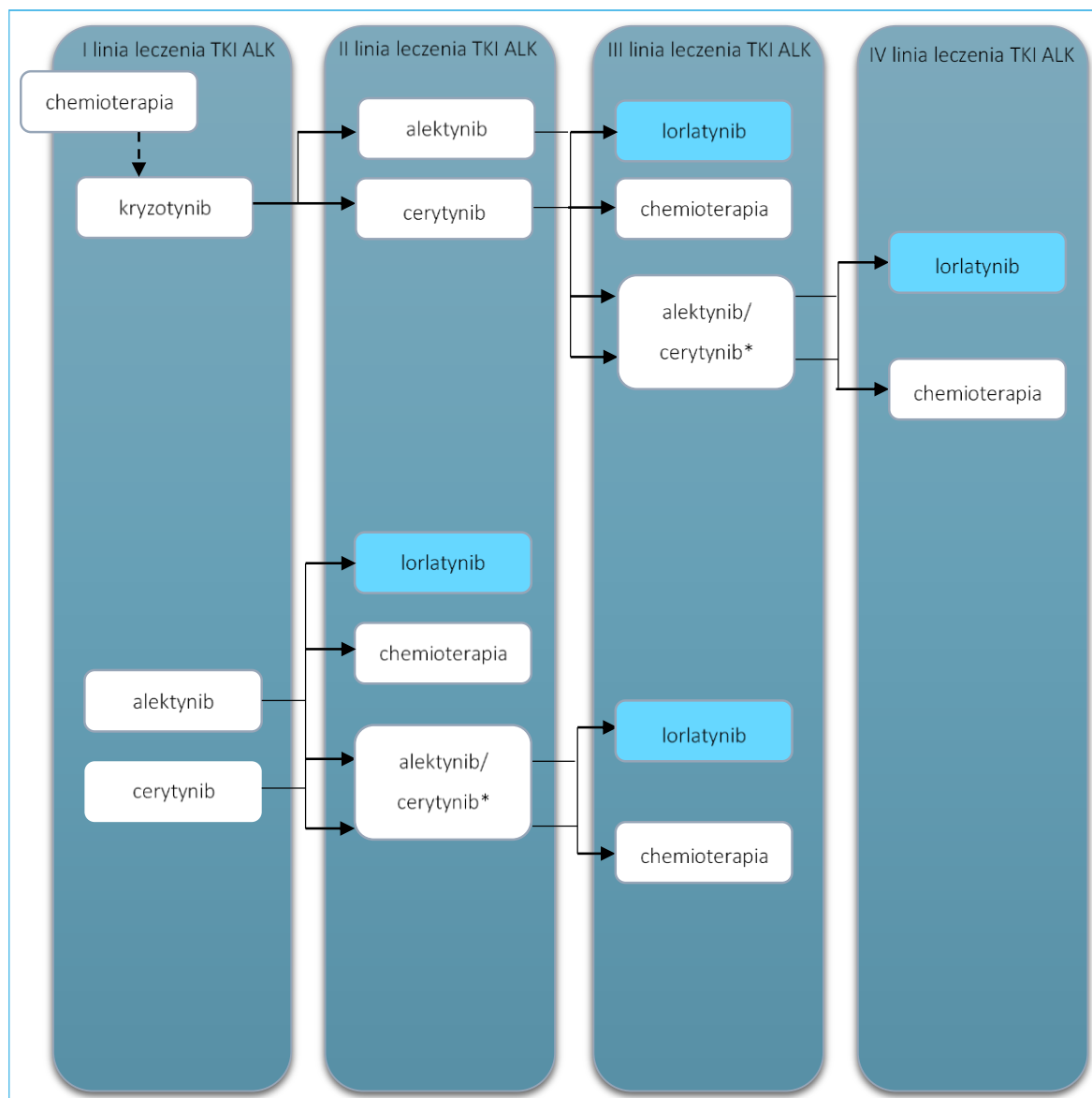
w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

nibu. Autorzy rekomendacji nie przewidywali możliwości włączenia terapii kryzotynibem po niepowodzeniu ALK-TKI II generacji, ani wymiennego zastosowania alektynibu i cerytynibu (*SMC 2020*). Podobnego zdania byli członkowie kanadyjskiej agencji CADTH. Pomimo negatywnej rekomendacji w sprawie słuszności objęcia finansowaniem lorlatynibu we wnioskowanym wskazaniu w dokumencie stanowiącym ocenę tej technologii zawarto informacje dotyczące sekwencyjności zastosowania ALK-TKI. Jako standard postępowania w ramach I linii leczenia ALK-TKI wyróżniono opcje terapeutyczne - kryzotynib i alektynib. W przypadku progresji podczas leczenia I rzutu podkreślono korzyści z terapii alektynibem lub cerytynibem. Z kolei w ramach III linii leczenia wyróżniano jedynie możliwość chemioterapii (*CADTH 2020*).

Podsumowanie i decyzja

Uwzględniając powyższe dane na wykresie poniżej zestawiono trzy możliwe ścieżki terapii zaawansowanego NDRP ALK-dodatniego.

Wykres 6. Możliwe ścieżki terapii w II i III linii leczenia zaawansowanego raka płuca (NDRP, ALK+).



* W zależności od inhibitora zastosowanego w poprzedniej linii leczenia: alektynib -> cerytynib, lub cerytynib -> alektynib

Uwzględniając zalecenia towarzystw naukowych oraz praktykę kliniczną należy zwrócić uwagę, że w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP należy zachować logiczną sekwencyjność w stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej. Terapie chorych powinno rozpoczynać się od najniższych generacji ALK-TKI, wdrażając wyższe technologie w kolejnych liniach leczenia. W obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce leczenie rozpoczyna się od kryzotynibu, po którym miejsce zajmują ALK-TKI II generacji – alektynib oraz cerytynib. W kolejnym rzucie leczenia podkreśla się rolę chemioterapii standardowej, która zgodnie z zaleceniami PTOK uwzględni w warunkach polskich pemetreksed w skoja-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

rzeniu z cisplatyną (w I linii chemioterapii, zgodnie z wytycznymi i praktyką kliniczną) oraz pemetreksed lub docetaksel (w dalszych liniach chemioterapii).

Uwzględniając zapisy wnioskowanego programu lekowego należy zwrócić uwagę, że oceniana interwencja (Lorviqua) niejako uzupełnia brak skutecznej technologii lekowej po niepowodzeniu leczenia ALK-TKI II generacji. Wobec powyższego niewątpliwie głównym komparatorem dla ocenianej interwencji powinny być schematy chemioterapii refundowane w warunkach polskich w leczeniu NDRP. Należy jednak podkreślić, że zapisy w obecnie obowiązującym programie lekowym B.6. są szersze w porównaniu do zapisów rejestracyjnych i umożliwiają wymienne zastosowanie alektynibu i cerytynibu w kolejnych liniach, co może powodować, że powyższe technologie mają zastosowanie na tym samym etapie co lorlatynib i w niektórych sytuacjach mogą stanowić dla niego komparator.

Wobec powyższego, alektynib i cerytynib również powinny zostać uwzględnione jako potencjalne komparatory dla lorlatynibu. W niniejszym opracowaniu poruszano również kwestię brygatynibu, który nie jest refundowany w warunkach polskich i nie zostanie poddany ocenie ekonomicznej, ale pojawił się w zaleceniach towarzystw naukowych, a ponadto dwukrotnie został poddany ocenie przez AOTMiT z pozytywną rekomendacją w sprawie słuszności objęcia finansowaniem w warunkach polskich. Uwzględniając powyższe, w niniejszym raporcie został uznany jako komparator dodatkowy w analizie klinicznej, mając na uwadze, że w najbliższym czasie może zostać technologią finansowaną i realnie stosowaną w II linii leczenia ALK-dodatniego NDRP po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem. Nie ujęto go w analizie ekonomicznej ani BIA, ze względu na nieznane ostateczne zapisy refundacyjne oraz cenę leku.

Podsumowując, podstawowym i najbardziej właściwym komparatorem dla lorlatynibu jest chemioterapia standardowa (pemetreksed z cisplatyną – schemat podstawowy, rozważany jako pierwsza linia chemioterapii zgodnie z wytycznymi i praktyką kliniczną oraz pemetreksed lub docetaksel - schemat dodat-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

kowy, dalsze linie), jednak z uwagi na rozszerzone zapisy refundacyjne jako komparatory dla ocenianej interwencji uznano również alektynib oraz cerytynib. Ponadto, z uwagi na możliwość uzyskania finansowania w warunkach polskich w niedalekiej przyszłości jako komparator dodatkowy w analizie klinicznej uznano brygatynib.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*). Rak płuca w stadiach nieoperacyjnego zaawansowania jest nowotworem o postępującym przebiegu klinicznym, który skraca przeżycie chorych, jednocześnie pogarszając jego jakość. Z tego względu w zakresie punktów końcowych należy uwzględnić **przeżycie całkowite** (OS, z ang. *Overall Survival*), a także wskaźniki odpowiedzi długoterminowej takie jak **przeżycie wolne od progresji choroby** (PFS, z ang. *progression-free survival*) oraz **czas do wystąpienia progresji choroby** (TTP, z ang. *time to progression*). Zgodnie z wytycznymi EMA ocena PFS powinna być oparta na kryteriach radiologicznych np. RECIST (*EMA 2017*).

W ocenie należy uwzględnić także obiektywną **odpowieź na leczenie** (odpowieź całkowitą oraz odpowiedź częściową) ocenianą, zgodnie z wytycznymi EMA, w oparciu na kryteria radiologiczne np. RECIST (*EMA 2012*). Ocenie należy poddać również **czas trwania odpowiedzi na leczenie** (DOR, z ang. *duration of response*), **czas do wystąpienia odpowiedzi**. Należy także zwrócić uwagę na **odpowieź zmian wewnątrzczaszkowych** (z ang. *intracranial response*), gdyż w przebiegu NDRP u dużego odsetka pacjentów dochodzi do rozwoju przerzutów do mózgu (*Duchnowska 2009*), a leki anty-ALK różnią się skutecznością w tym obszarze (*Zhang 2019*).

Ponadto w ocenie leków onkologicznych należy uwzględnić punkty końcowe typu PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), obejmujące ocenę jakości życia (*EMA 2016*). W ocenie jakości życia uwzględnia się ogólne kwestionariusze lub specyficzne dla danej jednostki chorobowej, jak *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire–Core 30 (QLQ-C30)* oraz *Lung Cancer Module (QLQ-LC13)*.

Istotne z perspektywy pełnej analizy klinicznej interwencji jest przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa – zdarzeń niepożądanych ogółem, w poszczególnych kategoriach ciężkości, poważnych zdarzeń niepożądanych, związanych z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia. W ocenie należy uwzględnić również ocenę specyficznych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaną terapią.

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy *ALK*, u których doszło do progresji choroby:

- po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK*; lub
- po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK*

w ramach proponowanego programu lekowego, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeglądów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) dotyczących lorlatynibu zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 25. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z obecnością rearanżacji genu kinazy <i>ALK</i>, u których doszło do progresji choroby po leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> II generacji 	<ul style="list-style-type: none"> • niedrobnokomórkowy rak płuca bez rearanżacji genu kinazy <i>ALK</i> • brak progresji po leczeniu inhibitorami kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> • dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji (odnośnie statusu rearanżacji genu <i>ALK</i> lub wcześniejszego leczenia <i>ALK</i> TKI), pod warunkiem obecności wyróżnionych podgrup obejmujących populację docelową

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • lorlatynib stosowany zgodnie z zapisami ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> • dawkowanie niezgodne z ChPL Lorviqua
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia standardowa (pemetreksed z cisplatyną [schemat podstawowy], pemetreksed lub docetaksel [schematy dodatkowe]) • alektynib • cerytynib • brygatynib – komparator dodatkowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Inne niż uwzględniane komparatory • Komparator nie był wymagany w przypadku badań bez grupy kontrolnej
Punkty końcowe/ Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa) • czas trwania odpowiedzi na leczenie • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie • odpowiedź zmian wewnętrznych • przeżycie wolne od progresji choroby • czas do wystąpienia progresji choroby • jakość życia • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • inne niż uwzględniane punkty końcowe (ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych lub uaktualnionych wyników pełnotekstowych badań • przeglądy systematyczne oceniające lorlatynib 	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Lorviqua® należy w pierwszej kolejności przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jednakże z powodu ograniczonych danych klinicznych, wynikają-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

cych m.in. z niewielkiej liczebności populacji docelowej, konieczne będzie przeprowadzenie analizy wrażliwości uwzględniającej najważniejsze niepewności związane z oceną kliniczną produktu Lorviqua. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy konsekwencji kosztów w następujących przypadkach:

- Braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej (np. heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych uniemożliwiający opracowanie porównania albo z innych powodów, które należy opisać i uzasadnić w analizie). W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY (z ang. *Quality-Adjusted Life Years*; lata życia skorygowane o jakość), LY (z ang. *Life Years*, lata życia) lub inne jednostki naturalne. W takim przypadku nie jest zasadne wyznaczanie wartości inkrementalnych lub współczynników inkrementalnych;
- Gdy interwencja badana związana jest z korzystniejszymi (mniej korzystnymi) efektami zdrowotnymi oraz z niższymi (wyższymi) kosztami (konieczne jest wykazanie/uzasadnienie takiej sytuacji);
- Zaistnienia innych okoliczności, które należy opisać i odpowiednio uzasadnić.

W przypadku zachodzenia któregośkolwiek z powyższych przypadków analizę ekonomiczną można ograniczyć do analizy kosztów konsekwencji, odstępując od porównania wyników inkrementalnych pomiędzy ocenianymi interwencjami. Ewentualne ograniczenie analizy ekonomicznej do analizy kosztów konsekwencji należy jednak uznać za ostateczność i w pierwszej kolejności dążyć do przeprowadzenia analizy w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów.

W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego NDRP ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTMiT 2016*). Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Lorviqua® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem spełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), w ramach

oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, zostanie rozważone uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa). Przeprowadzenie analizy z uwzględnieniem kosztów pośrednich i perspektywy społecznej będzie możliwe jedynie w przypadku dostępności wiarygodnych danych możliwych do przyjęcia w stanach choroby/zdrowia wyróżnionych w przebiegu życia pacjenta z rozważanej populacji.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza ekonomiczna zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania ocenianego leku we wnioskowanym wskazaniu oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym.

Opracowanie analizy ekonomicznej będzie uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (*AOTMiT 2016*).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Lorviqua w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia lorlatynibem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych według wnioskowanych warunków; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu Lorviqua w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych (w zależności od do-

stępnosci poszczególnych rodzajów danych) określona zostanie roczna liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe oszacowana zostanie przyszła pozycja rynkowa wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący zostanie określony w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zaawansowanego NDRP ALK+, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych (w zależności od dostępności poszczególnych rodzajów danych).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia będzie uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu rozważone zostaną warianty skrajne: minimalny i maksymalny. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) w analizie zostanie przyjęty co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zgodnie z zaleceniami, w analizie uwzględnione zostaną nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczenia zostaną dokonane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją będą obejmować instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie ocenie poddany zostanie także wpływ podjęcia refundacji wnioskowanej technologii medycznej na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

10.1.1 Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 26. Jakość dowodów naukowych i kryteria rekomendacji uwzględnione w polskich wytycznych praktyki klinicznej (Krzakowski 2019).

Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	
II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C – wskazania określone indywidualnie
IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów	

10.1.2 National Comprehensive Cancer Network

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 27. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych NCCN (NCCN 6.2020).

Klasyfikacja dowodów naukowych i konsensus	
1	Jednolity konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości
2A	Jednolity konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych niższej jakości
2B	Konsensus ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach naukowych niższej jakości
3	Brak konsensusu ekspertów NCCN, że zastosowana interwencja jest właściwa oparty na dowodach jakiegokolwiek jakości

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

10.1.3 Spanish Society of Medical Oncology

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 28. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji wg zaleceń SEOM (SEOM 2019, Khan 2010).

Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości	A – silne dowody przemawiające za wydaniem pozytywnej rekomendacji za stosowaniem
II – dowody pochodzące z co najmniej 1 poprawnie zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (preferowane badania z > ośrodkiem); dane uzyskane z serii wielu przypadków lub przełomowe wyniki z badań bez grupy kontrolnej, eksperymentalnych	B – umiarkowane dowody przemawiające za wydaniem pozytywnej rekomendacji za stosowaniem
III – dowody pochodzące z opinii ekspertów; oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub opinie towarzyszt naukowych	C – niewystarczające dowody przemawiające za wydaniem pozytywnej rekomendacji za stosowaniem
	D – umiarkowane dowody przemawiające za wydaniem pozytywnej rekomendacji za niestosowaniem
	E – silne dowody przemawiające za wydaniem pozytywnej rekomendacji za niestosowaniem

10.1.4 Japanese Lung Cancer Society

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 29. Jakość dowodów naukowych uwzględnione w wytycznych praktyki klinicznej Japanese Lung Cancer Society (JLCS 2019).

