

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 2.0



BRYGATYNIB (ALUNBRIG®) W TERAPII PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM, NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ REARANŻACJI ALK, NIELECZONYCH UPRZEDNIO INHIBITOREM ALK



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 26 czerwca 2020 roku

W dniu 27 stycznia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4331.51.2020.EL.5 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Takeda Pharma Sp. z o. o.

ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Niezaspokojone potrzeby zdrowotne	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja	10
2.2. Epidemiologia.....	10
2.3. Obciążenie chorobą	15
2.4. Etiologia i patogenezę.....	17
2.5. Diagnostyka	18
2.6. Przebieg choroby i rokowanie	20
2.7. Metody leczenia	22
2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe.....	24
2.9. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	28
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	30
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	33
4.1. Status refundacyjny w Polsce	33
4.2. Rekomendacje finansowe	37
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	39
6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	40
6.1. Cel.....	40
6.2. Wyniki.....	40
6.3. Wnioski.....	42
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	43
7.1. Populacja	43
7.2. Interwencja.....	43
7.3. Komparatory.....	43
7.4. Punkty końcowe	45
7.5. Metodyka badań.....	45
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	46

8.1. Brygatynib	46
8.2. Kryzotynib	49
8.3. Alektynib.....	51
9. BIBLIOGRAFIA	54
10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	60
ANEKS A. SKALA TNM.....	62
ANEKS B. REKOMENDACJE AGENCJI HTA.....	64
ANEKS C. PROJEKT PROGRAMU LEKOWEGO	66

Indeks skrótów

ALC	Alektynib <i>Alectinib</i>
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego <i>(Anaplastic Lymphoma Kinase)</i>
ALK+	Obecność rearanżacji ALK
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BID	Dwa razy na dobę <i>(łac. Bis in die)</i>
BRG	Brygatynib <i>(Brigatinib)</i>
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA <i>(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</i>
CER	Cerytynib <i>(Ceritinib)</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRZ	Kryzotynib <i>(Crizotinib)</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)</i>
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>(Food and Drug Administration)</i>
HAS	Francuska agencja HTA <i>(High Authority on Health)</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>(Health Technology Assessment)</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych <i>(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)</i>
IQWiG	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia <i>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
SMC	Szkocka agencja HTA

(Scottish Medicine Consortium)

NICE Brytyjska agencja HTA
(National Institute for Health and Clinical Excellence)

nRCT Badanie nierandomizowane
(Non-randomized controlled trial)

OUN Ośrodkowy układ nerwowy

PBAC Australijska agencja HTA
(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)

QD Raz na dobę
(łac. quaque die)

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(World Health Organization)

ZUS Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie brygatynibu (Alunbrig®) w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) we wskazaniu rak płuca z obecnością rearanżacji ALK w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego brygatynibu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania brygatynibu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. opis aktualnej praktyki klinicznej leczenia raka płuca z obecnością rearanżacji ALK,
6. wstępną ocenę kliniczną brygatynibu oraz pozostałych inhibitorów ALK,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać brygatynib w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem
8. oraz definiowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) dla analiz HTA.

1.2. Niezaspokojone potrzeby zdrowotne

Każdego roku w Polsce u ponad 18 tysięcy osób diagnozowany jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*). Szacuje się, że od 3% do 7% pacjentów z NDRP posiada rearanżację ALK (ALK+). Pacjenci z ALK-dodatnim NDRP charakteryzują się młodszym wiekiem (mediana 52 lata) w chwili zachorowania w porównaniu z ogólną populacją chorych na NDRP. Cechą wyróżniającą populację chorych z ALK+ jest także fakt, że są to zazwyczaj osoby wcześniej niepalące tytoniu [1–3]. W obrazie klinicznym ALK-dodatniego NDRP często występują ponadto przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Według szacunków ponad 1/3 pacjentów ze zdiagnozowanym NDRP ALK+ może mieć rozsiew nowotworu do OUN, co z kolei wiąże się z gorszym rokowaniem i wpływem na pogorszenie jakości życia [4].

Obecnie dostępne leki ukierunkowane na obecność rearanżacji ALK (kryzotynib, alektynib, cerytynib) charakteryzują się zmienną skutecznością, także w obrębie przerzutów do OUN oraz w poprawie jakości

życia. U pacjentów leczonych w I linii inhibitorem ALK pierwszej generacji tj. kryzotyningiem mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 10,9 mies., a odsetek rocznych przeżyć wynosił 84%. Co istotne kryzotyning nie wykazuje zadawalającej skuteczności w leczeniu przerzutów do OUN, co wynika z jego niezdolności do przenikania bariery krew-mózg.

Inhibitory kinazy ALK II generacji (brygatynib, alektynib i certynib) posiadają zdolność przenikania bariery krew-mózg. Certynib stosowany u pacjentów uprzednio nieleczonych innym inhibitorem kinazy ALK umożliwił osiągnięcie mediany przeżycia wolnego od progresji wynoszącej 16,6 mies. oraz wiązał się 45-procentową redukcją ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu z chemioterapią standardowo stosowaną w terapii raka płuca. Jednocześnie 73% pacjentów z przerzutami do OUN leczonych certynibem osiągnęło wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie. Stosowanie certynibu wiązało się jednak z występowaniem zdarzeń niepożądanych w obszarze układu pokarmowego (wymioty, biegunka, nudności), stąd w Europie oraz w USA dokonano zmiany w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL Zykadia) polegającej na zaleceniu stosowania certynibu w zmniejszonej 450 mg dawce w czasie posiłku (wcześniejsze zalecenie obejmowało stosowanie 750 mg leku na czczo) [5–7].

Alektynib, umożliwia u chorych wcześniej nieleczonych 50-procentowe zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu z kryzotyningiem, a w przypadku chorych ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu redukcja ta wynosi 63%. U połowy pacjentów leczonych alektynibem w ciągu 3 lat dochodzi do progresji choroby. W przypadku połowy pacjentów ze stwierdzonymi w momencie diagnozy przerzutami do OUN progresja po leczeniu alektynibem następuje już w ciągu 2 lat. Leczenie alektynibem wiąże się z występowaniem istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych, w tym z hepatotoksycznością, zaburzeniami funkcji nerek, bólami mięśniowymi, zmęczeniem, podwyższonym stężeniem fosfokinazy kreatyninowej, bradykardią oraz długo trwającym obrzękiem. W kluczowym badaniu ALEX porównującym alektynib i kryzotyning, zdarzenia niepożądane były powodem przerwania terapii u 14% chorych z grupy stosującej alektynib [8, 9].

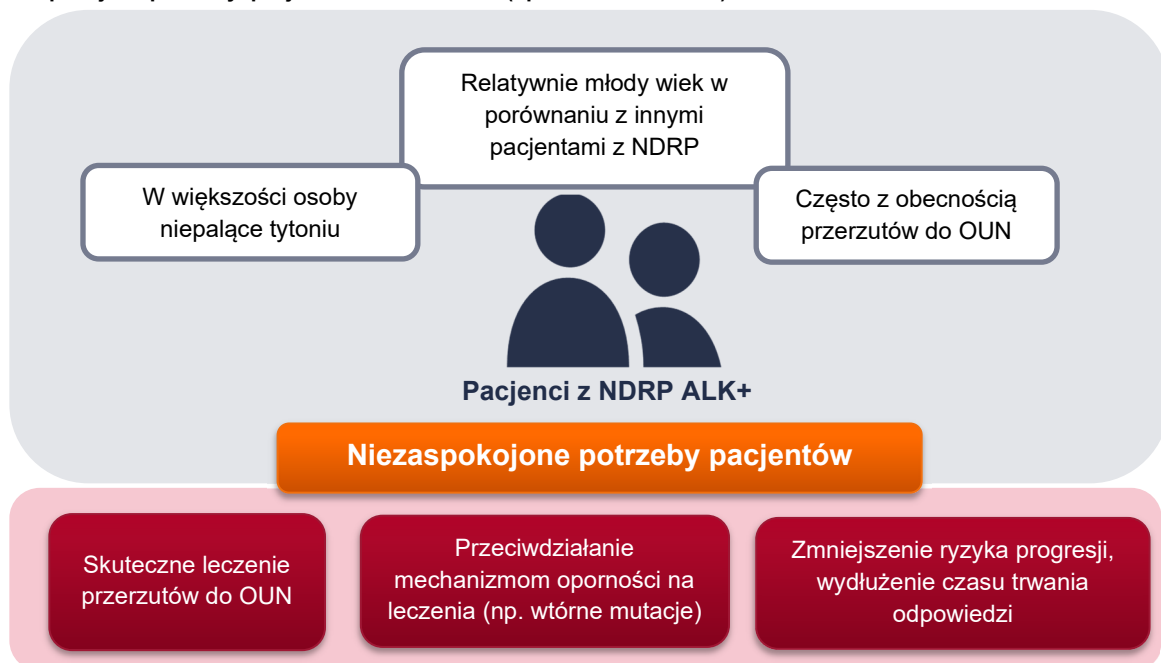
Wyzwaniem w leczeniu ukierunkowanym na rearanżację ALK jest istnienie wielu mechanizmów powstawania oporności na działanie inhibitorów ALK, do których należą m.in. wtórne mutacje ALK, amplifikacja genu lub aktywowanie alternatywnych szlaków sygnalizacji komórkowej. Mechanizmy oporności na inhibicję ALK są rozpoznawane podczas leczenia wszystkimi lekami ukierunkowanymi na ALK. Istnieje więc duże zapotrzebowanie na wdrożenie leczenia, które działa na możliwie jak najbardziej szerokie spektrum mechanizmów oporności [2].