Jakość dowodów naukowych		
Poziom	Jakość	Przykład
A	wysoka	różne badania o wysokiej jakości z jednolitymi wynikami
B	umiarkowana	jedno badanie o wysokiej jakości
C	niska	badania kliniczne charakteryzujące się poważnymi ograniczeniami
D	bardzo niska	badania kliniczne charakteryzujące się bardzo poważnymi ograniczeniami lub opinia eksperta

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 30. Kategorie rekomendacji uwzględnione w wytycznych praktyki klinicznej *Japanese Lung Cancer Society (JLCS 2019)*.

Kategoria rekomendacji	
Poziom	Kierunek rekomendacji
1 (silna)	Rekomenduje się zastosowanie
2 (słaba)	Zaleca się (można) zastosować
1 (silna)	Nie rekomenduje się zastosowania
2 (słaba)	Nie zaleca się zastosowania

10.1.5 *European Society of Medical Oncology*

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 31. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji wg zaleceń ESMO (*ESMO 2019*).

Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i>)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i>)
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną - silna rekomendacja B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią - ogólnie rekomendowane
II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie
III – prospektywne badania kohortowe	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana
V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	

10.1.6 American Society of Clinical Oncology

Jakość dowodów naukowych i kategorii rekomendacji określono według następujących kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 32. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych wg ASCO (ASCO 2017).

Typ rekomendacji	Definicja
Oparta na dowodach naukowych	Wystarczające dowody pochodzące z opublikowanych badań do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej
Formalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane jako niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego, panel ekspertów przeprowadził proces formalnego konsensusu dotyczącego tej rekomendacji, która jest uważana za aktualnie najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej. Członkowie panelu mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji (silna, umiarkowana, słaba). Wyniki formalnego konsensusu są podsumowane w rekomendacjach i przedstawione w danych zawartych w suplemencie.
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane za niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Rekomendacja jest uważana za najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu ekspertów. Członkowie panelu zgadzają się, że formalny konsensus nie jest wymagany z przyczyn przedstawionych w przeglądzie systematycznym i dyskusji. Autorzy mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji.
Brak rekomendacji	Brak wystarczających dowodów lub zgody na zawarcie rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej w danym momencie. Panel ekspertów uznał dostępne dowody za niewystarczające i stwierdzono, że jest to mało prawdopodobne, aby formalny konsensus osiągnął poziom porozumienia wymagany do wydania zalecenia.

Tabela 33. Klasyfikacja siły rekomendacji wg ASCO (ASCO 2017).

Klasyfikacja siły rekomendacji	Definicja
Silna	Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na: <ul style="list-style-type: none"> ▪ silnych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają szkodę) <ul style="list-style-type: none"> ▪ spójnych wynikach bez lub z małymi wyjątkami ▪ niewielkich lub żadnych podejrzaniach niskiej jakości badań ▪ zgodności wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Umiarkowana	Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczonych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) <ul style="list-style-type: none"> ▪ spójne wyniki bez lub z małymi wyjątkami ▪ małe lub brak podejrzeń o słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Klasyfikacja siły rekomendacji	Definicja
Słaba	<p>Istnieje niewielkie przekonanie, że zalecenie stanowi najlepszą praktykę. Rekomendacja w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ograniczone dowody wskazujące na rzeczywisty zysk netto (np. korzyści przewyższają ryzyko) ▪ spójne wyniki z istotnymi wyjątkami ▪ podejrzenie słabej jakości badań ▪ zgodność wśród ekspertów panelu <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>

Tabela 34. Klasyfikacja jakości dowodów wg ASCO (ASCO 2017).

Klasyfikacja jakości dowodów	Definicja
Wysoka	Silne przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu (tj. równowagę korzyści vs szkody) i że dalsze badania nie zmieniają ani wielkości, ani kierunku tego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania raczej nie zmieniają kierunku efektu, jednak mogą zmienić jego wielkość.
Niska	Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i kierunek tego efektu.
Niewystarczająca	Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w tematem.

10.1.7 Scottish Intercollegiate Guidelines Network

System ten oparty został na poziomach wiarygodności dowodów naukowych oraz powiązanych z nimi stopniach rekomendacji, które opisano poniżej:

Tabela 35. System klasyfikacji rekomendacji SIGN (SIGN 2014).

Poziom wiarygodności dowodu naukowego	
1 ⁺⁺	metaanalizy o wysokiej jakości, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu
1 ⁺	poprawnie przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku błędu
1 ⁻	metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu
2 ⁺⁺	wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną lub badań kohortowych; wysokiej jakości badania z grupą kontrolną lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność jest powszechna
2 ⁺	poprawnie przeprowadzone badania z grupą kontrolną lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie, że badana zależność jest powszechna
2 ⁻	badania z grupą kontrolną lub badania kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie, że badana zależność nie jest powszechna
3	badania nieanalityczne np. opisy przypadków, opisy serii przypadków
4	opinie ekspertów

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Poziom wiarygodności dowodu naukowego	
Stopień rekomendacji*	
A	rekomendacja oparta na ≥ 1 metaanalizie, przeglądzie systematycznych lub badaniu RCT określonym jako 1^{++} oraz bezpośrednio odnosząca się do populacji docelowej lub przedmiot rekomendacji jest zgodny z określonym w badaniach zakwalifikowanych jako 1^+ oraz bezpośrednio odnosi się do populacji docelowej, a ponadto wykazano ogólną zgodność uzyskiwanych wyników
B	przedmiot rekomendacji jest zgodny z określonym w badaniach zakwalifikowanych jako 2^{++} , oraz bezpośrednio odnosi się do populacji docelowej, a ponadto wykazano ogólną zgodność uzyskiwanych wyników lub ekstrapoluje wynik badań zakwalifikowanych jako 1^{++} lub 1^+
C	przedmiot rekomendacji jest zgodny z określonym w badaniach zakwalifikowanych jako 2^+ , oraz bezpośrednio odnosi się do populacji docelowej, a ponadto wykazano ogólną zgodność uzyskiwanych wyników lub ekstrapoluje wynik badań zakwalifikowanych jako 2^{++}
D	poziom wiarygodności dowodów 3 lub 4 lub ekstrapoluje wynik badań zakwalifikowanych jako 2^+
Dobra praktyka kliniczna	
V	rekomendacja wydana na podstawie doświadczenia klinicznego ekspertów
* stopień rekomendacji jest powiązany z wiarygodnością dowodów naukowych, na których została ona oparta; nie odnosi się do ważności rekomendacji z punktu klinicznego.	

10.2 Opis komparatora – schematy chemioterapii z cisplatyną

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. finansowaniem ze środków publicznych objęte są dwa produkty lecznicze zawierające cisplatynę – Cisplatin Accord oraz Cisplatin Ebewe. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Cisplatin-Accord z dnia 13.01.2020 (*ChPL Cisplatin-Accord 2020*).

Tabela 36. Opis komparatora - schematy chemioterapii z cisplatyną.

Opis komparatora	
Zagadnienia rejestracyjnej	
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	17743
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	20.01.2011/ 29.04.2016
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	13.01.2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Kod ATC	L01XA01
Dostępne preparaty	Cisplatinum Accord, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakokinetyczne

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
	<p>Wchłanianie</p> <p>Nerki, wątroba i jelita wykazują dobry wychwyt cisplatyny. Ponad 90% związków zawierających platynę pozostających we krwi wiąże się (prawdopodobnie nieodwracalnie) z białkami osocza. Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego jest niewielkie, chociaż znaczące ilości cisplatyny można wykryć w guzach śródmózgowych.</p> <p>Dystrybucja</p> <p>Klirens osoczowy całkowitej platyny jest szybki w ciągu pierwszych czterech godzin po podaniu dożylnym, a następnie postępuje wolniej z powodu wiązania kowalencyjnego z białkami surowicy. Poziom niezwiązanej platyny obniża się z okresem półtrwania od 20 minut do 1 godziny, w zależności od szybkości infuzji leku.</p> <p>Eliminacja</p> <p>Eliminacja niezmienionej postaci leku i różnych produktów metabolizmu zawierających platynę odbywa się z moczem. Około 15-25% podanej platyny jest szybko wydalane w ciągu pierwszych 2-4 godzin po podaniu. To wczesne wydalanie obejmuje głównie niezmienioną cisplatynę. W ciągu pierwszych 24 godzin po podaniu wydalane jest 20-80%, a pozostała część stanowi lek związany z tkankami lub białkiem osocza.</p> <p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzylańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i RNA. Chociaż głównym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się być hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy, w tym wzmocnienie immunogenności guza, mogą być zaangażowane w jej aktywność przeciwnowotworową. Cisplatyna ma również właściwości immunosupresyjne, zwiększające wrażliwość na promieniowanie i przeciwdrobnoustrojowe. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.</p> <p>Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder ▪ zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników ▪ zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego ▪ zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi ▪ zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca ▪ zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca. ▪ Cisplatyna jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią. ▪ cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.
Wskazanie	
Dawkowanie i sposób podawania	Dawkowanie

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

Dorośli i dzieci

Dawka cisplatyny zależy od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i dzieci.

W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4. tygodni;
- - 15 do 20 mg/m² na dobę przez pięć dni, co 3 do 4. tygodni.

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m² lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni. W leczeniu raka szyjki macicy cisplatynę stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m² co tydzień przez 6 tygodni. Środki ostrożności, które należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć. Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin. Odpowiednie nawodnienie pacjenta musi być utrzymywane począwszy od 2 do 12. godzin przed podaniem leku, do co najmniej 6. godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest konieczne celem zapewnienia odpowiedniej diurezy podczas i po leczeniu cisplatyną. Nawodnienie uzyskuje się podając we wlewie dożylnym jeden z następujących roztworów: 0,9% roztwór chlorku sodu; mieszanina 0,9% roztworu chlorku sodu i 5% roztworu glukozy (1:1).

Sposób podawania

Przed użyciem, jałowy koncentrat cisplatyny 1 mg/ml należy rozcieńczyć. Rozcieńczony roztwór należy podawać tylko we wlewie dożylnym. Do podawania nie należy używać jakichkolwiek przyrządów zawierających aluminium, które mogą wchodzić w kontakt z cisplatyną (zestawy do infuzji dożylnych, igły, cewniki, strzykawki). Nawodnienie przed leczeniem cisplatyną: wlew dożylny 100 do 200 ml/godzinę przez okres 6 do 12. godzin, całkowita objętość wlewu to co najmniej 1 litr. Nawodnienie po zakończeniu podania cisplatyny: wlew dożylny kolejnych 2. litrów z szybkością 100 do 200 ml na godzinę przez okres 6 do 12. godzin. Wymuszona diureza może okazać się konieczna, w przypadku, gdy ilość wydalanego moczu jest mniejsza niż 100 do 200 ml/godz. po nawodnieniu. Wymuszoną diurezę można uzyskać podając dożylnie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego jest również konieczne, gdy dawka podanej cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² powierzchni ciała. Pacjent musi pić duże ilości płynów przez 24 godziny po wlewie dożylnym cisplatyny, aby zapewnić odpowiednie wydzielanie moczu.

Nadwrażliwość na cisplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Cisplatyna może wywoływać reakcje alergiczne u niektórych pacjentów. Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości występowała reakcja alergiczna na cisplatynę lub inne związki zawierające platynę lub którykolwiek składnik preparatu. Cisplatyna powoduje nefrotoksyczność, która może mieć charakter kumulacyjny. Jest zatem przeciwwskazana u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Wykazano również, że cisplatyna ma skumulowane działanie neurotoksyczne (w szczególności ototoksyczne) i nie należy jej podawać pacjentom z wcześniej występującym uszkodzeniem słuchu. Cisplatyna jest również przeciwwskazana u pacjentów z mielosupresją oraz u osób odwodnionych. Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią. Jednoczesne podawanie szczepionki przeciw żółtej febrze jest przeciwwskazane.

Przeciwwskazania

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Cisplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa w specjalistycznych placówkach w warunkach umożliwiających odpowiednie monitorowanie i nadzór. Powinien być dostępny odpowiedni sprzęt medyczny w celu kontroli reakcji anafilaktycznych. Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium powodując strącenie czarnego osadu platyny. Należy unikać stosowania zawierających aluminium zestawów infuzyjnych, igieł, cewników i strzykawek. Roztworu do infuzji nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi. Właściwe monitorowanie stanu pacjenta, leczenie choroby i postępowanie w razie powikłań jest możliwe tylko wtedy, gdy ustalono odpowiednie rozpoznanie i dostępne są określone warunki leczenia.
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	–

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Cisplatyna jest refundowana u chorych z rozpoznaniem ICD-10 C34 z wykazu leków refundowanych – C. leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Obecnie refundacją objęte są następujące produkty lecznicze zawierające substancję czynną cisplatyna: Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord (MZ 18/02/2020).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

10.3 Opis komparatora – schematy chemioterapii z pemetreksedem

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. finansowaniem ze środków publicznych objęte są produkty lecznicze zawierające pemetreksed – Pemetreksed SUN, Pemetreksed Accord, Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Glenmark oraz Pemetrexed Sandoz. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Pemetreksed SUN z dnia 07.02.2019 (*ChPL Pemetreksed SUN 2019*).

Tabela 37. Opis komparatora - schematy chemioterapii z pemetreksedem.

Opis komparatora	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna</p> <p>Kod ATC</p> <p>Dostępne preparaty</p>
	<p>Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp Holandia</p> <p>100 mg pozwolenie nr 23364 500 mg pozwolenie nr 23365 1000 mg pozwolenie nr 23366</p> <p>10.08.2016</p> <p>07.02.2019 r.</p> <p>Analogi kwasu foliowego</p> <p>L01BA04</p> <p>Pemetreksed SUN, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Pemetreksed SUN, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Pemetreksed SUN, 1000 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	
Wskazanie	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuca</p> <p>Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest jako leczenie pierwszego wyboru pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii, opartej na pochodnych platyny. Pemetreksed w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie drugiego wyboru pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną</p> <p>Zalecana dawka produktu Pemetreksed SUN wynosi 500 mg/m² powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m²pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu, pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjent musi otrzymać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny.</p> <p>Pemetreksed SUN w monoterapii</p> <p>U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka produktu Pemetreksed SUN wynosi 500 mg/m²pc. Produkt należy podawać we wlewie dożylnym, w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Premedykacja</p> <p>W celu ograniczenia częstości występowania i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu, podawanego doustnie dwa razy na dobę.</p> <p>W celu ograniczenia objawów toksyczności, pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową. Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B12 (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B12 można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.</p> <p>Kontrola stanu pacjenta</p> <p>Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

(rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi, oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów ANC (z ang. *Absolute Neutrophil Count*) ≥ 1500 komórek/mm³, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³, klirens kreatyniny ≥ 45 ml/min, bilirubina całkowita $\leq 1,5$ razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤ 3 razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT ≤ 5 -krotne wartości uznane za prawidłowe.

Modyfikacja dawki

Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najmniejszej wartości parametrów morfologii krwi, oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, przy którym wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by w ten sposób umożliwić normalizację stanu zdrowia pacjenta. Po uzyskaniu odpowiedniej poprawy stanu pacjenta należy kontynuować leczenie, zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach poniżej, które odnoszą się zarówno do stosowania produktu Pemetreksed SUN w monoterapii, jak i w skojarzeniu pemetreksedu z cisplatyną.

Modyfikacja dawki produktu Pemetreksed SUN (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - zmiany w obrazie krwi

Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ i najmniejsza liczba płytek $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$	75% poprzedniej dawki (zarówno produktu Pemetreksed SUN jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek $< 50\ 000/\text{mm}^3$ bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	75% poprzedniej dawki (zarówno produktu Pemetreksed SUN jak i cisplatyny)
Najmniejsza liczba płytek $< 50\ 000/\text{mm}^3$ oraz krwawienie ^a bez względu na to, jaka jest najmniejsza liczba neutrofilów	50% poprzedniej dawki (zarówno produktu Pemetreksed SUN jak i cisplatyny)

^a zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub większego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria, CTC, v2.0; NCI 1998*) National Cancer Institute)

Jeżeli wystąpią działania niepożądane ≥ 3 . stopnia, inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie produktu Pemetreksed SUN aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub mniejszych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi z tabeli poniżej.

Modyfikacja dawki produktu Pemetreksed SUN (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny – działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi^{a, b}

	Dawka produktu Pemetreksed SUN (mg/m ²)	Dawka cisplatyny (mg/m ²)
Jakiegokolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4.	75% poprzedniej dawki	75% poprzedniej dawki
Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4.	50% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki

^a Ogólne kryteria toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998*) wg *National Cancer Institute*;

^b bez objawów toksyczności neurologicznej.

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu Pemetreksed SUN i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z danymi z tabeli poniżej. W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4., leczenie należy przerwać.

Modyfikacja dawki produktu Pemetreksed SUN (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - toksyczność neurologiczna

Nasilenie objawów wg CTC ^a	Dawka produktu Pemetreksed SUN (mg/m ²)	Dawka cisplatyny (mg/m ²)
0 – 1	100% poprzedniej dawki	100% poprzedniej dawki
2	100% poprzedniej dawki	50% poprzedniej dawki

^a CTC -Ogólne Kryteria Toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria, CTC v2.0; NCI 1998*) według *National Cancer Institute*

Leczenie produktem Pemetreksed SUN należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju, stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4.

Osoby w podeszłym wieku:

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by osoby w wieku 65 lat i starsze były w większym stopniu narażone na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku, z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

Dzieci i młodzież:

Stosowanie produktu leczniczego Pemetreksed SUN u dzieci i młodzieży, nie jest właściwe w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej i niedrobnokomórkowego raka płuca.

Zaburzenia czynności nerek: (zmniejszenie GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy)

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u osób z klirensem kreatyniny ≥ 45 ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetreksedu u osób z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby:

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, całkowitym stężeniem bilirubiny a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzono jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz > 3 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub > 5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby).

Sposób podawania

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

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Okres karmienia piersią
- Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce

Przeciwwskazania

Pemetreksed może wywoływać mielosupresję, objawiającą się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością (lub pancytopenią). Wystąpienie tego powikłania oznacza zazwyczaj konieczność zmniejszenia dawki. Podczas leczenia należy obserwować, czy nie występują V004 objawy mielosupresji. Pemetreksedu nie należy podawać aż do momentu, gdy całkowita liczba neutrofilów wzrośnie co najmniej do ≥ 1500 komórek/mm³, a liczba płytek krwi wzrośnie co najmniej do $\geq 100\ 000$ komórek/mm³. Decyzje o zmniejszeniu dawki leku podczas kolejnych cykli chemioterapii należy podejmować na podstawie obserwowanych w poprzednim cyklu, najmniejszych wartości liczby neutrofilów i płytek krwi i największego stopnia nasilenia objawów toksyczności niehematologicznej.

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

U pacjentów, którym przed leczeniem pemetreksedem nie podawano kortykosteroidów, obserwowano odczyny skórne. Częstość występowania i nasilenie odczynów skórnych może zmniejszyć premedykacja deksametazonem (lub innym równoważnym lekiem). W badaniach leku nie uczestniczyła odpowiednio liczna grupa pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u osób z klirensiem kreatyniny poniżej 45 ml/min.

Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/min) powinni unikać przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) takich jak ibuprofen i kwas acetylosalicylowy (> 1,3 g na dobę) na 2 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu.

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek, zakwalifikowanych do terapii pemetreksedem, należy przerwać stosowanie NLPZ o długim okresie półtrwania na co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu, w dniu podania leku i przez co najmniej 2 dni po podaniu pemetreksedu.

Po podaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, zgłaszano wystąpienie ciężkich zabu-

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

rzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek. U większości pacjentów, u których pojawiły się te zaburzenia stwierdzono obecność czynników ryzyka zaburzeń czynności nerek, w tym odwodnienie, wcześniej rozpoznane nadciśnienie lub cukrzycę. Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi, notowano również występowanie nefrogennej moczówki prostej i martwicy cewek nerkowych. Większość z tych zaburzeń ustępowała po odstawieniu pemetreksedu. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują: ostra martwica cewek nerkowych, zaburzenia czynności nerek oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy nefrogennej moczówki prostej (np. hipernatremia).

Wpływ płynu w trzeciej przestrzeni, np. wysięku w opłucnej lub wodobrzusza, na pemetreksed nie został w pełni określony. W badaniu 2. fazy, u 31 pacjentów z guzami litymi i stabilną objętością płynu w trzeciej przestrzeni, po podaniu dawki pemetreksedu nie obserwowano różnic w znormalizowanym stężeniu w osoczu ani w klirensie, w porównaniu z wartościami obserwowanymi u pacjentów, u których nie stwierdzono nagromadzenia płynu w trzeciej przestrzeni. Dlatego też, należy rozważyć wykonanie drenażu płynu nagromadzonego w trzeciej przestrzeni przed podaniem pemetreksedu, jednak może nie być to konieczne. Obserwowano przypadki znacznego odwodnienia, związanego z toksycznym działaniem pemetreksedu, stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną na układ pokarmowy. W związku z tym przed podaniem leków należy podać pacjentowi leki przeciwwymiotne oraz przed i (lub) po ich podaniu płyny w odpowiedniej ilości.

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

U pacjentów chorych na nowotwory złośliwe często stwierdza się osłabienie czynności układu odpornościowego. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego podawania szczepionek żywych atenuowanych. Pemetreksed może uszkadzać materiał genetyczny. Zaleca się, aby mężczyźni dojrzałego płeć nie decydowali się na poczęcie dziecka podczas leczenia i w okresie 6 miesięcy po jego zakończeniu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość płciową. Ze względu na możliwość wywołania przez pemetreksed trwałej niepłodności zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia mężczyźni zwrócili się o poradę do ośrodka specjalizującego się w kriokonserwacji nasienia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w okresie leczenia pemetreksedem. U pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu zgłaszano przypadki zapalenia płuc po napromienianiu. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas leczenia tych pacjentów oraz zachować ostrożność w przypadku stosowania innych środków promieniowrażliwiających. U pacjentów, którzy w ciągu poprzedzających tygodni lub lat poddawani byli radioterapii zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych.

Substancje pomocnicze

Pemetreksed SUN 100 mg zawiera 11 mg (< 1mmol) sodu na fiolkę i uznawany jest za niezawierający sodu. Pemetreksed SUN 500 mg zawiera około 54 mg (2.35 mmol) sodu w jednej fiołce. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie ubogosodowej. Pemetreksed SUN 1000 mg zawiera około 108 mg (4.70 mmol) sodu w jednej fiołce. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie ubogosodowej.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt Pemetreksed SUN musi być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Pemetreksed jest refundowany u chorych z rozpoznaniem ICD-10 C34 z wykazu leków refundowanych – C. leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Refundacja pemetreksedu jest ograniczona do dorosłych chorych z rozpoznaniem gruczolaka płuca lub wielkomórkowego raka płuca, lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych, w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w I linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w II linii leczenia (w monoterapii) (MZ 18/02/2020).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

10.4 Opis komparatora – schematy chemioterapii z docetakselem

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. finansowaniem ze środków publicznych objęte są produkty lecznicze zawierające docetaxel – Docetaxel Accord i Docetaxel Ebewe. Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Docetaxel Accord z dnia 08.04.2020 r. (*ChPL Docetaxel Accord 2020*).

Tabela 38. Opis komparatora - schematy chemioterapii z docetakselem.

Opis komparatora	
Zagadnienia rejestracyjnej	Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6ª planta, 08039 Barcelona, Hiszpania
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/12/769/001 EU/1/12/769/002 EU/1/12/769/003
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2012 Data przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2017
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	08.04.2020 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	cytostatyki, Alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany
Grupa farmakoterapeutyczna	L01CD 02
Kod ATC	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel Accord 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji • Docetaxel Accord 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Dostępne preparaty	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
	<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel Accord 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Mechanizm działania</p> <p>Docetaxel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano <i>in vitro</i>, że docetaxel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.</p> <p>Działanie farmakodynamiczne</p> <p>Wykazano <i>in vitro</i> w testach na klonogenność, że docetaxel działa cytotoksycznie na komórki mysich i ludzkich różnych linii nowotworowych, również na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaxel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaxel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen oporności wielolekowej. <i>In vivo</i> aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Lek ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich <i>in vivo</i>.</p>
Wskazanie	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuc</p> <p>Docetaxel Accord jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Docetaxel Accord w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.</p> <p>Docetaxel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p>Dawkowanie:</p> <p>W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF. Docetaxel podaje się w postaci jednogodzinnej wlewu, raz na trzy tygodnie.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuc</u></p> <p>U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaxel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowo-</p>
Dawkowanie i sposób podawania	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Opis komparatora

dzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia:Ogólne

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm³. U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów < 500 komórek/mm³ przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m² pc. do 75 mg/m² pc. i (lub) z 75 mg/m² pc. do 60 mg/m² pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m² pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Specjalne grupy pacjentów:Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej [AlAT i (lub) AspAT] w surowicy krwi $> 1,5$ -krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy $> 2,5$ -krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc.

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy $> GGN$ i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) $> 3,5$ -krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6 -krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i lek należy stosować ściśle zgodnie z zaleceniem. W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) $> 1,5$ -krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej $> 2,5$ -krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny $> GGN$, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z niewydolnością wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat. Stosowanie docetakselu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy populacyjnych danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancję pomocniczą.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

- Pacjenci z liczbą neutrofilów $< 1\,500$ komórek/ mm^3 oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.
- Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby.
- Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.

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

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\,500$ komórek/ mm^3 .

W przypadku ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/ mm^3 przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

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

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

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Zalecane jest zachowanie ostrożności u pacjentów z neutropenią, zwłaszcza w związku z ryzykiem rozwoju zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Chociaż większość przypadków wystąpiła podczas pierwszego lub drugiego cyklu leczenia zawierającego docetaksel, zapalenie jelit mogło rozwinąć się w dowolnym czasie i mogło doprowadzić do zgonu już w pierwszym dniu wystąpienia zapalenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

Reakcje nadwrażliwości

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

Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetaksel.

Zatrzymanie płynów

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

Zaburzenia układu oddechowego

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetaksel w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetaksel oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia. U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracyłem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Układ nerwowy

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

Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu. Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Zgłaszano przypadki arytmii komorowej, w tym częstoskurczu komorowego (czasami prowadzącego do zgonu) u pacjentów leczonych docetakselem w schematach leczenia skojarzonego, w tym z doksorubicyną, 5-fluorouracyłem i (lub) cyklofosfamidem. Zaleca się wykonanie podstawowej oceny kardiologicznej.

Zaburzenia oka

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

Wtórne nowotwory złośliwe

Zgłaszano przypadki wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, gdy docetaksel podawano w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi, o których wiadomo, że są związane z wystąpieniem wtórnych nowotworów złośliwych. Wtórne nowotwory złośliwe (w tym ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, chłoniak nieziarnicy) mogą wystąpić kilka miesięcy lub lat po terapii z wykorzystaniem docetakselu. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia wtórnych nowotworów złośliwych.

Inne

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo mężczyźni, przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy unikać jednoczesnego stosowania docetakselu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. keto-konazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, indynawirem, nefazodonem, nefinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną i woryko-

Opis komparatora	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>nazolem).</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera 50 vol. % etanolu bezwodnego (Alkoholu) czyli do 395 mg etanolu bezwodnego w jednej fiołce. Ilość Alkoholu w jednej fiołce odpowiada jego zawartości w 10 ml piwa lub 4 ml wina. Alkohol może wywierać niekorzystny wpływ na osoby z chorobą Alkoholową. Zawartość Alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci ze schorzeniami wątroby i padaczką. Należy rozważyć potencjalny wpływ produktu leczniczego na ośrodkowy układ nerwowy.</p> <p>Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p>Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.</p>

10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Docetaksel jest refundowany u chorych z rozpoznaniem ICD-10 C34 z wykazu leków refundowanych – C. leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 18/02/2020).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

10.5 Opis komparatora – alektynib

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Alecensa z dnia 19.06.2020 r. (*ChPL Alecensa 2020*).

Tabela 39. Opis komparatora - alektynib.

Opis komparatora		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1169/001 EU/1/16/1169/002
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	16.02.2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	19.06.2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinaz białkowych	
Kod ATC	L01XE3	
Dostępne preparaty	Alecensa 150 mg kapsułki twarde	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Mechanizm działania</p> <p>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 kryzotylinib. 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 wypływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w</p>	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

nim pozostawać.

Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne alektynibu oraz jego głównego czynnego metabolitu (M4) zostały opisane u chorych na ALK-dodatniego NDRP oraz u osób zdrowych. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, średnia geometryczna (wartość procentowa współczynnika zmienności) wartości C_{max} , C_{min} oraz AUC_{0-12hr} w stanie stacjonarnym dla alektynibu wyniosły odpowiednio 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) i 7430 ng*godz./ml (45,7%). Średnia geometryczna wartości C_{max} , C_{min} oraz AUC_{0-12hr} w stanie stacjonarnym dla metabolitu M4 wyniosły odpowiednio 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) i 2810 ng*godz./ml (45,9%).

Wchłanianie

Po podaniu doustnym chorym na ALK-dodatniego NDRP w dawce 600 mg na dobę podczas posiłku alektynib ulegał wchłanianiu, osiągając wartość T_{max} po około 4–6 godzinach. Stan stabilny alektynibu jest osiągany w ciągu 7 dni ciągłego podawania 600 mg dwa razy na dobę. Współczynnik kumulacji dla dawkowania 600 mg dwa razy na dobę wyniósł około 6-krotność. Populacyjna analiza farmakokinetyczna potwierdza proporcjonalność dawek alektynibu w zakresie 300–900 mg w przypadku podania w trakcie posiłku. Bezwzględna dostępność biologiczna alektynibu w postaci kapsułek wyniosła 36,9% (90% CI: 33,9%, 40,3%) podawanego w trakcie posiłku osobom zdrowym. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 600 mg w trakcie wysokotłuszczowego, wysokokalorycznego posiłku ekspozycja na alektynib i metabolit M4 wzrosła około 3-krotnie w porównaniu z podaniem na czczo.

Dystrybucja

Alektynib i jego główny metabolit M4 są w wysokim stopniu związane z białkami ludzkiego osocza (> 99%), niezależnie od stężenia substancji aktywnej. W warunkach *in vitro*, w stężeniach istotnych klinicznie, stosunek stężenia alektynibu i metabolitu M4 we krwi do stężenia w osoczu wyniósł odpowiednio 2,64 oraz 2,50. Średnia geometryczna objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) alektynibu po podaniu dożylnym wyniosła 475 L, co wskazuje na silną dystrybucję leku do tkanek. Na podstawie danych z badań *in vitro* wykazano, że alektynib nie jest substratem P-gp. Alektynib i metabolit M4 nie są substratami BCRP ani polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP, z ang. *organic anion-transporting polypeptide*) 1B1/B3.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* dotyczących metabolizmu wykazano, że enzym CYP3A4 jest głównym izoenzymem CYP, odpowiadającym za metabolizm alektynibu oraz jego podstawowego metabolitu M4. Szacuje się, że odpowiada on za 40–50% metabolizmu alektynibu. Wyniki z badania równowagi masy u ludzi (ang. *mass balance study*) wykazały, że alektynib oraz metabolit M4 były głównymi krążącymi cząsteczkami w osoczu i stanowiły 76% całkowitej radioaktywności osocza. Średnia geometryczna stosunku metabolitu do związku macierzystego w stanie stacjonarnym wynosi 0,399. U zdrowych uczestników stwierdzono obecność metabolitu M1b, będącego metabolitem o mniejszym znaczeniu w warunkach *in vitro* oraz w osoczu człowieka. Powstawanie metabolitu M1b i jego pomniejszego izomeru M1a prawdopodobnie katalizowane jest przez połączenie izoenzymów CYP (w tym izoenzymów innych niż CYP3A) i enzymów dehydrogenazy aldehydowej. Badania *in vitro* wskazują, że ani alektynib ani jego główny czynny metabolit (M4) nie hamują aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, ani CYP2D6 przy klinicznie istotnych stężeniach. Alektynib nie hamował aktywności OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 lub OCT2 przy klinicznie istotnych stężeniach *in vitro*.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym uczestnikom pojedynczej dawki alektynibu znakowanego węglem ^{14}C większość radioaktywności była wydalana z kałem (średni odzysk na poziomie 97,8%) z minimalnym wydalaniem z moczem (średni odzysk 0,46%). Z kałem wydalane było 84% i 5,8% dawki w postaci odpowiednio niezmienionego alektynibu lub metabolitu M4. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej ustalono, że klirens pozorny (CL/F) alektynibu wynosił 81,9 L/godz. Średnia geometryczna szacunkowego okresu połowicznej eliminacji alektynibu wyniosła 32,5 godziny. Odpowiednie wartości dla metabolitu M4 wyniosły 217 L/godz. oraz 30,7 godziny.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach*Zaburzenie czynności nerek*

Z moczem w postaci niezmienionej wydalane są znikome ilości alektynibu oraz czynnego metabolitu M4 (< 0,2% dawki). W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną ustalono, że ekspozycja na alektynib i metabolit M4 były zbliżone u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie przeprowadzono oceny farmakokinetyki alektynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Ponieważ eliminacja alektynibu zachodzi w głównej mierze w drodze metabolizmu wątrobowego, zaburzenie czynności wątroby może prowadzić do wzrostu stężenia alektynibu i (lub) jego głównego metabolitu M4 w osoczu. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że ekspozycja na alektynib i metabolit M4 były zbliżone u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby i prawidłową czynnością wątroby. Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 300 mg alektynibu pacjentom z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), C_{max} alektynibu nie zmieniło się a AUC_{inf} zwiększyło się 2,2 razy w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobnikami. Stężenie C_{max} i AUC_{inf} metabolitu M4 zmniejszyły się o odpowiednio 39% i 34%, a łączna ekspozycja na alektynib oraz M4 (AUC_{inf}) zwiększała się 1,8 razy u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobnikami. W badaniu dotyczącym zaburzeń czynności wątroby włączono również grupę z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) i w tej grupie obserwowano nieznacznie większą ekspozycję na alektynib w porównaniu z dobranymi zdrowymi osobnikami. Osoby z grupy Child-Pugh B nie wykazywały jednak nieprawidłowego stężenia bilirubiny, albuminy lub czasu protrombinowego, co wskazuje, że mogą nie być w pełni reprezentatywne dla osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby o obniżonej zdolności metabolicznej.