Zarejestrowany w 2018 roku przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) brygatynib to doustny inhibitor ALK, który odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów z ALK-dodatnim NDRP (Rysunek 1). Zaletą brygatynibu jest jego prosta forma dawkowania. W przeciwieństwie do stosowanych 2 razy dziennie kryzotyningu i alektynibu wystarczające jest stosowanie jednej tabletki raz dziennie. Przyjmowaniu leku nie musi towarzyszyć posiłek i nie musi być podawany codziennie o tej samej porze, jak to z kolei ma to miejsce w przypadku certynibu. Podkreślić trzeba, że brygatynib spośród wszystkich dostępnych obecnie w Polsce inhibitorów ALK oddziałuje na największą liczbę poznanych mechanizmów oporności na leczenie NDRP ALK+. Wśród mechanizmów oporności, którym

przeciwdziałła brygatynib są także mechanizmy, których nie eliminuje z kolei działanie alektynibu (np. mechanizm oporności związany z mutacją o podtypie G1202R) [6, 10–14].

Lek wykazuje bardzo dobry efekt terapeutyczny. Wyniki toczącego się badania porównującego brygatynib z kryzotynibem (ALTA1-1L) wykazały, że nowy lek może ponad dwukrotnie zredukować ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu z kryzotynibem (51-procentowa redukcja w ocenie niezależnej komisji i 57-procentowa redukcja w ocenie badacza). Jednocześnie pacjenci leczeni brygatynibem uzyskują dwukrotnie (24 miesiące vs 11 miesięcy w ocenie niezależnej komisji), a nawet trzykrotnie (29,4 miesiące vs 9,2 miesiące w ocenie badacza) dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z pacjentami leczonymi kryzotynibem. Co szczególnie istotne w leczeniu zaawansowanego ALK-dodatniego NDRP, brygatynib charakteryzuje się aktywnością hamującą rozsiew nowotworu w OUN (69-procentowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów w przypadku chorych ze stwierdzonymi przerzutami do OUN w porównaniu z kryzotynibem). Mediana przeżycia wolnego od progresji wśród chorych z przerzutami do OUN wynosi 2 lata. Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że leczenie brygatynibem charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Jego stosowanie wiąże z występowaniem niespecyficznych zdarzeń niepożądanych jak zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, kaszel, duszności, nadciśnienie czy zwiększenie stężenia lipazy. Zdarzenia niepożądane były powodem przerwania terapii niespełna 10% chorych z grupy stosującej brygatynib w badaniu ALTA-1L [15–17].

Rysunek 1.
Niezaspokojone potrzeby pacjentów z NDRP ALK+ (opracowanie własne)



2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Rak płuca (ang. *lung cancer*), przypisany w klasyfikacji ICD-10 do kodu C34, to złośliwy nowotwór płuc wywodzący się z komórek nabłonkowych. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; ang. *non-small-cell lung cancer*) stanowi 85% pierwotnych nowotworów płuc, natomiast pozostałe 15% przypadków stanowi rak drobnokomórkowy [1]. NDRP dzieli się na dwa podtypy: niepłaskonabłonkowy (około 55% wszystkich przypadków raka płuca) oraz typ płaskonabłonkowy (około 30% wszystkich przypadków raków płuca). W obrębie podtypu niepłaskonabłonkowego wydziela się natomiast gruczolakoraka (40% wszystkich przypadków raków płuca), raka wielkokomórkowego (10% wszystkich przypadków raków płuca) i inne rzadkie nowotwory płuc (około 5% wszystkich przypadków raków płuca) [1].

Jedną z przyczyn powstawania raka płuca może być rearanżacja genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK; ang. *anaplastic lymphoma kinase*). Szacuje się, że tego typu zmiana molekularna występuje w 3-7% pacjentów z NDRP. Następstwem rearanżacji genu ALK jest jego fuzja z genem EML4 i powstawanie genu fuzyjnego EML4-ALK, który aktywuje niekontrolowaną proliferację komórek. W przeciwieństwie do większości przypadków NDRP, występowanie NDRP ALK+ pojawia się zazwyczaj w przypadku występowania raka płuca o histologii gruczolakoraka, a także u osób niepalących [18, 19].

2.2. Epidemiologia

Świat i Europa

Zgodnie z szacunkowymi danymi GLOBOCAN w 2018 roku na świecie odnotowano ponad 2 mln nowych zachorowań na raka płuca. Chorobowość wynosiła nieco ponad 1 mln osób. Z powodu raka płuca zmarło blisko 1,5 mln osób. Jak wskazują dane, częściej na raka płuca chorują i umierają mężczyźni (Tabela 1).

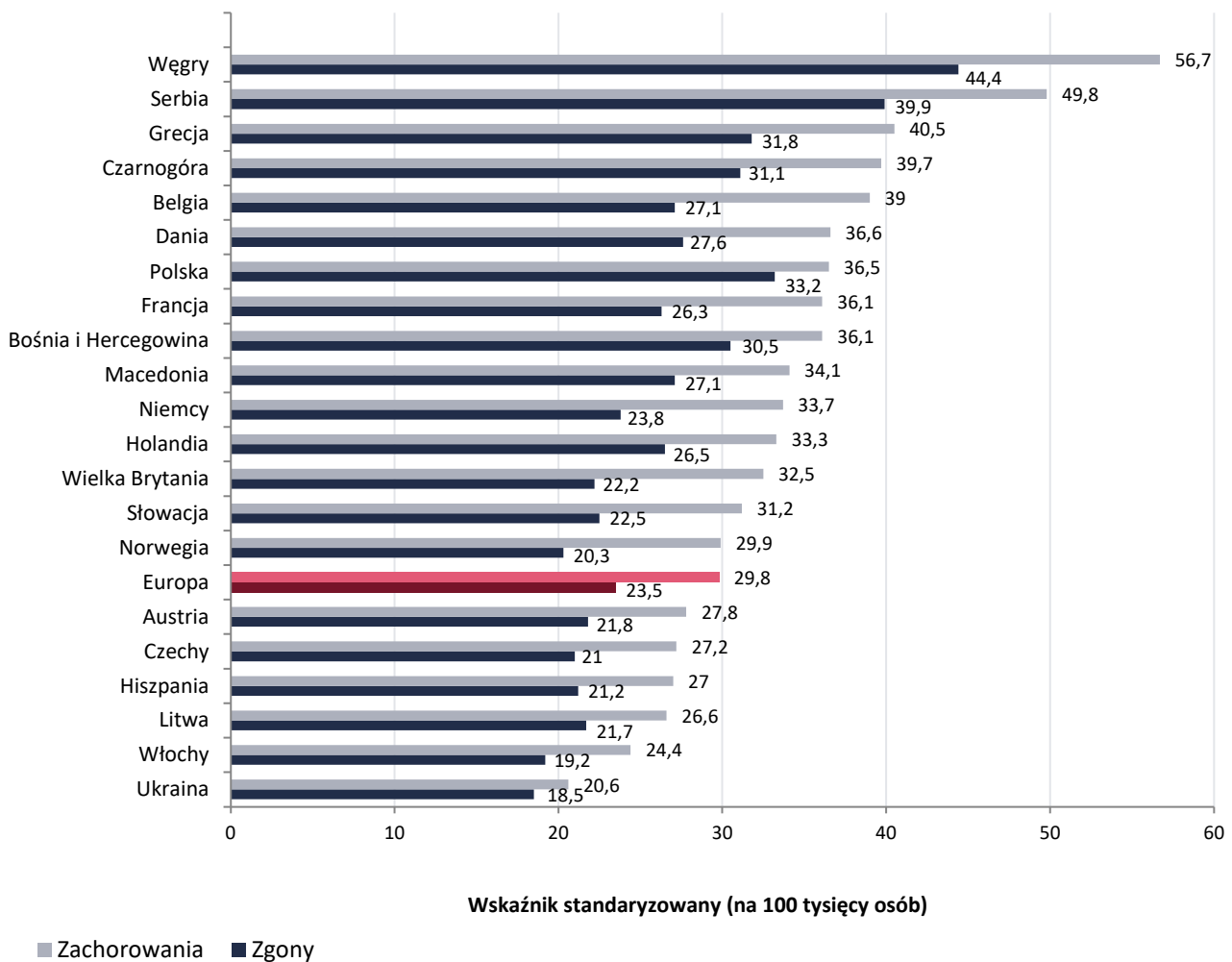
Średni wskaźnik zachorowań i zgonów w Europie wynosi odpowiednio 29,8 oraz 23,5 na 100 tysięcy osób. Największe wskaźniki zachorowań odnotowują Węgry, Serbia, Grecja jak również Dania i Belgia. Polska również znajduje się na wysokim miejscu pod względem zachorowań i zgonów na raka płuc. Wskaźniki w naszym kraju przekraczają znacznie średnią europejską (Rysunek 2).

Tabela 1.
Liczba nowych przypadków, liczba zachorowań i liczba zgonów z powodu raka płuc na świecie w 2018 roku (wartości estymowane)

Płeć	Zachorowalność		Chorobowość		Zgony	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Kobiety	725 352	616 549	376 660	320 161	576 060	489 651
Mężczyźni	1 368 524	1 163 245	650 217	552 684	1 184 947	1 007 205
Ogółem	2 093 876	1 779 795	1 026 877	872 845	1 761 007	1 496 856

*Obliczenia własne na podstawie szacunków, że NDRP stanowi ok. 85% wszystkich przypadków zachorowania na raka płuca.

Rysunek 2.
Wskaźniki zachorowań i śmiertelności na raka płuca w roku 2018 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN)



Polska

Według przytoczonych powyżej danych GLOBOCAN, w 2018 roku estymowane wskaźniki zachorowalności oraz śmiertelności na raka płuca w Polsce wynosiły odpowiednio 36,5 i 33,2 na 100 tysięcy przypadków. Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca w Polsce są więc gorsze niż światowa i europejska średnia.