Wpływ wieku, masy ciała, rasy i płci

Wiek, masa ciała, rasa lub płeć nie mają klinicznie znaczącego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na alektynib i M4. Zakres masy ciała pacjentów włączonych do badań klinicznych wynosił 36,9-123 kg. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów ze skrajnie dużą masą ciała (>130 kg).

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

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

Wskazanie

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
Dawkowanie i sposób podawania	<p>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).</p> <p>U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh) należy stosować dawkę początkową 450 mg dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobową wynosi 900 mg). Czas trwania leczenia Leczenie produktem Alecensa powinno być prowadzone do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na alektynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p><i>Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc</i></p> <p>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.</p> <p><i>Hepatotoksyczność</i></p> <p>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 zgodnie z opisem zamieszczonym w tabeli 2 ChPL.</p> <p><i>Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CK)</i></p> <p>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 pro-</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

duktem 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 zgodnie z zaleceniami w ChPL.

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.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Alektynib (produkt leczniczy Alecensa) jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego „B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (MZ 18/02/2020).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

10.6 Opis komparatora – cerytynib

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Zykadia z dnia 12.02.2020 (*ChPL Zykadia 2020*).

Tabela 40. Opis komparatora - cerytynib.

Opis komparatora		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/999/001-003
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	12.02.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
	Kod ATC	L01XE28
Dostępne preparaty	Zykadia 150 mg kapsułki twarde	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Mechanizm działania</p> <p>Cerytynib jest doustnym, wysoce selektywnym i silnym inhibitorem ALK. Cerytynib hamuje autofosforylację ALK, fosforylację białek sygnałowych położonych niżej w kaskadzie sygnałowej, przebiegającą za pośrednictwem ALK oraz proliferację zależnych od ALK komórek rakowych zarówno <i>in vitro</i>, jak i <i>in vivo</i>. Translokacja ALK determinuje ekspresję powstałych w jej wyniku białek fuzyjnych i w konsekwencji aberrację szlaku sygnałowego ALK w NDRP. W większości przypadków NDRP partnerem dla ALK w translokacji jest białko EML4; w jej wyniku powstaje białko fuzyjne EML4-ALK zawierające domenę kinazy proteinowej ALK połączoną z N-terminalną częścią EML4. Wykazano skuteczność cery-</p>	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

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

Właściwości farmakokinetyczne*Wchłanianie*

Maksymalne stężenie cerytynibu w osoczu (C_{max}) jest osiągane po około 4 do 6 godzinach od doustnego jednorazowego podania leku pacjentom. Na podstawie odsetka metabolitów w kale oszacowano, że wchłanianie po podaniu doustnym wynosi $\geq 25\%$. Bezwzględna biodostępność cerytynibu nie została określona.

Ekspozycja ogólnoustrojowa cerytynibu wzrastała, gdy lek jest podawany z pożywieniem. Wartości AUC_{inf} cerytynibu były o około 58% i 73% większe (wartości C_{max} były o około 43% i 41% większe) u osób zdrowych, gdy pojedynczą dawkę 500 mg cerytynibu podawano odpowiednio z posiłkiem niskotłuszczowym (zawierającym około 330 kalorii i 9 gramów tłuszczu) i wysokotłuszczowym (zawierającym około 1000 kalorii i 58 gramów tłuszczu).

W badaniu A2112 (ASCEND-8) nad ustaleniem optymalnego dawkowania u pacjentów, porównującym produkt leczniczy Zykadia w dawce 450 mg lub 600 mg na dobę przyjmowanej z pożywieniem (około 100 do 500 kalorii i 1,5 do 15 gramów tłuszczu) z dawką 750 mg na dobę przyjmowaną na czczo (dawka i przyjmowanie produktu leczniczego Zykadia z pożywieniem lub na czczo ustalone początkowo), nie obserwowano klinicznie znaczącej różnicy w ogólnoustrojowej ekspozycji cerytynibu w stanie stacjonarnym w grupie dawki 450 mg przyjmowanej z pożywieniem ($n=36$) i grupie dawki 750 mg przyjmowanej na czczo ($n=31$), stwierdzając jedynie niewielkie zwiększenie AUC w stanie stacjonarnym (90% CI) o 4% (-13%, 24%) i C_{max} (90% CI) o 3% (-14%, 22%). Natomiast AUC w stanie stacjonarnym (90% CI) i C_{max} (90% CI) dla grupy dawki 600 mg przyjmowanej z pożywieniem ($n=30$) wzrosły odpowiednio o 24% (3%, 49%) i 25% (4%, 49%) w porównaniu z grupą dawki 750 mg przyjmowanej na czczo. Maksymalna zalecana dawka produktu leczniczego Zykadia wynosi 450 mg przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem. Po pojedynczym doustnym podaniu cerytynibu pacjentom ekspozycja na cerytynib w osoczu, wyrażona wartościami C_{max} i AUC_{last} , wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 50 do 750 mg podawanych na czczo. W przeciwieństwie do danych po zastosowaniu pojedynczej dawki leku, jego stężenia przed podaniem dawki (C_{min}) po wielokrotnym codziennym stosowaniu wydawały się wzrastać w większym stopniu niż proporcjonalnie do dawki.

Dystrybucja

Wiązanie cerytynibu z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosi około 97% i jest niezależne od stężenia, w zakresie stężeń od 50 ng/ml do 10 000 ng/ml. Cerytynib wykazuje także niewielką preferencyjność dystrybucji do krwinek czerwonych w porównaniu z osoczem, przy średnim stosunku stężenia we krwi do stężenia w osoczu *in vitro* wynoszącym 1,35. Badania *in vitro* sugerują, że cerytynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp), ale nie jest nim dla białka oporności raka piersi (BCRP) lub białka multioporności 2 (MRP2). Ustalono, że wykrywalna bierna przenikalność cerytynibu *in vitro* była mała. U szczurów cerytynib przenika przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg, a stosunek ekspozycji mózgu do ekspozycji krwi (AUC_{inf}) wynosi około 15%. Nie ma danych dotyczących stosunku ekspozycji mózgu do ekspozycji krwi u ludzi.

Metabolizm

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A był głównym enzymem odpowiedzialnym za klirens metaboliczny cerytynibu. Po pojedynczym doustnym podaniu cerytynibu znakowanego radioaktywnie w dawce 750 mg na czczo, cerytynib był głównym składnikiem krążącym w osoczu krwi

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

człowieka. Łącznie stwierdzono 11 metabolitów krążących w osoczu w małych stężeniach, a średni udział każdego z nich w AUC radioaktywności wynosił $\leq 2,3\%$. Główne szlaki przemian metabolicznych zidentyfikowane u osób zdrowych obejmowały monooksygenację, O-dealkilację i N-formylację. Do szlaków wtórnej biotransformacji z udziałem produktów pierwotnych przemian metabolicznych należała glukuronidacja i dehydrogenacja. Obserwowano również przyłączenie grupy tiolowej do O-dealkilowanego cerytynibu.

Eliminacja

Po podaniu na czczo pojedynczych doustnych dawek cerytynibu średnia geometryczna pozornego okresu półtrwania w osoczu w końcowej fazie eliminacji ($T_{1/2}$) cerytynibu wahała się od 31 do 41 godzin u pacjentów przyjmujących dawki z zakresu 400 do 750 mg. Podczas codziennego doustnego podawania cerytynibu stan stacjonarny osiągany jest po około 15 dobach i następnie pozostaje stabilny, przy średniej geometrycznej wskaźnika kumulacji wynoszącej 6,2 po 3 tygodniach codziennego podawania. Średnia geometryczna pozornego klirensu (CL/F) cerytynibu była mniejsza w stanie stacjonarnym (33,2 litry/godzinę) po codziennym doustnym przyjmowaniu dawki 750 mg niż po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 750 mg (88,5 litrów/godzinę), co sugeruje, że cerytynib wykazuje farmakokinetykę nieliniową w miarę upływu czasu. Cerytynib i jego metabolity są wydalane głównie z kałem. Średnio 68% doustnej dawki cerytynibu było obecne w kale w postaci niezmienionej. Zaledwie 1,3% podanej dawki doustnej było odzyskiwane z moczu.

Szczególne populacje pacjentów*Zaburzenia czynności wątroby*

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę pojedynczej dawki cerytynibu (750 mg na czczo) oceniano u pacjentów z łagodnymi (stopnia A w skali Child-Pugh; n = 8), umiarkowanymi (stopnia B w skali Child-Pugh; n = 7) lub ciężkimi (stopnia C w skali Child-Pugh; n = 7) zaburzeniami czynności wątroby oraz u 8 osób zdrowych z prawidłową czynnością wątroby. Średnia geometryczna AUC_{inf} (niezwiązane AUC_{inf}) cerytynibu zwiększyła się o 18% (35%) i 2% (22%) odpowiednio u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Średnia geometryczna AUC_{inf} (niezwiązane AUC_{inf}) cerytynibu zwiększyła się o 66% (108%) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetyki w stanie stacjonarnym z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetyki z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak dostępne dane wskazują, że wydalanie cerytynibu przez nerki jest znikome (1,3% pojedynczej dawki podanej doustnie). Analiza farmakokinetyki populacyjnej u 345 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do <90 ml/min), 82 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do <60 ml/min) i 546 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (≥ 90 ml/min) wykazała, że ekspozycja na cerytynib była podobna u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, sugerując brak konieczności dostosowywania dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Zykadia nie uczestniczyli pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min)

Wpływ wieku, płci i rasy

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że wiek, płeć i rasa pacjentów nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na cerytynib

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

Wskazanie

nib.

Elektrofizjologia serca

Ryzyko wydłużenia odstępu QT pod wpływem cerytynibu oceniano w siedmiu badaniach klinicznych z produktem leczniczym Zykadia. Wykonano seryjne zapisy EKG po podaniu pojedynczej dawki leku oraz w stanie stacjonarnym, aby ocenić wpływ cerytynibu na odstęp QT u 925 pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 750 mg podawanej raz na dobę na czczo. Analiza kategoryjna wartości odstających dotycząca danych z EKG wykazała wystąpienie nowego przypadku odstępu QTc >500 ms u 12 pacjentów (1,3%). U 58 pacjentów (6,3%) nastąpiło wydłużenie QTc o >60 ms względem wartości początkowych. Centralna analiza tendencji w danych dotyczących QTc przy przeciętnych stężeniach w stanie stacjonarnym z badania A2301 wykazała, że górna granica 2-stronnego 90% CI dla wydłużenia odstępu QTc względem wartości początkowych wyniosła 15,3 ms po podaniu produktu leczniczego Zykadia w dawce 750 mg na czczo. Z analizy farmakokinetyki wynika, że cerytynib powoduje zależne od stężenia wydłużenie odstępu QTc.

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

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

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Zykadia wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. Maksymalna zalecana dawka wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne. W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, chyba, że kolejna dawka przypada w ciągu 12 godzin. W razie wystąpienia wymiotów w trakcie leczenia nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale kontynuować leczenie przyjmując kolejną dawkę o wyznaczonej porze. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zykadia u pacjentów nietolerujących dawki 150 mg na dobę przyjmowanej z pożywieniem.

Dostosowanie dawki z powodu zdarzeń niepożądanych

Dawkowanie i sposób podawania

W zależności od indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia może zajść konieczność czasowego przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki produktu leczniczego Zykadia. Jeśli konieczne będzie zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych leku niewymienionych w tabeli poniżej, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o 150 mg na dobę. Należy wziąć pod uwagę wczesne rozpoznanie i leczenie działań niepożądanych z użyciem standardowych metod leczenia wspomagającego. Wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem u 10% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz zmniejszenia dawki, a u 42% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz przerwania leczenia. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki z dowolnej przyczyny wynosiła 8 tygodni. W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące czasowego wstrzymania leczenia, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia produktem leczniczym Zykadia w ramach postępowania z wybranymi działaniami niepożądanymi.

W tabeli poniżej przedstawiono dostosowanie dawki produktu leczniczego Zykadia i zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystą-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
Kryteria	Dawkowanie produktu leczniczego Zykadia
pienia działań niepożądanych.	
Ciężkie lub nietolerowane nudności, wymioty lub biegunka pomimo optymalnego leczenia przeciwymiotowego lub przeciwbiegunkowego	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia do uzyskania poprawy, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Zykadia dawką mniejszą o 150 mg.
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) >5-krotności górnej granicy normy (GGN) przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny całkowitej ≤ 2 -krotności GGN	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia do powrotu aktywności ALAT/AspAT do wartości początkowych lub do wartości ≤ 3 razy GGN, następnie wznowić leczenie dawką mniejszą o 150 mg.
Zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT >3-krotności GGN z jednoczesnym wzrostem stężenia bilirubiny całkowitej >2-krotności GGN (przy braku cholestazy lub hemolizy)	Na stałe przerwać leczenie produktem leczniczym Zykadia.
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc związane z leczeniem, jakiegokolwiek stopnia	Na stałe przerwać leczenie produktem leczniczym Zykadia.
Wartość odstępu QT skorygowanego względem częstości akcji serca (QTc) >500 ms w przynajmniej 2 oddzielnych badaniach elektrokardiograficznych (EKG)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia do powrotu do wartości początkowych lub do czasu, gdy QTc będzie wynosić ≤ 480 ms, należy sprawdzić i w razie konieczności skorygować stężenie elektrolitów, a następnie wznowić leczenie dawką mniejszą o 150 mg.
QTc >500 ms lub zmiana w QTc >60 ms względem wartości początkowych i częstoskurcz typu torsade de pointes lub polimorficzny częstoskurcz komorowy lub przedmiotowe/podmiotowe objawy poważnej niemiaryowości	Na stałe przerwać leczenie produktem leczniczym Zykadia.
Bradykardia ^a (objawowa, może być ciężka i klinicznie istotna, wskazana interwencja kliniczna)	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia do powrotu do bradykardii bezobjawowej (stopnia ≤ 1) lub do czasu, gdy częstość akcji serca osiągnie wartość 60 uderzeń na minutę (ang. bpm, beats per minute) lub większą. Należy dokonać oceny jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych mogących powodować bradykardię, a także leków przeciwnadciśnieniowych. Jeśli zidentyfikowano i odstawiono pro-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
	<p>dukt leczniczy, który powodował bradykardię lub jeśli jego dawka została dostosowana, należy wznowić leczenie produktem leczniczym Zykadia w poprzednio stosowanej dawce po uzyskaniu bradykardii bezobjawowej lub częstości akcji serca wynoszącej 60 bpm lub więcej. Jeśli nie ustalono, który z jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii lub jeśli nie przerwano jednoczesnego stosowania leku powodującego bradykardię ani nie dostosowano jego dawki, należy wznowić podawanie produktu leczniczego Zykadia w dawce zmniejszonej o 150 mg, po uzyskaniu bradykardii bezobjawowej lub częstości akcji serca wynoszącej 60 bpm lub więcej.</p>
Bradykardia ^a (następstwa zagrażające życiu, wskazana pilna interwencja)	<p>Jeśli nie ustalono, który z jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych jest przyczyną bradykardii, należy na stałe przerwać stosowanie produktu leczniczego Zykadia. Jeśli zidentyfikowano i odstawiono jednocześnie stosowany produkt leczniczy wywołujący bradykardię lub jeśli jego dawka została dostosowana, należy wznowić leczenie produktem leczniczym Zykadia w dawce zmniejszonej o 150 mg po powrocie do bradykardii bezobjawowej lub do częstości akcji serca wynoszącej 60 bpm lub więcej, z częstym monitorowaniem stanu pacjentab.</p>
Utrzymująca się hiperglikemia powyżej 250 mg/dl pomimo optymalnego leczenia hipoglikemizującego	<p>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia aż do uzyskania odpowiedniej kontroli hiperglikemii, a następnie wznowić leczenie produktem leczniczym Zykadia w dawce zmniejszonej o 150 mg. Jeśli odpowiednie postępowanie medyczne nie skutkuje wystarczającą kontrolą glikemii, należy na stałe przerwać stosowanie produktu leczniczego Zykadia.</p>
Wzrost aktywności lipazy lub amylazy ≥ 3	<p>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia do czasu, aż aktywność lipazy lub amylazy powróci do stopnia <1, po czym wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 150 mg.</p>
<p>^a Częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę (bpm) ^b Przerwać na stałe w przypadku nawrotu.</p>	
<p>Silne inhibitory CYP3A</p> <p>Podczas leczenia produktem leczniczym Zykadia należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jeśli jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A jest nieuniknione, należy zmniejszyć dawkę o około jedną trzecią (dawka niepotwierdzona klinicznie), w zaostrzeniu do najbliższej wielokrotności dawki 150 mg. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani w celu zapewnienia bezpieczeństwa. Jeśli konieczne jest jednoczesne długotrwałe leczenie silnym inhibitorem CYP3A, a pacjent dobrze toleruje zmniejszoną dawkę leku, dawkę można ponownie zwiększyć uważnie monitorując bezpieczeństwo stosowania leku, aby uniknąć potencjalnego zbyt słabego efektu leczenia. Po zakończeniu podawania silnego inhibitora CYP3A należy wznowić leczenie w dawce stosowanej przed rozpoczęciem podawania silnego inhibi-</p>	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

tora CYP3A.