Dane epidemiologiczne Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują, że w 2017 roku odnotowano w Polsce 21 545 zachorowań oraz 23 324 zgony na raka płuca (kod ICD-10 C34). Rak płuca stanowił drugi pod względem częstości zachorowań nowotwór u mężczyzn (16,7%) i u kobiet (9,4%), natomiast pierwszy pod względem liczby zgonów na choroby nowotworowe (2017 rok) zarówno u mężczyzn (28,4%) jak i u kobiet (17,4%) [20, 21].

Uwzględniając zakładany na około 85% udział NDRP w ogólnej liczbie zachorowań można szacować, że w 2017 roku na NDRP zachorowało 18 313 osób, a zmarło z tego powodu 19 825 osób (Tabela 2) [20].

Tabela 2.
Zachorowalność oraz liczba zgonów z powodu raka płuca wśród polskich pacjentów w 2017 roku (KRN) [20]

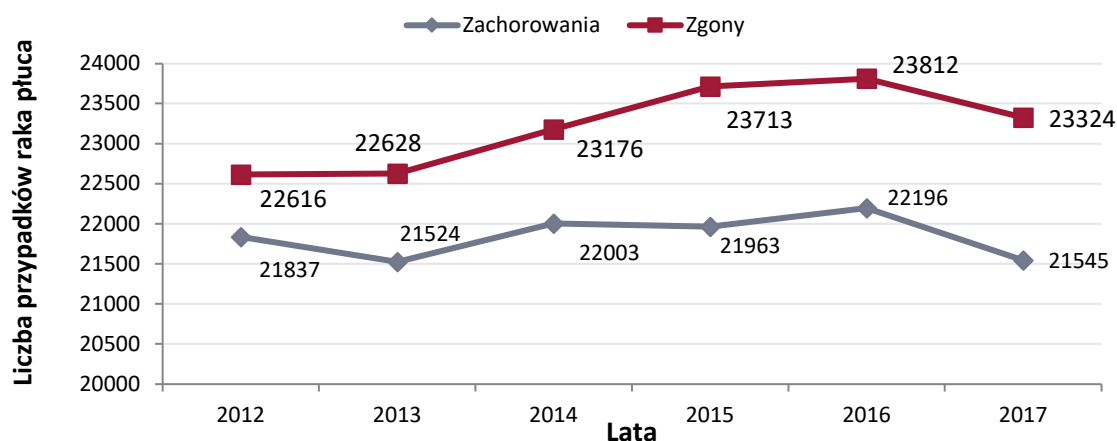
Płeć	Zachorowania			Zgony		
	Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków		Wskaźnik standaryzowany	Liczba przypadków	
		Rak płuca	NDRP*		Rak płuca	NDRP*
Mężczyźni	60,68	13 798	11 728	68,17	15 499	13 174
Kobiety	26,45	7747	6585	25,86	7825	6651
Razem	40,84	21 545	18 313	43,43	23 324	19 825

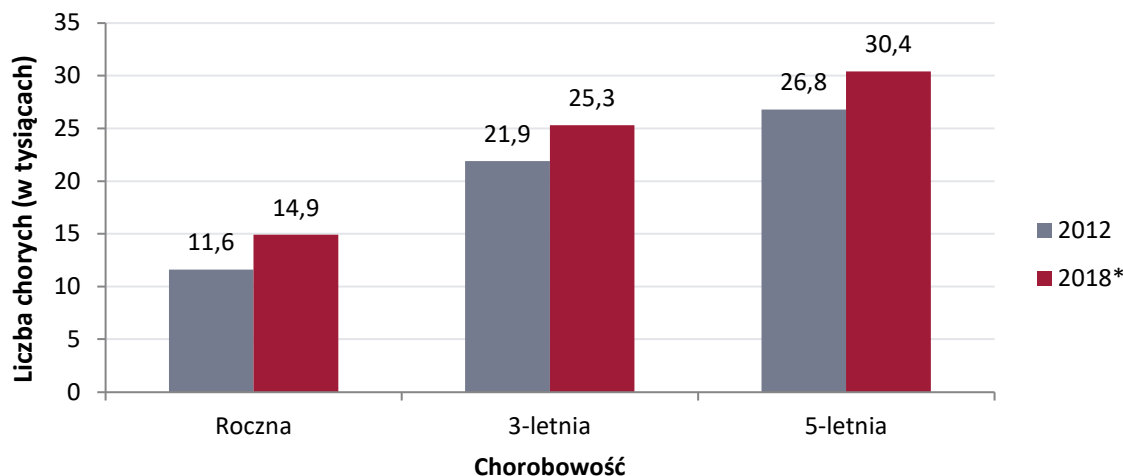
*Obliczenia własne; założono, że NDRP stanowi 85% wszystkich przypadków zachorowania na raka płuca.

Analiza danych KRN obejmująca lata 2012-2017 wskazuje, że zachorowania oraz zgony na raka płuca stale utrzymują się w Polsce na wysokim poziomie (Wykres 1) [20].

Dokumenty Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) „Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce” oraz GLOBOCAN przedstawiające dane dotyczące chorobowości związanej z rakiem płuca odpowiednio w 2012 (PTO) i 2018 (GLOBOCAN) roku wskazują na wyraźny wzrost tego wskaźnika między raportowanymi latami (należy mieć tutaj jednak na uwadze, że dane GLOBOCAN są wartościami estymowanymi, Wykres 2) [22, 23]

Wykres 1.
Zachorowania i zgony z powodu raka płuca w Polsce w latach 2012-2017 (KRN) [20]



Wykres 2.**Roczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2012 i 2018 roku [22, 23]**

*Wartości estymowane (GLOBOCAN)

Rak płuca często diagnozowany jest w zaawansowanym stadium choroby. Statystyki amerykańskie przyjmują, że zaawansowane stadium w momencie rozpoznania występuje w 40% przypadków NDRP [24], przy czym w Polsce szacuje się, że nawet 80% chorych na NDRP w trakcie diagnozy ma obecne przerzuty odległe [25].

Mutacje w genie ALK określane najczęściej rearanżacjami (ALK+) występują według różnych źródeł u od 3 do 7% pacjentów z rozpoznaniem NDRP (Tabela 3) [26–29].

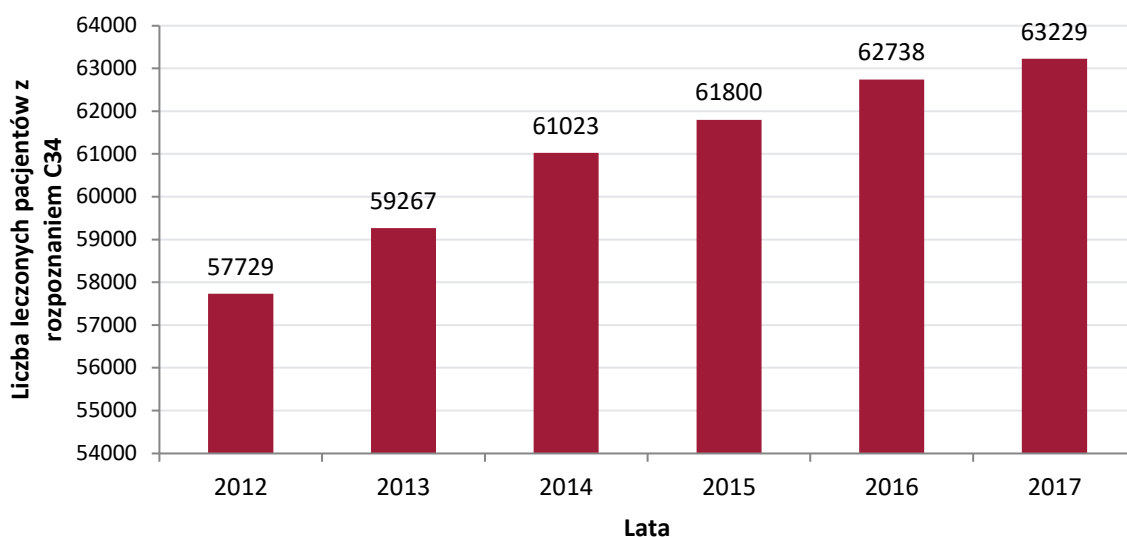
Tabela 3.**Raportowane w różnych źródłach dane dotyczące odsetka pacjentów z NDRP ALK+**

Źródło [ref]	Odsetek pacjentów chorych na NDRP ALK+
Jassem 2014 [26]	3–7%
Gainor 2013 [27]	4,4%
Wong 2009 [28]	4,9%
Kouinouven 2008 [29]	Okolo 7%

Dostępne dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), przedstawione w ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT dotyczącej produktu leczniczego Zykadia (certynib) oraz w ramach analizy weryfikacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Alecensa (alektynib), które prezentują liczbę pacjentów powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: C34, wskazują na ciągły wzrost osób leczonych z powodu raka płuca w Polsce w latach 2012-2017 (Wykres 3) [30, 31].

Wykres 3.

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 leczonych w latach 2012-2017 (dane NFZ) [30, 31].



W dokumencie AOTMiT (Analiza Weryfikacyjna dotycząca produktu leczniczego Zykadia) zostały również przedstawione opinie dwóch ekspertów klinicznych dotyczące obecnej liczby dorosłych osób z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (dane aktualne na 2018 rok) oraz liczby nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce. Obaj eksperci byli zgodni co do rocznej liczby nowych zachorowań na ALK-dodatniego NDRP oscylującej około 300 osób (Tabela 5) [30].

Tabela 4.