Substraty CYP3A

Gdy cerytynib jest podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) tych produktów leczniczych w celu zapoznania się z zaleceniami dotyczącymi ich jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4. Należy unikać jednoczesnego podawania cerytynibu z substratami metabolizowanymi głównie przez CYP3A lub substratami CYP3A, o których wiadomo, że mają wąski indeks terapeutyczny (np. alfuzosyną, amiodaronem, cyzaprydem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanylą, pimozydem, kwetiapiną, chinidyną, lowastatyną, symwastatyną, sildenafilem, midazolamem, triazolamem, takrolimusem, alfentanylem i syrolimusem); o ile to możliwe, należy zastosować alternatywne produkty lecznicze, które są mniej wrażliwe na zahamowanie CYP3A4. Jeśli takiej sytuacji nie można uniknąć, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym.

Szczególne populacje pacjentów*Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono specjalnego badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak, z dostępnych danych wynika, że wydalanie cerytynibu przez nerki jest znikome. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z uwagi na brak doświadczenia ze stosowaniem cerytynibu w tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że cerytynib jest wydalany głównie przez wątrobę. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; dawkę należy zmniejszyć o około jedną trzecią, w zaokrągleniu do najbliższej wielokrotności dawki 150 mg. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Z ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności cerytynibu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie wynika konieczność dostosowania dawki u tych osób. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów w wieku powyżej 85 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności cerytynibu u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zykadia jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować doustnie, raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. Ważne jest przyjmowanie produktu leczniczego Zykadia z pożywieniem, aby osiągnąć odpowiednią ekspozycję na lek. Pożywieniem może być lekki lub pełny posiłek. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich żuć ani kruszyć.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych przypadki hepatotoksyczności występowały u 1,1% pacjentów otrzymujących cerytynib. Wzrost aktywności AlAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 25% pacjentów. W większości przypadków wystarczającym działaniem było wstrzymanie podawania leku i (lub) zmniejszenie dawki. Niewiele zdarzeń wymagało przerwania leczenia. Należy monitorować stan pacjentów wykonując badania laboratoryjne wątroby (w tym oznaczenie AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej) przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszych trzech miesiącach leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz, należy wprowadzić częstsze monitorowanie aktywności aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny całkowitej, w zależności od wskazań klinicznych. Należy zachować szczególną ostrożność lecząc pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, u których należy dostosować dawkę. Ograniczone doświadczenie z leczeniem tych pacjentów wykazało pogorszenie choroby podstawowej (encefalopatia wątrobowa) u 2 z 10 pacjentów narażonych na pojedyncze dawki 750 mg cerytynibu podawane na czczo. Inne czynniki oprócz badanego leczenia mogły mieć wpływ na obserwowane zdarzenia encefalopatii wątrobowej, jednak nie można całkowicie wykluczyć związku między badanym leczeniem a wspomnianymi zdarzeniami. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Śródmiąższowa choroba płuc/Zapalenie płuc

W badaniach klinicznych obserwowano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadkiILD/zapalenia płuc u pacjentów leczonych cerytynibem. W większości tych ciężkich/zagrażających życiu przypadków przerwanie leczenia spowodowało poprawę lub ustąpienie objawów. Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów płucnych wskazujących naILD/zapalenie płuc. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczynyILD/zapalenia płuc, a u pacjentów z rozpoznaniem dowolnego stopniaILD/zapalenia płuc związanego z leczeniem, stosowanie produktu leczniczego Zykadia należy przerwać na stałe.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych cerytynibem obserwowano wydłużenie odstępu QTc, mogące powodować zwiększone ryzyko tachyarytmii komorowych (np. *torsade de pointes*) lub nagłego zgonu. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Zykadia u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i możliwe ryzyko związane ze stosowaniem cerytynibu u pacjentów ze współistniejącą bradykardią (częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę [bpm]), pacjentów z wydłużeniem QTc w wywiadzie lub skłonnością do wydłużenia QTc, pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne lub inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT oraz u pacjentów z istotną współistniejącą chorobą serca i (lub) zaburzeniami elektrolitów. Zaleca się okresowe monitorowanie stanu pacjenta badaniem EKG oraz okresową kontrolę stężenia elektrolitów (np. potasu) u tych pacjentów. W przypadku wystąpienia wymiotów, biegunki, odwodnienia lub zaburzeń czynności nerek, należy skorygować stężenie elektrolitów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms lub zmiany o >60 ms względem wartości początkowych i tachykardii typu *torsade de pointes* lub polimorficznej tachykardii komorowej bądź przedmiotowych lub podmiotowych objawów poważnej niemiarowości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zykadia na stałe. U pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms w co najmniej dwóch oddzielnych badaniach EKG należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia do czasu powrotu do wartości

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

początkowych lub do uzyskania QTc \leq 480 ms, a następnie wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 150 mg.

Bradykardia

U 21 z 925 (2,3%) pacjentów leczonych cerytynibem w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe przypadki bradykardii (częstość akcji serca poniżej 60 bpm). O ile to możliwe, należy unikać stosowania produktu leczniczego Zykadia jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wywołują bradykardię (np. lekami beta-adrenolitycznymi, niedihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego, klonidyną i digoksyną). Należy regularnie kontrolować częstość akcji serca i ciśnienie krwi. W przypadku objawów bradykardii niestanowiącej zagrożenia życia, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia do chwili uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca wyniesie 60 bpm lub więcej, należy dokonać oceny jednocześnie stosowanych produktów leczniczych i w razie konieczności dostosować dawkę produktu leczniczego Zykadia. W przypadku bradykardii stanowiącej zagrożenie życia, produkt leczniczy Zykadia należy na trwałe odstawić, jeśli nie ustalono, który z jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych mógł powodować bradykardię; jeśli, jednak, występowanie bradykardii ma związek z jednocześnie przyjmowanym produktem leczniczym, o którym wiadomo, że wywołuje bradykardię lub niedociśnienie, podawanie produktu leczniczego Zykadia należy wstrzymać do uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca będzie wynosiła 60 bpm lub więcej. Jeśli istnieje możliwość przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki jednocześnie stosowanego leku, leczenie produktem leczniczym Zykadia należy wznowić w dawce zmniejszonej o 150 mg po powrocie do bradykardii bezobjawowej lub gdy częstość akcji serca wróci do wartości co najmniej 60 bpm, monitorując często stan pacjenta.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Biegunka, nudności lub wymioty występowały u 74,2% z 89 pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w zalecanej dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem w badaniu nad ustaleniem optymalnej dawki i były to zazwyczaj zdarzenia w 1. stopniu nasilenia (49,4%). U jednego pacjenta (1,1%) wystąpiła biegunka w 3. stopniu nasilenia. U siedmiu pacjentów (7,9%) było konieczne przerwanie podawania leku badanego z powodu biegunki lub nudności. Częstość i intensywność działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego była większa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 750 mg na czczo (biegunka 76%, nudności 50%, wymioty 56%, 12% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3/4) w porównaniu do pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem (biegunka 56%, nudności 45%, wymioty 35%, 1,1% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3/4). U żadnego pacjenta nie było konieczne zmniejszenie dawki lub zakończenie podawania produktu leczniczego Zykadia z powodu biegunki, nudności lub wymiotów. Należy monitorować stan pacjentów i wdrożyć standardowe postępowanie, w tym podawanie leków przeciwbiegunkowych, przeciwwymiotnych lub uzupełnianie płynów, w zależności od wskazań klinicznych. W razie konieczności należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zykadia lub zmniejszyć jego dawkę. Jeśli podczas leczenia wystąpią wymioty, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale kontynuować leczenie przyjmując kolejną zaplanowaną dawkę produktu leczniczego.

Hiperglikemia

Przypadki hiperglikemii (wszystkich stopni) były zgłaszane u mniej niż 10% pacjentów leczonych cerytynibem w badaniach klinicznych; hiperglikemię stopnia 3.-4. zgłaszano u 5,4% pacjentów. Ryzyko wystąpienia hiperglikemii było większe u pacjentów z cukrzycą i (lub) u pacjentów stosujących jednocześnie steroidy. Należy kontrolować glikemię na czczo przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia, a następnie okresowo, według wskazań klinicznych. Należy rozpocząć lub zoptymalizować leczenie lekami hipoglikemizującymi według wskazań.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy</p> <p>U pacjentów leczonych cerytynibem w badaniach klinicznych wystąpił wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia wzrostu aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych. U pacjentów leczonych cerytynibem zgłaszano przypadki zapalenia trzustki.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Zykadia powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>

10.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Cerytynib jest refundowany w warunkach polskich w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (MZ 18/02/2020).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

10.7 Opis komparatora – brygatynib

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Alunbrig z dnia 11.06.2020 r. (*ChPL Alunbrig 2020*).

Tabela 41. Opis komparatora - brygatynib.

Opis komparatora	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Takeda Pharma A/S Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dania</p> <p>Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane EU/1/18/1264/001 60 tabletek w butelce EU/1/18/1264/002 120 tabletek w butelce EU/1/18/1264/011 28 tabletek w pudełku EU/1/18/1264/003 56 tabletek w pudełku EU/1/18/1264/004 112 tabletek w pudełku</p>
	<p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane EU/1/18/1264/005 7 tabletek w butelce EU/1/18/1264/006 30 tabletek w butelce EU/1/18/1264/007 7 tabletek w pudełku EU/1/18/1264/008 28 tabletek w pudełku</p>
	<p>Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane EU/1/18/1264/009 30 tabletek w butelce EU/1/18/1264/010 28 tabletek w pudełku</p>
	<p>Alunbrig opakowanie do rozpoczęcia leczenia</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
	EU/1/18/1264/012 7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabletek w pudełku
Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 Listopad 2018
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	11.06.2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Kod ATC	L01XE43
Dostępne preparaty	Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
	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 <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> . Brygatynib hamował proliferację <i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> żywotność komórek z ekspresją zmutowanych postaci EML4-ALK związanych z opornością na inhibitory ALK, w tym G1202R i L1196M.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakokinetyczne <i>Wchłanianie</i> W badaniu 101 po podaniu pacjentom pojedynczej dawki doustnej brygatynibu (30-240 mg) mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (T_{max}) wynosiła 1-4 godziny od podania dawki. Po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym ekspozycja ogólnoustrojowa była proporcjonalna do dawki w zakresie dawek 60-240 mg raz na dobę. Po podaniu wielokrotnym obserwowano niewielką kumulację leku (średnia geometryczna współczynnika kumulacji: od 1,9 do 2,4). Średnia geometryczna C_{max} brygatynibu w stanie stacjonarnym dla dawek 90 mg i 180 mg raz na dobę wynosiła, odpowiednio, 552 i 1452 ng/ml, a odpowiadająca jej wartość AUC_{0-T} wynosiła, odpowiednio, 8165 i 20 276 ng/ml x godzinę. Brygatynib jest substratem transportera białek P-gp i BCRP. U zdrowych ochotników, w porównaniu z brakiem posiłku przez noc, posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu zmniejszał C_{max} brygatynibu o 13% bez wpływu na wartość AUC. Brygatynib można przy-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

mować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Brygatynib w umiarkowanym stopniu (91%) wiązał się z białkami osocza ludzkiego, a wiązanie nie było zależne od stężenia. Stosunek stężenia brygatynibu we krwi do stężenia brygatynibu w osoczu wynosi 0,69. U pacjentów otrzymujących brygatynib w dawce 180 mg raz na dobę średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji (Vz/F) brygatynibu w stanie stacjonarym wynosiła 153 l, co wskazuje na umiarkowany rozkład w tkankach.

Metabolizm

W badaniach in vitro wykazano, że brygatynib jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2C8 i CYP3A4 oraz, w znacznie mniejszym stopniu, przez cytochrom CYP3A5. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 180 mg brygatynibu znakowanego [14C] zdrowym ochotnikom dwa główne szlaki przemiany metabolicznej obejmowały N-demetylację i sprzężanie z cysteiną. Łącznie w moczu i kale 48%, 27% i 9,1% dawki radioaktywnej było wydalane odpowiednio w postaci niezmienionego brygatynibu, N-demetylowanego brygatynibu (AP26123) i koniugatu cysteiny z brygatynibem. Brygatynib w niezmienionej postaci był głównym składnikiem radioaktywnym (92%) we krwi wraz z AP26123 (3,5%), głównym metabolitem obserwowanym również in vitro. U pacjentów, w stanie stacjonarym, wartość AUC AP26123 w osoczu stanowiła <10% ekspozycji na brygatynib. W testach kinazowych i komórkowych in vitro metabolit AP26123 hamował ALK około 3-krotnie słabiej niż brygatynib.

Eliminacja

U pacjentów otrzymujących brygatynib w dawce 180 mg raz na dobę średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) brygatynibu w stanie stacjonarym wynosiła 13 l/h, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosił 24 godziny. Brygatynib jest wydalany głównie z kałem. U sześciu zdrowych ochotników płci męskiej po podaniu doustnym pojedynczej dawki 180 mg brygatynibu znakowanego [14C] 65% podanej dawki zaobserwowano w kale, a 25% podanej dawki - w moczu. Brygatynib w niezmienionej postaci stanowił, odpowiednio, 41% i 86% całkowitej radioaktywności w kale i moczu, a pozostałą część stanowiły metabolity.