Liczebność populacji pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP wg opinii ekspertów klinicznych [30]

Ekspert	Liczba dorosłych osób z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP	
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce
Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk -Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Lublin	320	300
Dr n. med. Joanna Streb –Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej(województwo małopolski	„Rocznie około 15-18 tysięcy”	Okolo 300

Podsumowując, najnowsze dostępne dane epidemiologiczne wskazują, że rocznie w Polsce dochodzi do ponad 21 tysięcy zachorowań na raka płuca. Rak płuca jest przyczyną ponad 23 tysięcy zgonów rocznie. Uwzględniając fakt, że NDRP stanowi 85% wszystkich przypadków raka płuca można szacować że na NDRP choruje i umiera co roku odpowiednio 18,3 tysięcy i 19,8 tysięcy osób. Spośród nich od 40% do nawet 80% ma zaawansowaną chorobę, a 3-7% charakteryzuje się obecnością rearanżacji ALK, co wg ekspertów klinicznych przekłada się na około 300 pacjentów rocznie.

2.3. Obciążenie chorobą

Rak płuca jest nowotworem generującym koszty społeczne oraz ekonomiczne, a także wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów [25].

Objawy związane z NDRP ALK+, w tym zmęczenie, nudności, wymioty oraz szczególnie uciążliwe objawy wynikające z rozsiania komórek w OUN, wątrobie lub nerkach skutkują umiarkowanym, aczkolwiek istotnym klinicznie, prawie 20-procentowym obniżeniem globalnej jakości życia (określanej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30) względem populacji ogólnej [32, 33].

Ważnym czynnikiem wpływającym na obniżenie jakości życia pacjentów jest progresja choroby. Wyniki prospektywnej analizy przeprowadzonej na próbie 145 pacjentów z 34 ośrodków w USA wykazały, że pacjenci z NDRP, u których w ciągu roku dochodzi do progresji choroby doświadczyli klinicznie znaczącego pogorszenia objawów, w tym bólu w obrębie jamy ustnej, duszności i zapań (p<0,05). Ponadto progresja choroby była związana z niekorzystnym wpływem na 18 z 32 analizowanych domen. Wyniki innego badania z udziałem 263 pacjentów z zaawansowanym NDRP wykazały, że u 17% pacjentów z progresją zaobserwowano istotne pogorszenie jakości życia mierzone kwestionariuszem EuroQol EQ-5D w porównaniu z pacjentami bez progresji [34, 35].

Ankieta przeprowadzona wśród 1030 pacjentów oraz 427 opiekunów pacjentów z NDRP ukazała wpływ choroby pacjenta na jego otoczenie. Pogorszenie sprawności pacjentów (status sprawności według ECOG) było nie tylko związane z większą trudnością w wykonywaniu pracy i pogorszeniem jakości życia pacjenta, ale także ze zwiększonym obciążeniem i upośledzoną aktywnością zawodową ich opiekunów [36].

Według wyników ankiety przeprowadzonej w ramach rejestru *ALKConnect* na 104 pacjentach z NDRP ALK+ poprawienie jakości życia znajduje się wśród trzech celów skutecznego leczenia choroby [37]. Obecnie zatwierdzone inhibitory kinazy ALK w leczeniu uprzednio nieleczonych pacjentów z NDRP ALK+ charakteryzują się ograniczoną poprawą w zakresie jakości życia. Zgodnie z danymi klinicznymi stosowanie kryzotynibu wiąże się ze zmniejszeniem objawów NDRP w porównaniu z chemioterapią, ale pogorszeniem wyników związanych z biegunką [38, 39]. W badaniu ASCEND-4 obserwowano wydłużenie czasu do pogorszenia się objawów specyficznych dla NDRP podczas stosowania cerytynibu w porównaniu z chemioterapią. Objawy NDRP uległy poprawie; jednak pacjenci leczeni cerytynibem (dawka 750 mg) wykazywali pogorszenie objawów związanych z przewodem pokarmowym (biegunka, nudności i wymioty) [7]. W badaniu ALEX porównującym alektynib z kryzotynibem nie stwierdzono istotnych różnic w jakości życia oraz w zakresie związanym z występowaniem objawów nowotworu [40, 41].

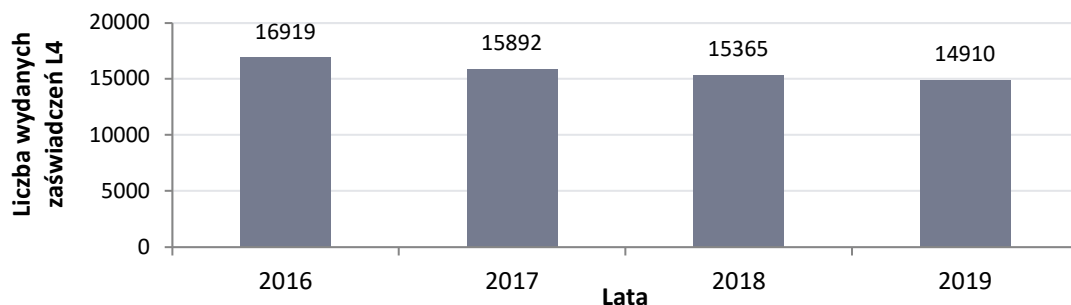
Dane dotyczące obciążenia ekonomicznego wynikającego z NDRP ALK+ są ograniczone. Niemniej w jednym z amerykańskich badań udokumentowano wzrost średnich rocznych kosztów leczenia z 64 471 USD u pacjenta z NDRP ALK+ bez przerzutów choroby do 226 116 USD u pacjenta z rozsiałą postacią choroby [42].

Koszty generują także występujące często w przebiegu NDRP ALK+ przerzuty do OUN. Wystąpienie przerzutów w OUN wiąże się z potrzebą częstszych pobytów szpitalnych i wizyt na oddziale ratunkowym, a także wykonywaniem procedur obrazowania, wykorzystywaniem radioterapii oraz zwiększonym wykorzystaniem leków [43]. Szacunkowo zdiagnozowanie przerzutów do mózgu wiąże się z 3-krotnym wzrostem wizyt ambulatoryjnych i 6-krotnym wzrostem pobytów szpitalnych. Dane amerykańskie pochodzące z różnych baz (lata 2011-2013, 2002-2012, 2001-2013) wskazują, że miesięczne koszty leczenia pacjentów otrzymujących kryzotynib wyniosły średnio 5983 USD przed diagnozą przerzutów do mózgu w porównaniu z 22 645 USD po diagnozie tego rodzaju przerzutów [44].

Populacja docelowa niniejszej analizy, a więc pacjenci z ALK-dodatnim NDRP, charakteryzuje się stosunkowo młodym wiekiem. Większość stanowią osoby w wieku produkcyjnym. W analizie uwzględniającej pacjentów z NDRP ALK+ z 5 krajów Unii Europejskiej potwierdzono wpływ leczenia inhibitorem kinazy ALK na zwiększenie wydajności pracy. Pacjenci stosujący tego typu leczenie oraz ich opiekunowie charakteryzowali się średnio 65-75 dodatkowymi dniami roboczymi w ciągu 5 lat w porównaniu z pacjentami stosującymi chemioterapię. Wynik ten uwidacznia pośredni efekt stosowania leczenia ukierunkowanego na kinazę ALK wpływający na pacjenta i możliwość jego funkcjonowania [45].

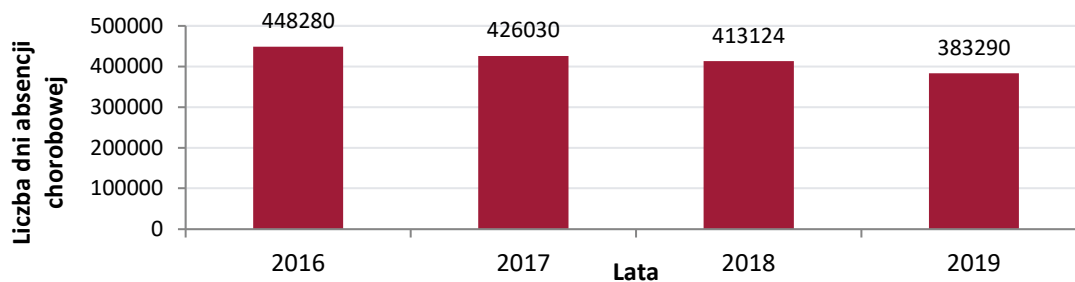
Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) liczba zaświadczeń lekarskich (druk L4), wydanych pacjentom z rakiem oskrzela i płuca (dla rozpoznania ICD-10 C34) w ostatnich latach nieco spadła, ale zgodnie z danymi z roku 2019 nadal jest to wysoka i sięga prawie 15 tysięcy (Wykres 4), co przełożyło się na łączną liczbę ponad 383 tysięcy dni absencji chorobowej (Wykres 5) [46]. W 2019 roku wydano odpowiednio 1161 i 1350 pierwszorazowych i ponownych orzeczeń rentowych spowodowanych niezdolnością do pracy wynikającą z rozpoznania raka złośliwego oskrzela i płuca (Wykres 6). Liczby te były mniejsze niż raportowane w latach 2016-2018, ale nadal stanowiły wysoki odsetek wszystkich orzeczeń pierwszorazowych oraz ponownych wydanych z powodu choroby nowotworowej (odpowiednio 13% i 8%) [46].

Wykres 4.
Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych w latach 2016-2019 osobom chorym z rozpoznaniem nowotworu złośliwego oskrzela (ICD-10 C34) wg danych ZUS [46]



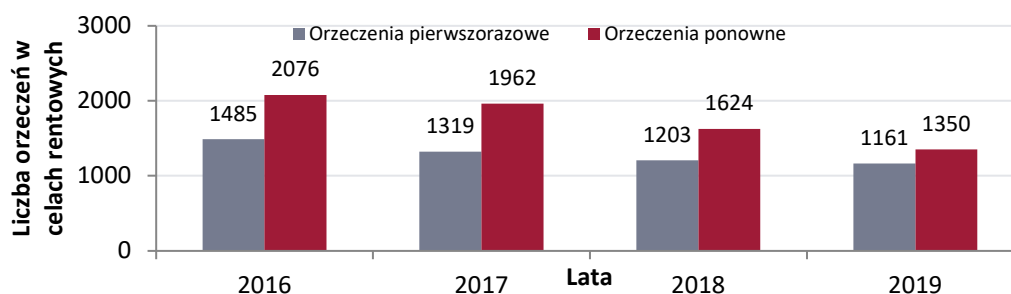
Wykres 5.