Szczególne grupy pacjentów*Zaburzenia czynności wątroby*

Farmakokinetykę brygatynibu scharakteryzowano u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby (N = 9) i pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha, N = 6), umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, N = 6) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, N = 6). Farmakokinetyka brygatynibu była podobna u zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby oraz u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha). Wartość AUC_{0-INF} frakcji niezwiązanej była o 37% większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) w porównaniu do zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka brygatynibu jest podobna u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora															
Wskaźnik	<p>zaburzeniami czynności nerek (eGFR \geq 30 ml/min) na podstawie wyników analiz farmakokinetyki populacyjnej. W badaniu farmakokinetycznym wartość AUC₀₋₂₄ frakcji niezwiązanej była większa o 94% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min, N = 6) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (eGFR \geq 90 ml/min, N = 8).</p> <p><i>Rasa i płeć</i></p> <p>Analizy farmakokinetyczne w populacji wykazały, że rasa i płeć nie mają wpływu na farmakokinetykę brygatynibu.</p> <p><i>Wiek, masa ciała i stężenia albumin</i></p> <p>Analizy farmakokinetyczne w populacji wykazały, że masa ciała, wiek i stężenie albumin nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę brygatynibu.</p> <p>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.</p> <p>Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK.</p>														
	<p>Dawkowanie</p> <p>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.</p> <p>Jeśli dawka zostanie pominięta lub wystąpią wymioty, nie należy podawać dodatkowej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć w planowanym czasie.</p> <p>Leczenie należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne u pacjenta.</p> <p><i>Dostosowanie dawkowania</i></p> <p>Przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u poszczególnych pacjentów.</p> <p>Zalecenia dostosowania dawkowania produktu leczniczego Alunbrig przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Dawka</th> <th colspan="3">Poziomy zmniejszenia dawki</th> </tr> <tr> <th>Pierwszy</th> <th>Drugi</th> <th>Trzeci</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>90 mg raz na dobę (pierwsze 7 dni)</td> <td>Zmniejszenie do 60 mg raz na dobę.</td> <td>Całkowite odstawienie produktu leczniczego.</td> <td>Nie dotyczy.</td> </tr> <tr> <td>180 mg raz na dobę</td> <td>Zmniejszenie do 120 mg raz na</td> <td>Zmniejszenie do 90 mg raz na</td> <td>Zmniejszenie do 60 mg raz na</td> </tr> </tbody> </table>	Dawka	Poziomy zmniejszenia dawki			Pierwszy	Drugi	Trzeci	90 mg raz na dobę (pierwsze 7 dni)	Zmniejszenie do 60 mg raz na dobę.	Całkowite odstawienie produktu leczniczego.	Nie dotyczy.	180 mg raz na dobę	Zmniejszenie do 120 mg raz na	Zmniejszenie do 90 mg raz na
Dawka	Poziomy zmniejszenia dawki														
	Pierwszy	Drugi	Trzeci												
90 mg raz na dobę (pierwsze 7 dni)	Zmniejszenie do 60 mg raz na dobę.	Całkowite odstawienie produktu leczniczego.	Nie dotyczy.												
180 mg raz na dobę	Zmniejszenie do 120 mg raz na	Zmniejszenie do 90 mg raz na	Zmniejszenie do 60 mg raz na												
Dawkowanie i sposób podawania															

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora		
	dobę.	dobę.
Alunbrig należy całkowicie odstawić, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować dawki 60 mg raz na dobę.		
Zalecenia dotyczące dostosowania dawki produktu leczniczego Alunbrig w związku z wystąpieniem działań niepożądanych podano w tabeli poniżej.		
AE	Nasilenie*	Dostosowanie dawki
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, z ang. <i>interstitial lung disease</i>) / zapalenie płuc	1. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jeśli objawy wystąpią w ciągu pierwszych 7 dni leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego, następnie wznowić podawanie takiej samej dawki bez zwiększania jej do dawki 180 mg raz na dobę. ▪ Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią po pierwszych 7 dniach leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego, następnie wznowić podawanie takiej samej dawki. ▪ Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
	2. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią w ciągu pierwszych 7 dni leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego, następnie wznowić podawanie produktu w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 bez zwiększania jej do dawki 180 mg raz na dobę. ▪ Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią po pierwszych 7 dniach leczenia, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu stanu zdrowia pacjenta do stanu początkowego. Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1. ▪ Jeśli ILD/zapalenie płuc wystąpią ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
	3. lub 4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia (ciśnienie skurczowe \geq 160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe \geq 100 mmHg, wskazane leczenie, stosowanie więcej niż jednego leku przeciwnadciśnieniowego lub bardziej intensywnego leczenia niż wcześniej wskazane)	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia tętniczego do \leq 1. stopnia (ciśnienie skurczowe $<$ 140 mmHg i ciśnienie rozkurczowe $<$ 90 mmHg), następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. Jeśli nadciśnienie tętnicze 3. stopnia wystąpi ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia do \leq 1. stopnia, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.
	Nadciśnienie tętnicze 4. stopnia (powikłania zagrażające życiu – wskazane pilne leczenie)	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu zmniejszenia nadciśnienia tętniczego do \leq 1. stopnia (ciśnienie skurczowe $<$ 140 mmHg i ciśnienie rozkurczowe $<$ 90 mmHg), a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą powyżej lub całkowicie go odstawić. Jeśli nadciśnienie tętnicze 4. stopnia wystąpi ponownie, produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Bradykardia (częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń/min)	Objawowa bradykardia	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca wynoszącej 60 uderzeń/min lub powyżej. Jeśli zidentyfikowano i odstawiono równocześnie podawany inny produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub zmieniono jego dawkę, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w takiej samej dawce po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej. Jeśli nie zidentyfikowano równocześnie podawanego innego produktu leczniczego o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub jeśli nie przerwano ani nie zmieniono dawki takiego równocześnie podawanego innego leku, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
	<p>Bradykardia z następstwami zagrażającymi życiu, wskazane pilne leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jeśli zidentyfikowano i odstawiono równocześnie podawany inny produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię, lub zmieniono jego dawkę, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 po nastąpieniu powrotu do bezobjawowej bradykardii lub spoczynkowej częstości pracy serca do 60 uderzeń/min lub powyżej, z częstością obserwacji zgodną ze wskazaniami klinicznymi. ▪ Jeśli nie zidentyfikowano równocześnie podawanego innego produktu leczniczego o znanym działaniu powodującym bradykardię, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy całkowicie przerwać. ▪ W przypadku nawrotu produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)	<p>Zwiększenie aktywności CPK 3. stopnia ($> 5,0 \times \text{GGN}$)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 2,5 \times \text{GGN}$) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. ▪ Jeśli zwiększenie aktywności CPK 3. stopnia wystąpi ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 2,5 \times \text{GGN}$) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą powyżej
	<p>Zwiększenie aktywności CPK 4. stopnia ($> 10,0 \times \text{GGN}$)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności CPK do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 2,5 \times \text{GGN}$) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą powyżej.
Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy	<p>Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 3. stopnia ($> 2,0 \times \text{GGN}$)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. ▪ Jeśli zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 3. stopnia wystąpi ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu poprawy aktywności do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$) lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą powyżej.
	<p>Zwiększenie aktywności lipazy lub amylazy 4. stopnia ($> 5,0 \times \text{GGN}$)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu aktywności lipazy lub amylazy do $\leq 1.$ stopnia ($\leq 1,5 \times \text{GGN}$), a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą powyżej.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora		
Hepato-toksyczność	Zwiększenie aktywności do ≥ 3 . stopnia ($> 5,0 \times$ GGN) aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) ze stężeniem bilirubiny wynoszącym $\leq 2 \times$ GGN	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu poprawy do stanu początkowego lub do aktywności enzymów wątrobowych mniejszej lub równej $3 \times$ GGN, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą powyżej.
	Zwiększenie aktywności ≥ 2 . stopnia ($> 3 \times$ GGN) AlAT lub AspAT z jednoczesnym zwiększeniem stężenia całkowitej bilirubiny $> 2 \times$ GGN przy braku cholestazy lub hemolizy	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Hiperglikemia	W przypadku 3. stopnia (ponad 250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) lub większej	<ul style="list-style-type: none"> Jeśli nie można osiągnąć dostatecznej kontroli glikemii za pomocą optymalnego leczenia farmakologicznego, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu osiągnięcia dostatecznej kontroli glikemii. Po uzyskaniu poprawy podawanie produktu leczniczego Alunbrig można wznowić w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić.
Zaburzenia widzenia	2. lub 3. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do 1. stopnia lub do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą powyżej.
	4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Alunbrig należy całkowicie odstawić.
Inne działania niepożądane	3. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w takiej samej dawce. Jeśli zaburzenia widzenia 3. stopnia wystąpią ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą powyżej lub całkowicie go odstawić.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
4. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą powyżej. ▪ Jeśli zaburzenia widzenia 4. stopnia wystąpią ponownie, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu powrotu do stanu początkowego, a następnie wznowić podawanie w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 lub całkowicie go odstawić. <p>*Stopień według Standardowych Kryteriów Terminologicznych Działań Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). wersja 4.0 (NCI CTCAE v. 4).</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Alunbrig u pacjentów w wieku 65 lat i starszych sugerują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania u pacjentów w wieku powyżej 85 lat.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Alunbrig. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 60 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, a następnie podawanie dawki 120 mg raz na dobę.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) ≥ 30 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 60 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, a następnie podawanie dawki 90 mg raz na dobę. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy objąć ścisłą obserwacją w celu wykrycia nowych lub nasilenia się dotychczasowych objawów ze strony układu oddechowego, które mogą wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc (ILD)/zapalenie płuc (np. duszność, kaszel itp.), w szczególności w pierwszym tygodniu leczenia.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Alunbrig u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podania</p> <p>Alunbrig jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości i popijać wodą. Alunbrig można przyjmować niezależnie od posiłków. Grejpfruty lub sok grejpfrutowy mogą zwiększać stężenia brygatynibu w osoczu i dlatego należy unikać ich spożywania</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Działania niepożądane dotyczące płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig mogą wystąpić ciężkie, zagrażające życiu i prowadzące do zgonu działania niepożądane dotyczące płuc, w tym przebiegające z objawami typowymi dla ILD/zapalenia płuc. Większość działań niepożądanych dotyczących płuc obserwowano w pierwszych 7 dniach leczenia. Działania niepożądane dotyczące płuc 1-2 stopnia ustępowały po przerwaniu leczenia lub po dostosowaniu dawki. Zwiększony odsetek takich działań niepożądanych dotyczących płuc wiązał się albo z zaawansowanym wiekiem pacjenta, albo z krótszą przerwą (mniej niż 7 dni) pomiędzy przyjęciem ostatniej dawki kryzotynibu a przyjęciem pierwszej dawki produktu leczniczego Alunbrig. Te czynniki należy uwzględnić podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Pacjenci z ILD lub zapaleniem płuc wywołanym przez leki w wywiadzie byli wyłączeni z udziału w zasadniczym badaniu klinicznym. U niektórych pacjentów zapalenie płuc występowało w późniejszym czasie podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nowych lub nasilenia się dotychczasowych objawów ze strony układu oddechowego (np. duszność, kaszel itp.), w szczególności w pierwszym tygodniu leczenia. Objawy zapalenia płuc u każdego pacjenta z nasileniem objawów ze strony układu oddechowego należy niezwłocznie zbadać. Jeśli podejrzewa się zapalenie płuc, należy wstrzymać podawanie dawek produktu leczniczego Alunbrig i ocenić pacjenta w zakresie innych przyczyn objawów (np. zator tętnicy płucnej, progresja nowotworu i zakaźne zapalenie płuc). Dawkę należy odpowiednio dostosować.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało nadciśnienie tętnicze. W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi. Nadciśnienie tętnicze należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi kontrolowania ciśnienia krwi. Częstość pracy serca należy kontrolować częściej u pacjentów, którzy jednocześnie muszą przyjmować produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię. W przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego (≥ 3 . stopnia), należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig do czasu powrotu nadciśnienia tętniczego do 1. stopnia lub do stanu początkowego. Dawkę należy odpowiednio dostosować.

Bradykardia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowała bradykardia. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Alunbrig w skojarzeniu z innymi lekami o znanym działaniu powodującym bradykardię. Należy regularnie monitorować częstość pracy serca i ciśnienie tętnicze krwi. Jeśli pojawi się bradykardia objawowa, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig i ocenić jednoczesne podawanie produktów leczniczych o znanym działaniu powodującym bradykardię. Po uzyskaniu powrotu dawkę należy odpowiednio dostosować. W przypadku bradykardii zagrażającej życiu, jeśli nie stwierdzono, że przyczyną jest inny, jednocześnie podawany lek, lub w przypadku nawrotu bradykardii należy przerwać leczenie produktem leczniczym Alunbrig.

Zaburzenia widzenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowały działania niepożądane w postaci zaburzeń widzenia. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów dotyczących wzroku. W przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia się ciężkich objawów dotyczących wzroku należy rozważyć badanie okulistyczne i zmniejszenie dawki leku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora

Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności CPK. Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszelkich nieoczekiwanych bólów mięśni, tklivości lub osłabienia. Podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność CPK. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności CPK, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego.

Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności amylazy i lipazy. W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność lipazy i amylazy. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej) i stężenia bilirubiny. Czynność wątroby, w tym aktywność AspAT, ALAT i stężenie bilirubiny całkowitej, należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Następnie należy regularnie prowadzić monitorowanie. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego.

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. Stężenie glukozy w surowicy na czczo należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie okresowo je kontrolować. W razie konieczności należy rozpocząć podawanie lub dostosować dawkę leków hipoglikemizujących. Jeśli za pomocą optymalnego leczenia farmakologicznego nie można osiągnąć odpowiedniej kontroli hiperglikemii, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu osiągnięcia odpowiedniej kontroli glikemii. Po uzyskaniu poprawy podawanie produktu leczniczego Alunbrig można wznowić w mniejszej dawce zgodnie z Tabelą powyżej lub całkowicie go odstawić.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z silnymi inhibitorami CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, dawkę produktu leczniczego Alunbrig należy zmniejszyć ze 180 mg do 90 mg lub z 90 mg do 60 mg. Po odstawieniu silnego inhibitora CYP3A należy wznowić podawanie produktu leczniczego Alunbrig w dawce, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora CYP3A. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z lekami silnie lub umiarkowanie indukującymi CYP3A.

Płodność

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tego produktu. Mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Opis komparatora	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alunbrig</p> <p>Laktoza Alunbrig zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu lekami przeciwnowotworowymi.</p>

10.7.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Produkt leczniczy Alunbrig (brygatynib) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych (MZ 18/02/2020).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

10.8 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca

Tabela 42. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca wg załącznika B6. Leki dostępne w ramach programu lekowego (MZ 18/02/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 20 mg	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny	0
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 30 mg	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny	0
Afatinib	Giotrif, tabl. powł., 40 mg	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych - afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny	0
Alectinibum	Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	1190.0, Alectinib	22826,62	23967,95	23967,95	B.6.	bezpłatny	0
Atezolizumabum	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg/20 ml	1183.0, Atezolizumab	20714,27	21749,98	21749,98	B.6.	bezpłatny	0
Ceritinibum	Zykadia, kaps. twarde, 150 mg	1197.0, Cerytynib	21089,56	22144,04	22144,04	B.6.	bezpłatny	0
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	1151.0, Kryzotynib	24457,10	25679,96	20543,97	B.6.	bezpłatny	0
Crizotinibum	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	1151.0, Kryzotynib	24457,10	25679,96	25679,96	B.6.	bezpłatny	0
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 100 mg	1085.0, Erlotinib	6588,00	6917,40	6917,40	B.6.	bezpłatny	0
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 150 mg	1085.0, Erlotinib	8208,00	8618,40	8618,40	B.6.	bezpłatny	0
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 25 mg	1085.0, Erlotinib	1965,60	2063,88	2063,88	B.6.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Gefitynibum	Gefitinib Accord, tabl. powl., 250 mg	1087.0, Gefitynibum	1350,00	1417,50	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Alvogen, tabl. powl., 250 mg	1087.0, Gefitynibum	1296,00	1360,80	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Genoptim, tabl. powl., 250 mg	1087.0, Gefitynibum	1350,00	1417,50	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Glenmark, tabl. powl., 250 mg	1087.0, Gefitynibum	1296,00	1360,80	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Krka, tabl. powl., 250 mg	1087.0, Gefitynibum	1296,00	1360,80	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Mylan, tabl. powl., 250 mg	1087.0, Gefitynibum	1350,00	1417,50	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Gefitinib Sandoz, tabl. powl., 250 mg	1087.0, Gefitynibum	1080,00	1134,00	1134,00	B.6.	bezpłatny	0
Gefitynibum	Iressa, tabl. powl., 250 mg	1087.0, Gefitynibum	6561,00	6889,05	1360,80	B.6.	bezpłatny	0
Nintedanibum	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	1178.0, Nintedanib - 2	12528,00	13154,40	13154,40	B.6.	bezpłatny	0
Nintedanibum	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	1178.0, Nintedanib - 2	6264,00	6577,20	6577,20	B.6.	bezpłatny	0
Nintedanibum	Vargatef, kapsułki miękkie, 150 mg	1178.0, Nintedanib - 2	9396,00	9865,80	9865,80	B.6.	bezpłatny	0
Osimertinibum	Tagrisso, tabletki powlekane, 40 mg	1169.0, Ozymertynib	24840,00	26082,00	13041,00	B.6.	bezpłatny	0
Osimertinibum	Tagrisso, tabletki powlekane, 80 mg	1169.0, Ozymertynib	24840,00	26082,00	26082,00	B.6.	bezpłatny	0
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1143.0, Pembrolizumab	16094,79	16899,53	16899,53	<1>B.6.; <2>B.59.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 43. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca wg załącznika C - leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (MZ 18/02/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	15,21	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	182,57	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	15,21	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	45,64	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	136,93	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	182,57	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	15,21	C.6.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	1013.0, Docetaxelum	432,00	453,60	453,60	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1013.0, Docetaxelum	54,00	56,70	56,70	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	216,00	226,80	226,80	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1013.0, Docetaxelum	32,40	34,02	34,02	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1013.0, Docetaxelum	129,60	136,08	136,08	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	1013.0, Docetaxelum	259,20	272,16	272,16	C.19.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	15,66	16,44	16,44	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	328,32	344,74	344,74	C.23.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	82,08	86,18	86,18	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	16,42	17,24	17,24	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1015.0, Epirubicinum	32,83	34,47	34,47	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	128,50	134,93	134,93	C.23.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	81,00	85,05	85,05	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1020.0, Gemcitabinum	118,80	124,74	124,74	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1020.0, Gemcitabinum	17,82	18,71	18,71	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	162,00	170,10	170,10	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	102,60	107,73	107,73	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	27,00	28,35	28,35	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	205,20	215,46	215,46	C.28.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	1061,62	1114,70	1114,70	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	161,59	169,67	169,67	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	419,75	440,74	440,74	C.35.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
cum									
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	138,24	145,15	145,15	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	20,43	21,45	21,45	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,06	47,06	C.35.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automa-	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	4447,02	4669,37	4669,37	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
		tycznym systemem zabezpieczającym + igła							
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	2676,67	2810,50	2810,50	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	3557,83	3735,72	3735,72	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	378,00	396,90	297,68	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	283,50	297,68	297,68	C.41.	bezpłatny	0
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	1029.0, Mitomycinum	106,92	112,27	112,27	C.42.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	43,20	45,36	45,36	C.45.a.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	32,40	34,02	34,02	C.45.a.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	1026.0, analogi somatostatyny	2160,00	2268,00	2268,00	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskaźników objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	1026.0, analogi somatostatyny	2678,40	2812,32	2812,32	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	1026.0, analogi somatostatyny	4017,60	4218,48	4218,48	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	51,30	53,87	53,87	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	26,46	27,78	27,78	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	108,00	113,40	113,40	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	32,40	34,02	34,02	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	324,00	340,20	340,20	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	1032.0, Paclitaxelum	48,60	51,03	51,03	C.47.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1032.0, Paclitaxelum	14,58	15,31	15,31	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1032.0, Paclitaxelum	145,80	153,09	153,09	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1032.0, Paclitaxelum	259,20	272,16	272,16	C.47.	bezpłatny	0
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1032.0, Paclitaxelum	72,90	76,55	76,55	C.47.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	1034.0, Pemetreksed	129,60	136,08	136,08	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	1034.0, Pemetreksed	648,00	680,40	680,40	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	1034.0, Pemetreksed	302,40	317,52	136,08	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	1034.0, Pemetreksed	2376,00	2494,80	1360,80	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	1034.0, Pemetreksed	1512,00	1587,60	680,40	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	1034.0, Pemetreksed	378,00	396,90	136,08	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	1034.0, Pemetreksed	1944,00	2041,20	680,40	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	1034.0, Pemetreksed	432,00	453,60	136,08	C.49.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Pemetreksedum	Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	1034.0, Pemetreksed	2160,00	2268,00	680,40	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	1034.0, Pemetreksed	280,80	294,84	136,08	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	1034.0, Pemetreksed	2808,00	2948,40	1360,80	C.49.	bezpłatny	0
Pemetreksedum	Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1034.0, Pemetreksed	1890,00	1984,50	680,40	C.49.	bezpłatny	0
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	1038.2, Topotecanum p.o.	386,10	405,41	405,41	C.57.1.	bezpłatny	0
Topotecanum	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	1038.2, Topotecanum p.o.	1458,00	1530,90	1530,90	C.57.1.	bezpłatny	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1038.1, Topotecanum inj.	70,20	73,71	73,71	C.57.2.	bezpłatny	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1038.1, Topotecanum inj.	140,40	147,42	147,42	C.57.2.	bezpłatny	0
Topotecanum	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1038.1, Topotecanum inj.	280,80	294,84	294,84	C.57.2.	bezpłatny	0
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	1038.1, Topotecanum inj.	70,20	73,71	73,71	C.57.2.	bezpłatny	0
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	1038.1, Topotecanum inj.	280,80	294,84	294,84	C.57.2.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	529,20	555,66	226,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2646,00	2778,30	1134,00	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	136,08	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	204,12	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	540,00	567,00	226,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1285,20	1349,46	1134,00	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	32,40	34,02	22,68	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	162,00	170,10	113,40	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	21,60	22,68	22,68	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	108,00	113,40	113,40	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	129,60	136,08	136,08	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	194,40	204,12	204,12	C.63.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	1042.2, Vinorelbinum p.o.	518,40	544,32	544,32	C.63.	bezpłatny	0

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

10.9 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 44. Aktualnie obowiązujący program lekowy „B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (MZ 18/02/2020).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu lub afatynibu (mutacja w genie EGFR) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu (mutacja w genie EGFR)</p> <p>1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified – NOS); <p>1.2. obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor – EGFR) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>1.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</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 (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5. 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;</p> <p>1.6. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>1.7. sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>1.8. nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie – niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p>	<p>1. Dawkowanie leków 1. w programie.</p> <p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów EGFR oraz ALK lub ROS1) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD1 lub PDL1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych (w pierwszej kolejności należy wykonać badanie w kierunku mutacji w genie EGFR, co uzasadniając wytyczne postępowania diagnostycznego); morfologia krwi z rozmazem; oznaczenia stężenia kreatyniny; oznaczenie stężenia bilirubiny; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1; test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym; elektrokardiografia (EKG); badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej. <p>2. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem; oznaczenia stężenia kreatyniny; oznaczenia stężenia bilirubiny; oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1; EKG; oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>1.11. czynności wątroby umożliwiającą leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>1.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania erlotynibu lub gefitynibu lub afatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>1.14. wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania – dotyczy jedynie stosowania afatynibu lub erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia;</p> <p>1.15. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów) - dotyczy stosowania erlotynibu lub gefitynibu w drugiej linii leczenia;</p> <p>1.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) – ozymertynib (mutacja T790M w genie EGFR)</p> <p>2.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</p> <p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, lub</p> <p>c) raka niedrobnokomórkowego NOS;</p> <p>2.2. progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie EGFR;</p> <p>2.3. obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>2.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpo-</p>		<p>alektynibu.</p> <p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych z wyjątkiem badań czynnościowych tarczycy, które powinny być wykonywane co 8 tygodni. W przypadku pembrolizumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 6-12 tygodniowych. W przypadku atezolizumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 3-6 tygodniowych.</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania - 14 dni).</p> <p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetaksemem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.</p> <p>W przypadku alektynibu oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej powinno być wykonywane co 2 tygodnie w ciągu pierwszego miesiąca a następnie w razie wskazań klinicznych.</p> <p>3. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia</p> <p>a) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>b) 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>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania - 14 dni).</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO			
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
<p>wiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>2.5. 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;</p> <p>2.6. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>2.7. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>2.8. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmięszowa choro- roba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca);</p> <p>2.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>2.10. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>2.11. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>2.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>2.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>2.14. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>2.15. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>3. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pacjentów z rearanżacją w genie ALK przy wykorzystaniu substancji czynnej:</p> <p>a) kryzotyrib (rearanżacja genów ALK lub ROS1) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w drugiej lub trzeciej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaa-</p>		<p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetaksemel i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 9. pkt. 9.1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>a) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</p> <p>b) 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>c) 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>d) w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 9. pkt. 9.1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>wansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu),</p> <p>b) alektynib (rearanżacja genów ALK) albo certynib (rearanżacja genów ALK) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK.</p> <p>3.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka (w przypadku alektynibu dodatkowo dopuszcza się rozpoznanie raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS);</p> <p>3.2. Obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in situ hybridisation - FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu lub obecność rearanżacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (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;</p> <p>3.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</p> <p>3.4. 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>3.5. 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 (w przypadku alektynibu nieobecność objawowych 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);</p> <p>3.6. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym</p>			

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>3.7. Wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>3.8. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>3.9. 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>3.10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>3.11. Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>3.12. Czynność wątroby umożliwiającą leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>3.13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu lub alektynibu lub certynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>3.14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>4. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) – pembrolizumab (ekspresja PDL1 \geq 50%)</p> <p>4.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy);</p> <p>4.2. obecność ekspresji PDL1 w 50% lub większym odsetku komórek nowotworowych potwierdzona z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263;</p> <p>4.3. wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>4.4. zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;</p> <p>4.5. 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>4.6. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>4.7. wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>4.8. sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>4.9. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</p> <p>4.10. nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>4.11. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>4.12. czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>4.13. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>4.14. nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>4.15. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>4.16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p>		
<p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>5. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem niwolumabu w raku płaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1)</p> <p>5.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym w przypadku kwalifikowania do leczenia niwolumabem oraz płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym w przypadku kwalifikowania do leczenia atezolizumabem;</p> <p>5.2. wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO			
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
5.3.	zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);		
5.4.	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;		
5.5.	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;		
5.6.	wiek powyżej 18. roku życia;		
5.7.	sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;		
5.8.	wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;		
5.9.	nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;		
5.10.	czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;		
5.11.	czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);		
5.12.	czynność wątroby umożliwiającą leczenie: <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; 		
5.13.	nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;		
5.14.	wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;		
5.15.	ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);		
5.16.	wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.		
Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.			
6. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub mo-			

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
noterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem nintedanibu		
<ol style="list-style-type: none"> 6.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczołakoraka; 6.2. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); 6.3. 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; 6.4. 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; 6.5. wiek powyżej 18. roku życia; 6.6. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 6.7. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; leczenia (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego); 6.8. wykluczenie współwystępowania w przeszłości choroby zakrzepowo-zatorowej; 6.9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 6.10. czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy); 6.11. czynność wątroby umożliwiającą leczenie: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; 6.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu; 6.13. wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych; 6.14. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów); 6.15. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym. 		
Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.		

7. Określenie czasu leczenia w programie

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>7.1. Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1 (kryzotynib, alektynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) z zasadami terapii określonymi w punktach 7.1.1., 7.1.2., 7.1.3. oraz b) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 8. <p>7.1.1. Stosowanie leków anti-EGFR (w ramach pierwszej lub drugiej linii leczenia) lub anti-ROS1 lub anti-ALK (w ramach pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia) lub inhibitorów angiogenezy jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>7.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; b) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni) lub w przypadku stosowania nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania - 14 dni); <p>7.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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); 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>7.2. Inhibitory PD1 (pembrolizumab, niwolumab) lub PDL1 (atezolizumab) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) z zasadami terapii określonymi w punktach 7.2.1., 7.2.2., 7.2.3. oraz b) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 8. <p>7.2.1. Stosowanie pembrolizumabu (I linia leczenia), niwolumabu (II linia leczenia) lub atezolizumabu (II linia leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Podczas stosowania w/w leków możliwe</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym; b) biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym; c) aktywności transaminaz większej niż 3-krotna i mniejszej niż 5-krotna wartość górnej granicy normy lub stężenia bilirubiny całkowitej większej niż 1,5-krotna i mniejszej niż 3-krotna wartość górnej granicy normy; d) stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 6-krotna wartość górnej granicy normy lub zwiększenia powyżej 1,5-krotności wartości stwierdzonej przed leczeniem; e) innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym. <p>7.2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatково badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; b) w czasie leczenia – co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni). <p>7.2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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); 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>8. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>8.1. wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%, lub b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych kryzotynibem albo alektynibem albo cerytynibem, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia kryzotynibem lub alektynibem lub cerytynibem); <p>8.2. pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>8.3. 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>8.4. 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>8.5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>8.6. wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 7.2.1. podczas stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;</p> <p>8.7. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>8.8. przerwanie stosowania inhibitorów EGFR i ALK oraz ROS1 dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>8.9. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>8.10. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p>		
<p>9. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</p> <p>9.1. Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>9.2. Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 9.1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>9.3. Pacjenci, o których mowa w pkt. 9.1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.</p> <p>9.4. Pacjenci, o których mowa w pkt. 9.1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU	
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

10.11 Wkład autorów w opracowanie analizy

Autor	Udział w opracowaniu analizy
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (<i>ICD-10 2016</i>) oraz ICD-11 (<i>ICD-11 2018</i>).....	16
Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (<i>Jassem 2018, Travis 2015</i>).....	17
Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (<i>Krzakowski 2019</i>).....	18
Tabela 4. Objawy raka płuca (<i>Krzakowski 2019, Jassem 2018</i>).....	20
Tabela 5. Objawy uwzględniane w diagnostyce przedmiotowej raka płuca (<i>Krzakowski 2019</i>).....	23
Tabela 6. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (<i>Jassem 2018</i>).....	23
Tabela 7. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2017 r. (<i>ESMO2019</i>).....	27
Tabela 8. Stopnie zaawansowania raka płuca (<i>ESMO 2019a</i>).....	29
Tabela 9. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C34 w Polsce w latach 2010-2016 (<i>KRN 2019</i>).....	30
Tabela 10. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C.34 na podstawie danych NFZ przekazanych do AOTMiT (<i>AWA Alecensa 2018, AWA Tecentriq 2018, NFZ 2019</i>).....	31
Tabela 11. Liczebność populacji chorych na NDRP ALK+ w Polsce na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez AOTMiT (<i>AWA Zykadia 2018, AWA Alecensa 2018, AWA Alunbrig 2019</i>).....	32
Tabela 12. Częstość występowania mutacji warunkujących oporność na leczenie ALK TKI (<i>Ganoir 2016</i>).....	34
Tabela 13. Stężenia hamujące (IC ₅₀) fosforylację dla ALK TKI oceniane w wybranych liniach komórkowych z mutacjami genu <i>ALK</i> (<i>Ganoir 2016</i>).....	35
Tabela 14. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 (<i>ZUS 2019</i>).....	35
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (<i>ZUS 2019</i>).....	36
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuca (<i>ZUS 2019</i>).....	37
Tabela 17. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C34 (<i>ZUS 2019</i>).....	38
Tabela 18. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (<i>NFZ 2019</i>).....	39
Tabela 19. Zakres wskazań rejestracyjnych leków ukierunkowanych molekularnie (celowanych) i immunoterapii stosowanej w leczeniu NDRP.....	45
Tabela 20. Schematy CTH rekomendowane w I linii leczenia NSCLC (<i>CCO 2016</i>).....	76
Tabela 21. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych, dotyczących postępowania u chorych z rearanżacją genu <i>ALK</i>	81
Tabela 22. Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib).....	90
Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Lorviqua.....	108
Tabela 24. Zakres wskazań rejestracyjnych i refundacyjnych dla leków anty-ALK.....	118
Tabela 25. Kryteria PICOS.....	126

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Tabela 26. Jakość dowodów naukowych i kryteria rekomendacji uwzględnione w polskich wytycznych praktyki klinicznej (<i>Krzakowski 2019</i>).	131
Tabela 27. Klasyfikacja siły zaleceń w wytycznych NCCN (<i>NCCN 6.2020</i>).	131
Tabela 28. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji wg zaleceń SEOM (<i>SEOM 2019, Khan 2010</i>).	132
Tabela 29. Jakość dowodów naukowych uwzględnione w wytycznych praktyki klinicznej <i>Japanese Lung Cancer Society (JLCS 2019)</i>	132
Tabela 30. Kategorie rekomendacji uwzględnione w wytycznych praktyki klinicznej <i>Japanese Lung Cancer Society (JLCS 2019)</i>	133
Tabela 31. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych i kategorii rekomendacji wg zaleceń ESMO (<i>ESMO 2019</i>).	133
Tabela 32. Klasyfikacja jakości dowodów naukowych wg ASCO (<i>ASCO 2017</i>).	134
Tabela 33. Klasyfikacja siły rekomendacji wg ASCO (<i>ASCO 2017</i>).	134
Tabela 34. Klasyfikacja jakości dowodów wg ASCO (<i>ASCO 2017</i>).	135
Tabela 35. System klasyfikacji rekomendacji SIGN (<i>SIGN 2014</i>).	135
Tabela 36. Opis komparatora - schematy chemioterapii z cisplatyną.	137
Tabela 37. Opis komparatora - schematy chemioterapii z pemetreksedem.	141
Tabela 38. Opis komparatora - schematy chemioterapii z docetakselem.	148
Tabela 39. Opis komparatora - alektynib.	155
Tabela 40. Opis komparatora - certynib.	161
Tabela 41. Opis komparatora - brygatynib.	171
Tabela 42. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca wg załącznika B6. Leki dostępne w ramach programu lekowego (<i>MZ 18/02/2020</i>).	183
Tabela 43. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka płuca wg załącznika C - leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (<i>MZ 18/02/2020</i>).	185
Tabela 44. Aktualnie obowiązujący program lekowy „B6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (<i>MZ 18/02/2020</i>).	198
Tabela 45. Wnioskowany program lekowy.	209