Liczba dni absencji chorobowej w latach 2016-2019 spowodowanej rozpoznaniem nowotworu złośliwego oskrzela (ICD-10 C34) wg danych ZUS [46]



Wykres 6.

Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2016-2019 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10 C34) wg danych ZUS [46]



2.4. Etiologia i patogeneza

NDRP to nowotwór spowodowany nieprawidłowym namnażaniem komórek nabłonkowych dróg oddechowych, które wynika z aktywacji onkogenów lub inaktywacji genów supresorowych. Głównym czynnikiem wpływającym na powstawanie NDRP jest czynne palenie papierosów. Szacuje się, że palenie tytoniu odpowiada za ponad 80% zachorowań na raka płuca. W mniejszym stopniu występowanie raka płuca jest uzależnione od fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe), jak również od czynników genetycznych (przede wszystkim polimorfizmów genów uczestniczących w inaktywacji szkodliwych składników dymu tytoniowego) i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA [47].

U molekularnego podłoża powstawania NDRP stać może wiele różnego rodzaju mechanizmów umożliwiających komórkom nabłonkowym nieregulowany wzrost i podział. Najczęściej występującym mechanizmem molekularnym związanym z powstawaniem NDRP o typie histologicznym gruczolakoraka jest występowanie mutacji w genie KRAS (30% przypadków NDRP) kodującym 2 białka szlaku protoonkogenowego RAS (białka KRAS-4A i KRAS 4B), następnie mutacja w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*), która występuje u około 15% pacjentów z NDRP typu gruczolakoraka. Inne zmiany molekularne w tym mutacje HER2/MEK, BRAF/PIK3CA, rearanżacje genów ALK lub ROS1 występują u mniej niż 10% pacjentów z NDRP [48, 49].

Jednym z mechanizmów molekularnych prowadzących do powstania NDRP jest również opisana po raz pierwszy w 2007 roku rearanżacja ALK, do której dochodzi w wyniku inwersji lub translokacji chromosomowej chromosomu 2. Efektem rearanżacji jest powstanie genu fuzyjnego EML4-ALK, który aktywuje szlaki sygnalizacji komórkowej i rozpoczyna tym samym proces nowotworzenia [50]. Co istotne, w przypadku ALK-dodatniego NDRP większość chorujących pacjentów to osoby niepalące, co wskazuje na jego brak powiązania z czynnikiem rokowniczym jakim jest dym tytoniowy [1].

2.5. Diagnostyka

Diagnostyka raka płuca obejmuje badania podmiotowe oraz przedmiotowe. W ramach badania podmiotowego przeprowadza się dokładny wywiad z pacjentem pod kątem obserwowanych objawów i czynników narażenia (czynne lub bierne palenie tytoniu, predyspozycje rodzinne, narażenie zawodowe na szkodliwe substancje). Badanie przedmiotowe obejmuje ocenę zwężenia/obturacyj oskrzela, powiększenia węzłów chłonnych, jak również zwrócenie uwagi na obecność płynu w jamie opłucnej, powiększenie wątroby, objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz ocenę masy ciała wobec wartości należnej [47].

Kolejnym krokiem w algorytmie postępowania diagnostycznego przy podejrzeniu raka płuca jest przeprowadzenie badań obrazowych tj. rentgenografii (RTG) oraz tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej. W szczególnych sytuacjach przeprowadza się badanie rezonansu magnetycznego (MR) umożliwiające określenie stanu okolicznych struktur np. szczyt płuca, ściany klatki piersiowej, przepony lub dużego naczynia. W celu rozróżnienia zmian łagodnych od złośliwych przeprowadzane jest badanie pozytonowej emisyjnej tomografii w połączeniu z tomografią komputerową (PET-KT) [47].

Ostateczna diagnoza raka płuca zostaje postawiona na podstawie badania patomorfologicznego z wycinka pozyskanego metodą bronchofiberoskopii, cytologicznej oceny wymazu lub popłuczyn z oskrzeli lub histologicznej lub cytologicznej oceny materiału uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku. Na podstawie tej grupy badań możliwe jest 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 [47].

Współczesna diagnostyka obejmuje także badania ustalające podłoże molekularne nowotworu płuca. Materiałem służącym do badań molekularnych jest materiał tkankowy lub materiał cytologiczny pobrany od pacjenta. Alternatywę stanowi obecne w osoczu pacjenta wolne DNA [47].

Badanie molekularne pod kątem wystąpienia ALK+ jest zalecane w przypadku rozpoznania raka o typie histologicznym gruczolakoraka lub z elementami utkania gruczolowego (stopień zróżnicowania histologicznego nie ma wpływu na wykonanie badań molekularnych). Ze względu na wzajemne wykluczanie mutacji EGFR i AKL+ oznaczenie rearanżacji genu ALK u chorych z rozpoznaniem raka

gruczolowego należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR [51].

Zalecaną metodą przeprowadzenia oznaczenia występowania ALK+ jest fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*), przeprowadzona z wykorzystaniem sond dwukolorowych typu „*break-apart*”. Technikę immunohistochemii (IHC) wskazuje się jako metodę przesiewową w procesie kwalifikacji materiałów tkankowych do oznaczenia występowania ALK+ techniką FISH pod warunkiem uprzedniej walidacji [51]. Przykładem zwalidowanych i stosowanych w oznaczaniu ALK+ testów są Vysis® ALK break Apart FISH Probe Kit oraz test VENTANA ALK (D5F3). Oba testy są zarejestrowane przez FDA i charakteryzują się wysoką czułością oraz specyficznością [52–54].

Ważnym elementem w postępowaniu terapeutyczno-diagnostycznym raka płuca jest także ocena stanu sprawności pacjenta wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* inaczej znana jako skala WHO-Zubroda (Tabela 5) [47, 55].

Tabela 5.
Skala ECOG/WHO-Zubroda oceniająca stan sprawności pacjenta onkologicznego [55]

Stopień sprawności	Opis
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu więcej niż połowy dnia
4	Konieczność stałej opieki osoby drugiej z powodu choroby, konieczność spędzania w łóżku lub fotelu całego dnia
5	Zgon

Częścią właściwej kwalifikacji pacjenta do odpowiedniej metody leczenia jest też precyzyjne określenie stopnia zaawansowania nowotworu. Ocena zaawansowania opiera się na systemie TNM, obejmującym 3 obszary:

- cecha T (ang. *tumor*) – ocena stanu guza pierwotnego,
- cecha N (ang. *nodes*) – ocena regionalnych węzłów chłonnych,
- cecha M (ang. *metastases*) – ocena narządów, w których mogą być umiejscowione przerzuty (Aneks A, Tabela 22) [47, 56]

Na podstawie określenia klasyfikacji TNM i uwzględnienia poszczególnych cech możliwa jest ocena stopnia zaawansowania raka płuca (Aneks A, Tabela 23) [47].

2.6. Przebieg choroby i rokowanie

Rak płuca może początkowo przebiegać bezobjawowo. Z czasem u pacjenta występują typowe objawy, które można podzielić na objawy związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu oraz na objawy ogólne (Rysunek 3) [47].

Spośród ogólnej populacji pacjentów z NDRP, chorych z rozpoznaniem ALK+ wyróżnia specyficzna charakterystyka kliniczna, w tym:

- brak historii palenia tytoniu w wywiadzie - szacuje się, że ponad 90% chorych nigdy nie paliło lub są umiarkowanymi palaczami (≤ 10 paczek papierosów rocznie),
- młodszy wiek w momencie diagnozy NDRP ALK+ (mediana 52 lata),
- gruczolakorak jako przeważający tym histologiczny nowotworu,
- brak współwystępowania innych zmian molekularnych (mutacji EGFR, KRAS, ROS),
- częste występowanie rozsiewu nowotworu do OUN [1–3, 57].

Rysunek 3.
Objawy raka płuca [47]

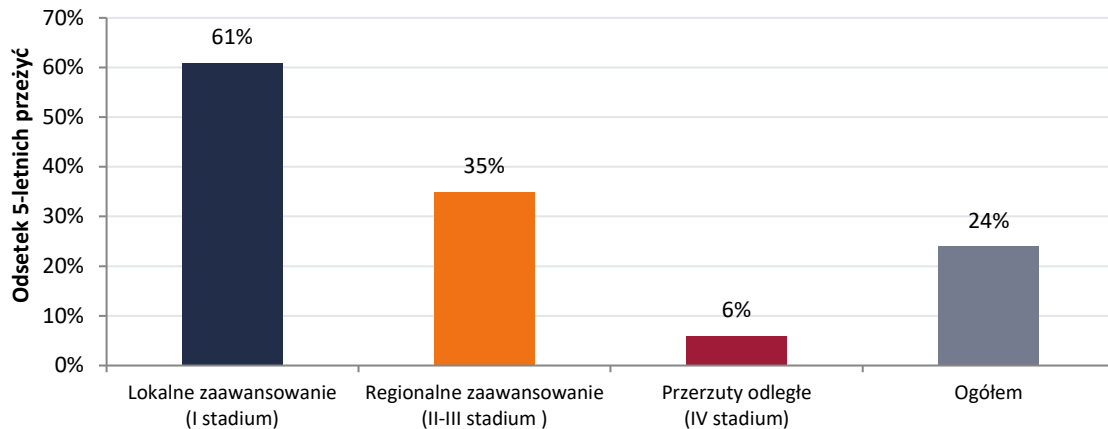
Objawy związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu	Objawy ogólne
<ul style="list-style-type: none"> • Kaszel (szczególnie zmiana jego charakteru u osób palących lub niepalących przewlekłe kaszlących) • Duszność • Krwioplucie • Ból w klatce piersiowej • Nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc • Chrypka • Zaburzenia połykania • Ból w barku • Zespół żyły głównej górnej • Zespół Hornera 	<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

Niezależnie od charakterystyki molekularnej rokowanie w raku płuca uzależnione jest od stadium zaawansowania choroby. Rokowanie ogólne wyrażone w odsetku 5-letnich przeżyć wynosi 24%. Najgorzej rokują pacjenci w IV stadium zaawansowania. Szacuje się, że wśród pacjentów, u których występują przerzuty odległe tylko 6% przeżywa 5 lat (Wykres 7) [58].

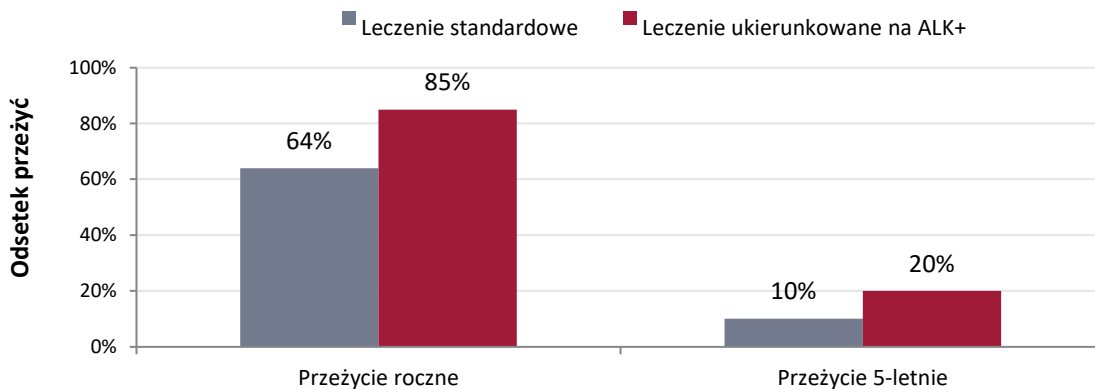
Na rokowanie pacjentów z NDRP wpływ ma występowanie konkretnej charakterystyki molekularnej oraz rodzaju stosowanych terapii. Odsetki rocznych oraz 5-letnich¹ przeżyć pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, którzy są leczeni standardowymi lekami (nieukierunkowanymi na ALK+) wynoszą odpowiednio 64% i 10%. Zastosowanie leku z grupy inhibitorów ALK+ umożliwia poprawę rocznych i 5-letnich przeżyć odpowiednio do 85% i 20% (Wykres 8) [30, 59].

¹ Dla 5-letnich przeżyć podano maksymalne odsetki wskazywane przez ekspertów przedstawionych w Analizie weryfikacyjnej do produktu leczniczego Zykadia [30].

Wykres 7.
Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [58]



Wykres 8.
Odsetki rocznych i 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem ALK-dodatniego NDRP w zależności od zastosowanego leczenia [30, 59]



Przerzuty do OUN występują u 11% do 35% pacjentów z ALK-dodatnim NDRP [60]. Analizy wskazują, że u pacjentów z NDRP ALK+, u których nie ma początkowo przerzutów do mózgu, u ponad połowy (58,4%) mogą się one pojawić nawet po 3 latach od zdiagnozowania choroby [61]. Następstwem przerzutów zlokalizowanych w mózgu są nasilające się objawy takie jak bóle głowy, zaburzenia mowy lub widzenia, niedowłady, a także zmiany osobowości chorego. Wszystkie te objawy mają poważne konsekwencje dla życia chorego i jego najbliższego otoczenia [62, 63].

Wykazano, że przerzuty do mózgu mają wpływ na jakość życia pacjentów. Przeprowadzone badania wskazują na większy spadek w czasie trwania choroby w 18 spośród 20 ocenianych wskaźników jakości życia u pacjentów z przerzutami do mózgu w porównaniu z pacjentami, u których takich przerzutów nie było. Pacjenci z przerzutami do mózgu raportowali średnioroczne pogorszenie jakości życia o 18,5% w porównaniu z pacjentami bez przerzutów do mózgu [34]. Ponadto analiza pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, którzy zmarli i u których obecne były przerzuty do mózgu wykazała, że 33% (10 z 30) było pacjentami objawowymi (z istotnymi zmianami neurologicznymi), a więc grupą, u której szczególnie

istotne było wprowadzenie natychmiastowego leczenia ukierunkowanego na ograniczenie dalszego rozsiewu choroby w OUN [64].

Przerzuty do mózgu są również związane ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby oraz wystąpienia zgonu. W przeglądzie systematycznym dotyczącym kryzotynibu wykazano, że mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 8 miesięcy u pacjentów z obecnością przerzutów do mózgu oraz 13 miesięcy u pacjentów bez obecności tego typu przerzutów [60]. W amerykańskim retrospektywnym badaniu u pacjentów otrzymujących od 1 do 2 kolejnych linii leczenia inhibitorami kinazy ALK po kryzotynibie mediana przeżycia wolnego od progresji również była krótsza u pacjentów z przerzutami do mózgu niż u tych bez przerzutów do mózgu (4,9-5,4 vs 8,2-8,5 mies.) [65]. W innym badaniu stwierdzono zależność pomiędzy obecnością przerzutów do mózgu a pogorszeniem rokowania odnośnie do przeżycia całkowitego – mediana OS u 117 pacjentów z przerzutami do mózgu wyniosła 27,1 miesiąca w porównaniu do 36,9 miesiąca u 182 pacjentów bez przerzutów do mózgu [66].

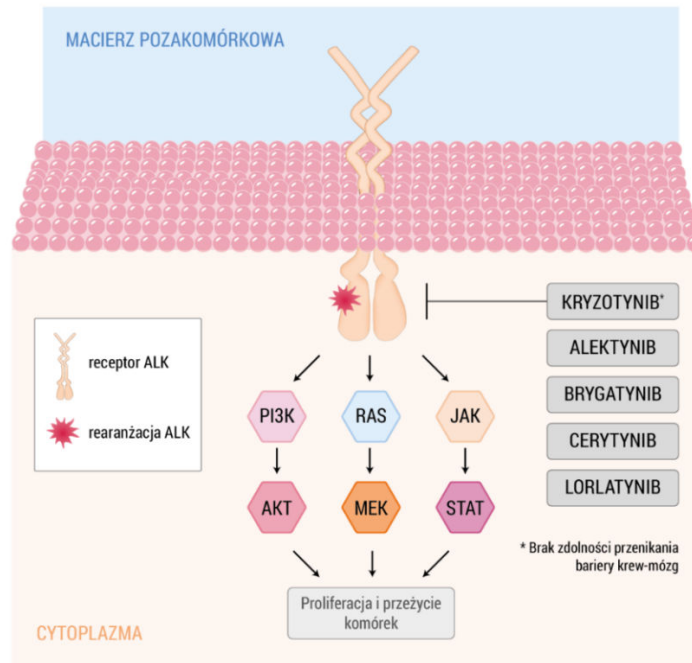
Poważnym wyzwaniem związanym z rokowaniem ALK-dodatniego NDRP są mechanizmy oporności na inhibitory kinazy ALK, które występują wskutek nabywania nowych mutacji w podjednostkach genów ALK, a także wskutek amplifikacji genu ALK lub aktywacji alternatywnych szlaków sygnałowych onkogenów. Możliwe jest także występowanie kilku rodzajów oporności na inhibitory kinazy ALK w jednej komórce. Co istotne wiele mechanizmów oporności nie zostało jeszcze poznanych. Występowaniem tego typu mechanizmów można tłumaczyć progresję po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów kinazy ALK. Mechanizmy oporności zostały zidentyfikowane w przypadku pacjentów leczonych wszystkimi zarejestrowanymi lekami tego typu [2, 57].

2.7. Metody leczenia

Wybór metody terapii NDRP zależy od typu histologicznego i stopnia zaawansowania nowotworu, a także od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz występowania określonego podłoża molekularnego (mutacje EGFR, ROS1, a także obecność rearanżacji ALK) [47].

Postępowaniem z wyboru dla chorych mających określone zaburzenia w genach EGFR lub ALK jest terapia ukierunkowana molekularnie [47]. W przypadku obecności rearanżacji ALK stosowane jest leczenie ukierunkowane w postaci inhibitorów kinazy ALK (brygatynibu, alektynibu, cerytynibu oraz kryzotynibu). Ogólnie, mechanizm działania wszystkich inhibitorów kinazy ALK polega na zablokowaniu receptora zrearanżowanej kinazy ALK i niedopuszczenie do rozpoczęcia kaskady sygnałowej doprowadzającej do proliferacji i przeżycia komórek nowotworowych (Rysunek 4) [47, 67].