Spis Wykresów

Wykres 1. Zasady postępowania diagnostycznego w raku płuca (<i>Krzakowski 2019</i>).	22
Wykres 2. Wytyczne postępowania w przypadku wykrycia w badaniu TK litego guzka płuca o średnicy 8–30 mm (<i>Krzakowski 2019</i>).	25

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji

Wykres 3. Uproszczony schemat leczenia pierwotnego raka płuca (Krzakowski 2019).....	42
Wykres 4. Zasady leczenia pierwotnego chorych na NDRP (Krzakowski 2019).....	51
Wykres 5. Schemat oszacowania liczebności populacji docelowej.	88
Wykres 6. Możliwe ścieżki terapii w II i III linii leczenia zaawansowanego raka płuca (NDRP, ALK+).....	122

Piśmiennictwo

- AOTMiT
122/2018** Zlecenie MZ nr. 122/2018. Nazwa produktu leczniczego/świadczenia: Zykadia, ceritinibum, kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps. EAN: 5909991220075 w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" (uwzględniającego wspólne zapisy dla I i II linii leczenia). Wskazanie: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34).
- AOTMiT
132/2019** Zlecenie MZ nr. 132/2019. Nazwa produktu leczniczego/świadczenia: Alunbrig, brigatinib, tabletki powlekane, 90 mg, 28, tabletki EAN: 07046260649637; Alunbrig, brigatinib, tabletki powlekane, 180 mg, 28, tabletki EAN: 07046261705349, Alunbrig, brigatinib, tabletki powlekane, 90 mg, 7, tabletki EAN: 07046261113250, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”
- AOTMiT
148/2018** Zlecenie MZ nr. 148/2018. Nazwa produktu leczniczego/świadczenia: Alecensa, alectinibum, kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., EAN 5902768001143, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). Wskazanie: niedrobnokomórkowy raka płuca (ICD-10: C34).
- AOTMiT
149/2018** Zlecenie MZ nr. 149/2018. Nazwa produktu leczniczego/świadczenia: Alecensa, alectinibum, kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., EAN 5902768001143, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) - I linia leczenia. Wskazanie: niedrobnokomórkowy raka płuca (ICD-10: C34).
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- AOTMiT 50/2020** Zlecenie MZ nr 50/2020. Alunbrig, brigatinibum, tabletki powlekane 90 mg; 180 mg, 28, tabl. (7 tabl. 90 mg 21 tabl. 180 mg) EAN: 07038319119987; Alunbrig, brigatinibum, tabletki powlekane, 30 mg, 28, tabl. EAN: 07038319119970
- AOTMiT AWA
35/2019** Wniosek o refundację leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.35.2019. Data ukończenia: 23 sierpnia 2019 roku
- AOTMiT OP
29/2019** Opinia nr 29/2019 z dnia 12 kwietnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- AOTMiT ORP
87/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 87/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: gruczolak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

AOTMiT RP 111/2018	Rekomendacja nr 111/2018 z dnia 16 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Zykadia (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.
AOTMiT RP 112/2108	Rekomendacja nr 112/2018 z dnia 16 listopada 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Zykadia (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.
AOTMiT RP 75/2019	Rekomendacja nr 75/2019 z dnia 3 września 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.
AOTMiT RP 95/2018	Rekomendacja nr 95/2018 z dnia 12 października Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
AOTMiT RP 96/2018	Rekomendacja nr 94/2018 z dnia 12 października Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
AOTMiT SRP 113/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (I linia).
AOTMiT SRP 114/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (II i III linia leczenia)”.
AOTMiT SRP 77/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2019 z dnia 2 września 2019 roku w sprawie oceny leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
AOTMiT SRP 95/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2018 z dnia 8 października 2018 roku w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” – III linia.
AOTMiT SRP 96/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2018 z dnia 8 października 2018 roku w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” – I linia.
ASCO 2017	Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leighl NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, Biermann WA, Masters G. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. <i>J Clin Oncol.</i> 2017;35(30):3484-3515. Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
AWA Alecensa 2018	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Nr: OT.4331.28.2018. Data ukończenia: 27 września 2018 r.
AWA Alunbrig 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza Weryfikacyjna Alunbrig – brygatynib. Dostęp on-line pod adresem: http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6129-132-2019-zlc Data ostatniego dostępu: 08.04.2020 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

AWA Tecentriq 2018	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazanym: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Nr: OT.4331.3.2018. Data ukończenia: 8 marca 2018 r.
AWA Zykadia 2018	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (I linia leczenia). Nr: OT.4331.19.2018. Data ukończenia: 31 października 2018 r.
AWA Zykadia 2018a	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” (II i III linia leczenia). Nr: OT.4331.18.2018. Data ukończenia: 02.11.2018 r.
AWMSG 2019	All Wales Medicines Consortium. Lorviqua (Lorlatinib). Dostęp on-line pod adresem: http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3664 Data ostatniego dostępu: 23.06.2020 r.
BIA Alecensa 2018a	HTA Consulting. Alektynib (Alecensa®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2018.
BIA Alunbrig 2019	HealthQuest. Brygatynib (Alunbrig®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2019.
BIA Lorviqua 2019	Kaczor M et al. Lorviqua® (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy ALK. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c. Kraków 2019.
BIA Lorviqua 2020	Kaczor M et al. Analiza wpływu na budżet. Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji. Wersja 1.0. Aestimo s.c.. Kraków 2020.
CADTH 2019	Canadian Agency for Drugs and Technology. pCODR Expert Review Committee (pERC). Initial Recommendation for Lorlatinib (Lorbrena) for Non Small Cell Lung Cancer. Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technology. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation for Lorlatinib (Lorbrena) for Non -Small Cell Lung Cancer. Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
CCO 2016	Ellis PM, Vella ET, Ung YC, The Lung Cancer Disease Site Group. Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Version: 3 ID: 7-10. November 2016 Dostępne online pod adresem: https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/31811 Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
CHMP Lorviqua 2019	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion. (initial authorisation). Lorviqua (lorlatynib). 28 February 2019. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-lorviqua_en.pdf Data ostatniego dostępu: 16.09.2019 r.
Chorostowska-Wynimko 2017	Chorostowska-Wynimko J, Batura-Gabryel H, Didkowska J, Dziadziusko R, Fijuth J, Grodzki T, Jassem Jacek, Krzakowski M, Langfort R, Marszałek A, Orłowski TM, Ramiau R, Roszkowski-Śliż K, Szaśiadek MM. Strategia walki z rakiem płuca. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc. Polska Grupa Raka Płuca. Polska Liga Walki z Rakiem. Warszawa 2017.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

ChPL Alecensa 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alecensa z dn 19.06.2020 r. 03/04/2020 Alecensa - EMEA/H/C/004164 - PSUSA/00010581/201907. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
ChPL Alunbrig 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alunbrig z dn. 11.06.2020 r. 01/04/2020 Alunbrig - EMEA/H/C/004248 - II/0003. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig Data ostatniego dostępu: 23.06.2020 r.
ChPL Cisplatin-Accord 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Accord z dnia 13.01.2020 r. Dostęp on-line pod adresem: https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ Data ostatniego dostępu: 23.06.2020 r.
ChPL Docetaxel Accord 2019	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord z dnia 08.04.2020 r. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/docetaxel-accord Data ostatniego dostępu: 23.04.2020 r.
ChPL Giotrif 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif z dn. 13.02.2020 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/giotrif Data ostatniego dostępu: 23.06.2020 r.
ChPL Iressa 2019	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa z dn. 28.05.2019 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iressa Data ostatniego dostępu: 23.06.2020 r.
ChPL Keytruda 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda z dn. 18.06.2020 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda Data ostatniego dostępu: 23.06.2020 r.
ChPL Lorviqua 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lorviqua z dn. 29.05.2020 r.. Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm Data ostatniego dostępu: 23.06.2020 r.
ChPL Opdivo 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo z dn. 15.05.2020 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo Data ostatniego dostępu: 23.06.2020 r.
ChPL Pemetreksed SUN 2019	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pemetreksed SUN. Dostępne on-line pod adresem: https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ Data ostatniego dostępu: 23.06.2020 r.
ChPL Tagrisso 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso z dn. 10.06.2020 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
ChPL Tarceva 2019	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva z dn. 24.04.2019 r. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tarceva Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
ChPL Tecentriq 2020	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq z dn. 10.06.2020 r. Dostępne on-line pod adresem:

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm

Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.

ChPL Xalkori 2020 Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori z dn. 11.03.2020 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h793.htm>

Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.

ChPL Zykadia 2020 Charakterystyka Produktu Leczniczego Zykadia z dn. 12.02.2020 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zykadia>

Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

Costa 2015 Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, 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):1881-8.

Didkowska 2009 Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. ISSN 0867-8251. Warszawa 2009.

Duchnowska 2009 Duchnowska R. EGFR tyrosine kinase inhibitors in the treatment of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 5(3): 92–98

Dziadziuszko 2015 Dziadziuszko R, Zyśk R. Lung cancer — the clinical benefits of treatment with ALK inhibitors in light of economic constraints in Poland. *Oncology in Clinical Practice.* 2015;11(4):191-201.

EMA 2012 European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 13 December 2012 EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.

EMA 2016 European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 1 April 2016. EMA/CHMP/292464/2014

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.

EMA 2017 European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer Medicinal products in man. 22 September 2017 EMA/CHMP/205/95 Rev.5

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.

ESMO 2019 Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M8, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Supplement_4):iv192-iv237. Zaktualizowane 18 września 2019 roku:

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- ESMO 2019a** ESMO. Non-Small-Cell Lung Cancer: Guide for Patients. Published in 2019.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.esmo.org/content/download/7252/143219/file/EN-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- FDA 2018** FDA approves lorlatinib for second- or third-line treatment of ALK-positive metastatic NSCLC.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-lorlatinib-second-or-third-line-treatment-ALK-positive-metastatic-nsclc>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Gainor 2016** Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, Dagogo-Jack I, Gadgeel S, Schultz K, Singh M, Chin E, Parks M, Lee D1, DiCecca RH, Lockerman E, Huynh T, Logan J, Ritterhouse LL, Le LP, Muniappan A, Digumarthy S, Channick C, Keyes C, Getz G, Dias-Santagata D, Heist RS, Lennerz J, Sequist LV, Benes CH, Iafrate AJ, Mino-Kenudson M, Engelman JA, Shaw AT. 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** Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lorlatinib.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/464/>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Gerber 2014** Gerber DE, Gandhi L, Costa DB. Management and future directions in non-small cell lung cancer with known activating mutations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e353-65.
- HAS 2020** Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avis 8 Janvier 2020. Lorviqua lorlatinib.
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- ICD-10 2016** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for ;2016.
Dostępne on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C73>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- ICD-11 2019** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 04 / 2019).
Dostępne on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1290583069/mms/other>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- IQWiG 2019** IQWiG-Berichte – Nr. 809. Lorlatinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A19-48. Version: 1.0. Stand:29.08.2019.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arszneimittelbewertung/2019/a19-48-lorlatinib-nsclc-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.12402.html>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- Jassem 2018** Jassem J. G. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków; 2018: 800-813
- JLCS 2019** Akamatsu H, Ninomiya K, Kenmotsu H, Morise M, Daga H, Goto Y, Kozuki T, Miura S, Sasaki T, Tamiya A, Teraoka S, Tsubata Y, Yoshioka H, Hattori Y, Imamura CK, Katsuya Y, Matsui R, Minegishi Y, Mizugaki H, Nosaki K, Okuma Y, Sakamoto S, Sone T, Tanaka K, Umemura S, Yamanaka T, Amano S, Hasegawa K, Morita S, Nakajima K, Maemondo M, Seto T, Yamamoto N. The Japanese Lung Cancer Society Guideline for non-small cell lung cancer, stage IV. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(7):731-770.
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- KE Lorviqua** Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej, C 218, 28 czerwca 2019. Zestawienie decyzji Unii Europejskiej w sprawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w okresie od dnia 1 maja 2019 r. do dnia 31 maja 2019 r.
Dostępne online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=OJ%3AC%3A2019%3A218%3ATOC>
Data ostatniego dostępu: 10.12.2019 r.
- Khan 2010** Khan AR, Khan S, Zimmerman V, Baddour LM, Tleyjeh IM. Quality and strength of evidence of the Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines. *Clin Infect Dis.* 2010;51(10):1147-56.
- KRN 2019** Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne on-line pod adresem: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Krzakowski 2019** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Metro 2017** Metro G, Tazza M, Matocci R, Chiari R, Crinò L. Optimal management of ALK-positive NSCLC progressing on crizotinib. *Lung Cancer.* 2017;106:58-66.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie 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.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
- NCCN 6.2020** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 6.2020 – June 15, 2020.
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- NCPE 2019** National Centre for Pharmacoeconomics. Lorlatinib (Lorviqua®).
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/lorlatinib-lorviqua/>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- NFZ 2019** Narodowy Fundusz Zdrowia. Portal Statystyki NFZ.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

- Dostępne on-line pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- NICE 2018** National Institute for Health and Care Excellence. Ceritinib for untreated ALK-positive non-small lung cancer. Technology appraisal guidance. 24 January 2018.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Advanced squamous non-small-cell lung cancer: systemic anti-cancer therapy. NICE Pathway last updated: 21 October 2019
Dostępne on-line pod adresem: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence. Lorlatinib for previously treated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. Published: 13 May 2020 r.
Data ostatniego dostępu: 23.06.2020 r.
- PBAC 2019** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Lorlatinib. Public Summary Document. November 2019 PBAC Meeting.
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Pikor 2013** Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer*. 2013;82(2):179-89.
- Polanski 2016** Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1023-8.
- Potempa 2014** Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkol. Prak. Klin*. 2014; 10(4): 199-211.
- Ryska 2018** Ryska A, Berzinec P, Brcic L, Cufer T, Dziadziuszko R, Gottfried M, Kovalszky I, Olszewski W, Oz B, Plank L, Timar J. NSCLC molecular testing in Central and Eastern European countries. *BMC Cancer*. 2018;18(1):269.
- SEOM 2019** Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, García-Campelo R, García Y, Guirado M, Provencio M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3-17.
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Shaw 2009** Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, Kwak EL, Lynch TJ, Iafrate AJ. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247-53.
- Shaw 2013** Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94.
- Shaw 2017** Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, Gainor JF, Johnson M, Dietrich J, James LP, Clancy JS, Chen J, Martini JF, Abbattista A, Solomon BJ. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590-1599.
- SIGN 2014** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 137. Management of lung cancer. A national clinical guideline. February 2014.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- SMC 2020** Scottish Medicines Consortium. Lorlatinib (Lorviqua)-Full-SMC2239.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji

Dostępne on-line pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lorlatinib-lorviqua-full-smc2239/>

Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.

- Solomon 2018** Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Bearz A, Lin CC, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Seto T, James LP, Clancy JS, Abbattista A, Martini JF, Chen J, Peltz G, Thurm H, Ou SI, Shaw AT. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654-1667.
- Toyokawa 2015** Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(4):797-805.
- Travis 2015** Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, volume 10, number 9, September 2015.
- Trippoli 2001** Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics.* 2001;19(8):855-63.
- WALKer 2018** WALKer MS, Wong W, Ravelo A, Miller PJE, Schwartzberg LS. Effect of Brain Metastasis on Patient-Reported Outcomes in Advanced NSCLC Treated in Real-World Community Oncology Settings. *Clin Lung Cancer.* 2018;19(2):139-147.
- Zhang 2019** Zhang Z, Guo H, Lu Y, Hao W, Han L. Anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2019;11(4):1397-1409.
- ZUS 2019** Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.
Dostępne on-line pod adresem: <https://psz.zus.pl/>
Data ostatniego dostępu: 24.06.2020 r.
- Zyśk 2018** Zyśk R, Krzakowski M. Personalised treatment of non-small-cell lung cancer patients — review of current evidence. *Oncol Clin Pract* 2018;14: 23–34.