Rysunek 4.
Mechanizm działania inhibitorów kinazy ALK. Opracowanie własne na podstawie [67]



Brygatynib (Alunbrig®) jest doustnym, aktywnym inhibitorem kinazy ALK, który skierowany jest również przeciwko rearanżacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) oraz receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1R). W przeciwieństwie do pozostałych inhibitorów ALK, które działają na pojedyncze podgrupy mutacji ALK, brygatynib jest lekiem, który spośród wszystkich inhibitorów kinazy ALK działa na największą liczbę klinicznie istotnych mutacji ALK odpowiedzialnych za często spotykaną oporność na leczenie inhibitorami ALK [16]. Brygatynib jest również jedynym inhibitorem ALK wykazującym aktywność *in vitro* przeciwko mutacji ALK o podtypie G1202R. Ponadto, brygatynib w przeciwieństwie do kryzotynibu, a podobnie do alektynibu i cerytynibu penetruje barierę krew-mózg, co skutkuje możliwością jego działania w OUN. Wszystkie zarejestrowane inhibitory ALK stosowane są w formie doustnej w różnym schemacie dawkowania, przy czym brygatynib jako jedyny może być stosowany w dawce wymagającej podania jednej tabletki raz dziennie, bez wymogu stosowania go w trakcie posiłku [47, 16, 11] Cechy charakterystyczne i wyróżniające brygatynib podsumowano poniżej (Rysunek 5, Tabela 6).

Rysunek 5.
Charakterystyka brygatynibu [opracowanie własne]



Tabela 6.
Porównanie inhibitorów ALK stosowanych w terapii NDRP ALK+ [6, 10–12, 14, 16]

Obszar	Brygatynib	Alektynib	Cerytynib	Kryzotynib
Blokowanie kinazy ALK	✓	✓	✓	✓
Blokowanie IGF-R	✓	✗	✗	✗
Blokowanie ROS1	✓	✗	✗	✓
Przechodzenie bariery krew-mózg	✓	✓	✓	✗
Dawkowanie	Podanie doustne; stosowanie 1 x dzień (niezależnie od posiłku)	Podanie doustne; stosowanie 2 x dzień podczas posiłku	Podanie doustne; stosowanie 1 x dzień podczas posiłku	Podanie doustne; stosowanie 2 x dzień (niezależnie od posiłku)
Wskazanie rejestracyjne dla pacjentów będących po chemioterapii, nieleczonych uprzednio innym inhibitorem ALK	TAK	NIE	NIE	TAK

W sytuacji braku dostępu lub wyczerpania możliwości stosowania leczenia celowanego molekularnie, pacjenci z NDRP mogą stosować chemioterapię. W jej ramach stosowane są głównie schematy oparte o związki platyny – cisplatynę lub karboplatinę (P-CHT, ang. *platin-based chemotherapy*) skojarzone z lekami III generacji (paklitakselem, gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub pemetrekselem). W przypadku obecności przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny stosuje się monoterapię jednym z ww. leków III generacji [47]. Relatywnie nowym podejściem do leczenia raka płuca jest immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciała monoklonalnego (np. pembrolizumabu, niwolumabu), które działa poprzez wiązanie się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) na powierzchni limfocytów T, blokując ich interakcję z ligandami PD-L1 znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych [47, 68]. Trzeba jednak wskazać, że takie leczenie głównie zalecane jest do stosowania wśród chorych bez mutacji EGFR lub bez rearanżacji ALK [69–71].

2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Terapie stosowane w leczeniu onkologicznym ocenia się pod względem skuteczności, bezpieczeństwa, a także wpływu na jakość życia. Ocena skuteczności terapii onkologicznych przeprowadzana jest z wykorzystaniem punktów końcowych, które pozwalają na analizę korzyści wynikających z zastosowania terapii.

Wśród punktów końcowych dotyczących przeżycia pacjentów ocenia się:

- przeżycie całkowite (OS; *overall survival*), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,

Wśród punktów końcowych dotyczących progresji choroby ocenia się:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) obejmujące czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny,
- wewnątrzczaszkowe przeżycie wolne od progresji (*intracranial PFS*) obejmujące czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby w OUN (wewnątrzczaszkowa progresja choroby jako pierwsze miejsce progresji choroby, samodzielnie lub z współistniejącą progresją ogólnoustrojową) lub zgonu pacjenta,

a ocena ta może być przeprowadzona przez badacza przeprowadzającego badanie lub niezależną, zaślepioną komisję.

Wśród punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie wyróżnia się:

- ORR – *overall response rate*, odsetek ogólnej odpowiedzi na terapię będący sumą całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (CR + PR),
- wewnątrzczaszkową ORR – *intracranial overall response rate*, odsetek obiektywnych odpowiedzi wewnątrzczaszkowych będący sumą całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (CR + PR),
- TTR (*time to response*) – czas od randomizacji do wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie,
- DOR (*duration of response*) – czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu uzyskania CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby [72].

Dokonanie obiektywnej oceny progresji oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nowotworem płuca przeprowadza się z wykorzystaniem klasyfikacji RECIST w wersji 1.1., stanowiącej zbiór kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych (Analizę punktów końcowych związanych z oceną wewnątrzczaszkowej progresji oraz wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nowotworem płuca i przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przeprowadza się z wykorzystaniem zmodyfikowanej klasyfikacji RECIST 1.1. Zmodyfikowane kryteria RECIST 1.1. opierają się na kategoryzacji pacjentów ze względu na bazowy stan w zakresie przerzutów do OUN:

- brak zmian w obrębie OUN (pacjenci są obserwowani pod względem wystąpienia nowych zmian w mózgu),
- obecne zmiany niemierzalne w obrębie OUN,
- obecne zmiany mierzalne w obrębie OUN (przynajmniej jedna zmiana wielkości ≥ 10 mm w najdłuższej średnicy) [74].

Standardowe kryteria RECIST 1.1. pozwalają na uwzględnienie do pięciu zmian mierzalnych, jednak precyzują, że nie więcej niż dwie zmiany mogą pochodzić z tego samego układu narządów, natomiast zmodyfikowane kryteria RECIST 1.1. pozwalają na uwzględnienie do pięciu zmian w obrębie mózgu. Jeśli u pacjenta wystąpi progresja poza OUN i nadal kontynuuje leczenie, pacjent ten jest dalej brany pod uwagę przy ocenie całkowitej lub częściowej odpowiedzi albo choroby stabilnej aż do czasu wewnątrzczaszkowej progresji lub zaprzestania leczenia [74].

Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9) [73].

Analizę punktów końcowych związanych z oceną wewnątrzczaszkowej progresji oraz wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nowotworem płuca i przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przeprowadza się z wykorzystaniem zmodyfikowanej klasyfikacji RECIST 1.1. Zmodyfikowane kryteria RECIST 1.1. opierają się na kategoryzacji pacjentów ze względu na bazowy stan w zakresie przerzutów do OUN:

- brak zmian w obrębie OUN (pacjenci są obserwowani pod względem wystąpienia nowych zmian w mózgu),
- obecne zmiany niemierzalne w obrębie OUN,
- obecne zmiany mierzalne w obrębie OUN (przynajmniej jedna zmiana wielkości ≥ 10 mm w najdłuższej średnicy) [74].

Standardowe kryteria RECIST 1.1. pozwalają na uwzględnienie do pięciu zmian mierzalnych, jednak precyzują, że nie więcej niż dwie zmiany mogą pochodzić z tego samego układu narządów, natomiast zmodyfikowane kryteria RECIST 1.1. pozwalają na uwzględnienie do pięciu zmian w obrębie mózgu. Jeśli u pacjenta wystąpi progresja poza OUN i nadal kontynuuje leczenie, pacjent ten jest dalej brany pod uwagę przy ocenie całkowitej lub częściowej odpowiedzi albo choroby stabilnej aż do czasu wewnątrzczaszkowej progresji lub zaprzestania leczenia [74].

Tabela 7.
Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [73]

Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych	
Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
CR	ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm
PR	zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
SD	zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
PD	zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*);

Tabela 8.
Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [73]

Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych	
Kategoria odpowiedzi	Ocena zmian niemierzalnych
CR	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych ^a
Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a
PD	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych

a) Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych. CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*);

Tabela 9.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [73]

Ogólna odpowiedź na leczenie			
Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	nie	CR
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	nie	PR
PR	nie-PD	nie	PR
SD	nie-PD	nie	SD
PD	Każda odpowiedź	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	tak	PD

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*);

Choroba nowotworowa wpływa na jakość życia pacjenta. Najczęściej stosowanym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku chorób nowotworowych jest zwalidowany EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz zawiera 30 pytań składających tworzących 3 moduły:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia [25, 75].

Kwestionariuszem oceny jakości życia chorych z rakiem płuca uzupełniającym EORTC QLQ-30 jest kwestionariusz EORTC QLQ-LC13. W ramach 13-elementowego kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 oceniane są objawy oraz problemy specyficzne dla raka płuca (m.in. funkcjonowanie układu oddechowego, występowanie kaszlu, wykrztuszanie krwi, występowanie zadyszki w czasie odpoczynku i wysiłku, wypadanie włosów, bóle w klatce piersiowej) [76].

W ramach oceny bezpieczeństwa oceniane jest występowanie zdarzeń niepożądanych:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej lub zdarzenie występujące po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje:
 - zgon,
 - zagrożenie życia,
 - hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji,
 - jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa,
 - prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej;
- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [77, 78].

Do raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie wykorzystywane są kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) w wersji 4.0 umożliwiające zaklasyfikowanie

zdarzenia do odpowiedniej grupy (określającej stopień/poziom jego nasilenia) w skali od 1 do 5, jak również na odpowiednie jego nazwanie przy pomocy jednolitej terminologii [79].

2.9. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii onkologicznych. Do jego zaletami zalicza się prostotę pomiaru, istotność kliniczną oraz łatwość w interpretacji wyników. Do wad należy natomiast zaliczyć liczne czynniki zakłócające, które mogą mieć wpływ na przeżycie całkowite, w tym w szczególności kolejne linie leczenia i inne czynniki pośrednio związane z chorobą. Ponadto, w celu uzyskania wiarygodnych wyników dla przeżycia całkowitego, istotny jest także odpowiedni okres obserwacji, który wynosi zwykle od 5 do 10 lat, a należy mieć na uwadze, że w przypadku niektórych nowotworów jak np. zaawansowany NDRP czas przeżycia pacjentów rzadko wynosi 5 lat. Obecnie poszukuje się tzw. surogatów tj. zastępczych punktów końcowych dla OS, które powinny być uzyskiwane wcześniej – ze względu na możliwość rejestracji nowych leków przeciwnowotworowych – a także powinny być silnie związane z pierwszorzędnym punktem końcowym jakim jest OS [21, 34, 35].

Wobec powyższego poszukiwano opracowań oceniających związek pomiędzy OS i innymi punktami końcowymi (PFS, ORR) w populacji pacjentów z zaawansowanym uprzednio nieleczonym ALK-dodatnim NDRP. Zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne uwzględniające pacjentów z ALK-dodatnim NDRP (Clarke 2015, Hotta 2015). W przeglądach tych wykazano korelację między OS i PFS, przy czym w pracy Clarke 2015 wykazano silną korelację między tymi punktami końcowymi, a w pracy Hotta 2015 korelację umiarkowaną (Tabela 10) [82, 83].

Tabela 10.
Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad NDRP ze szczególnym uwzględnieniem prac obejmujących pacjentów z ALK-dodatnim NDRP

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Clarke 2015 [82]	Analiza zależności między PFS, OS i ORR w zaawansowanym NDRP (w tym u pacjentów z ALK-dodatnim NDRP)	Badania złożone w ramach wniosków o rejestrację poszczególnych leków w terapii zaawansowanego NDRP	OS, PFS, ORR	14 RCT ^a (12 567)	Istnieje silna korelacja liniowa między ORR i OS ($R^2 = 0,74$) oraz między ORR i PFS ($R^2 = 0,82$). Wyniki przemawiają za uznaniem ORR za dobry punkt zastępczy dla OS. Wskazać jednak należy konieczność kontynuowania badań nad potencjalnymi punktami zastępczymi w NDRP
Hotta 2015 [83]	Analiza zależności między PFS, TTP, ORR i OS u pacjentów z zaawansowanym NDRP (w tym u pacjentów z ALK-dodatnim NDRP)	PubMed, konferencje ASCO, ESMO, WCLC, rejestr badań klinicznych Physician Data Query (styczeń 2003–czerwiec 2014)	OS, PFS, TTP, ORR	18 RCT ^b fazy III (7 633)	Istnieje umiarkowana korelacja między PFS-HR i OS-HR ($R^2 = 0,429$). Małe różnice w wynkach OS i PFS świadczą o korzyści ze stosowania PFS jako surogatu OS w badaniach uwzględniających populację z ALK-dodatnim NDRP

R^2 – współczynnik korelacji

a) W tym 3 badania dotyczące ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP

b) W tym 2 badania dotyczące ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W drodze przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 11 opracowań zawierających zalecenia dotyczące uprzednio nieleczonych inhibitorem ALK pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka płuca z obecnością rearanżacji ALK

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach płuca i opłucnej oraz śródpiersia	2019	[47]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca*	2018 (2019)	[69, 84]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności stosowania alektynibu u uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym ALK-pozytywnym NDRP	2018	[85]
	Ocena skuteczności stosowania kryzotyribu u uprzednio nieleczonych pacjentów z ALK-pozytywnym NDRP	2016	[86]
	Ocena skuteczności stosowania cerytynibu u uprzednio nieleczonych pacjentów z ALK-pozytywnym NDRP	2018	[87]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego NDRP w IV stopniu zaawansowania	2017	[70]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NDRP	2020	[71]
National Cancer Institute (NCI)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP**	2020	[62]
Cancer Care Ontario (CCO)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w NDRP w III stopniu zaawansowania	2017	[88]
	Zalecenia dotyczące leczenia systemowego w zaawansowanym NDRP	2016	[49]

*Dostępna forma online zawierająca algorytmy postępowania.

**Wersja online

U chorych z aktywnymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest terapia ukierunkowana molekularnie: wszystkie zidentyfikowane wytyczne uzależniają wybór leczenia zaawansowanego NDRP od histologicznej oraz molekularnej charakterystyki nowotworu. W celu właściwego opracowania ścieżki leczenia niezbędne jest testowanie pacjentów z NDRP w kierunku mutacji w genie EGFR, a w sytuacji potwierdzenia jej braku, zalecane są testy w kierunku wykrycia rearanżacji genu ALK lub ROS1. Testowanie molekularne jest niezbędne do wdrożenia leczenia ukierunkowanego na właściwy cel molekularny stojący u podłoża NDRP jak np. rearanżacja ALK [47, 62, 69–71, 84–89].

Europejskie i amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej (ESMO, NICE² i NCCN) zalecają w I linii leczenia ALK-dodatniego NDRP zastosowanie leków z grupy inhibitorów kinazy ALK – tj. alektynibu, brygatynibu, cerytynibu oraz kryzotynibu [69, 71, 84–87]. Przy czym NCCN wskazuje alektynib jako opcję preferowaną, a oprócz tego rekomenduje brygatynib, cerytynib i kryzotynib. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) oraz pozostałe zidentyfikowane wytyczne w przypadku rozpoznania rearanżacji ALK także wskazują na konieczność leczenia celowanego z wykorzystaniem inhibitorów kinazy ALK, jednak jako konkretny przykład podają tylko kryzotynib. Brak rekomendacji dla pozostałych terapii celowanych może wynikać z tego, że część dokumentów z wytycznymi praktyki klinicznej powstała przed rozpoczęciem procesu rejestracji nowszych leków z grupy inhibitorów ALK. Wszystkie analizowane dokumenty z wytycznymi praktyki klinicznej opublikowano ponadto przed zarejestrowaniem brygatynibu w I linii terapii NDRP ALK+ [47, 62, 70, 88, 89].

Autorzy wytycznych ESMO nie zalecają stosowania kryzotynibu przy stwierdzeniu przerzutów do OUN [69].

Pacjentom z zaawansowanym NDRP, którzy mimo obecności rearanżacji ALK nie mają dostępu do leczenia inhibitorami ALK zaleca się w I linii leczenia stosowanie dwulekowych schematów chemioterapii (CHT) złożonych z cisplatyny lub karboplatyny oraz jednego z poniższych leków III generacji:

- etopozyd,
- winorelbina,
- gemcytabina,
- docetaksel,
- paklitaksel,
- pemetreksed (tylko rak niepłaskonabłonkowy) [47, 69–71, 84, 88, 89].

W przypadku obecności przeciwwskazań do pochodnych platyny pacjent może otrzymać monoterapię jednym z ww. leków III generacji [47].

W wytycznych NCCN zaznaczono, że u pacjentów, którzy otrzymali CHT przed identyfikacją obecności rearanżacji ALK można zakończyć wdrożone już leczenie lub je przerwać i rozpocząć leczenie z zastosowaniem inhibitora ALK (alektynibu, brygatynibu, cerytynibu lub kryzotynibu) [71].

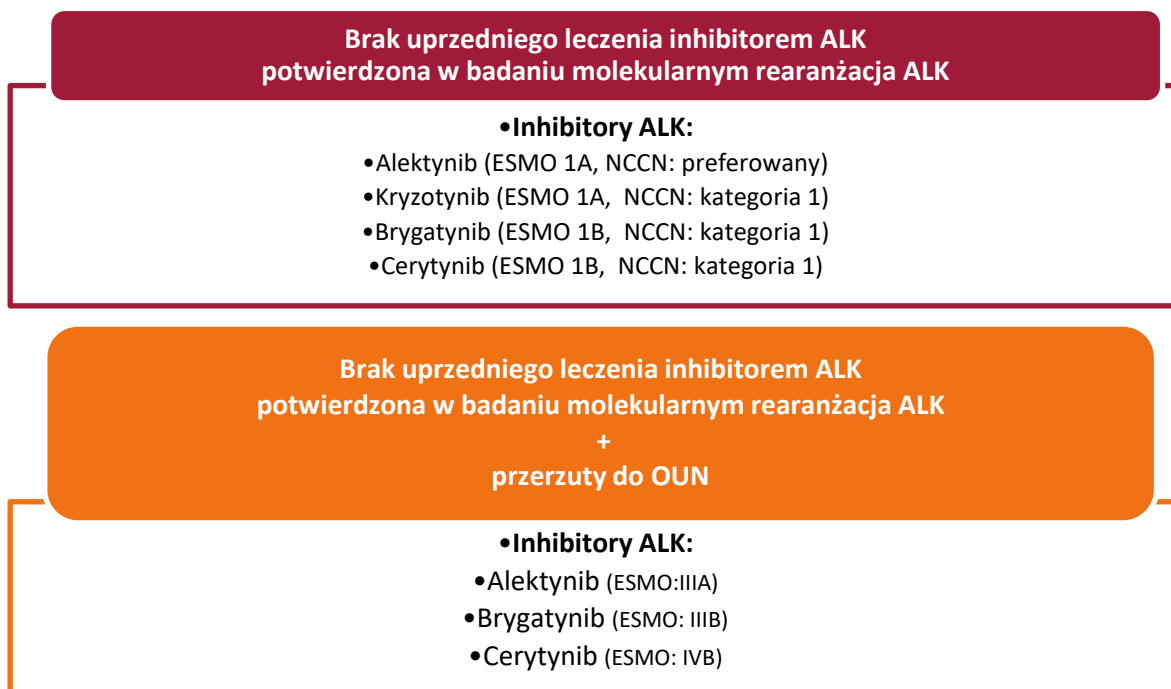
Immunoterapia w postaci zastosowania przeciwciała monoklonalnego anty-PD-L1/anty-PD-1 (np. pembrolizumabu, niwolumabu), w tym także leczenia skojarzonego CHT z tego typu przeciwciałem nie jest opisywana jako opcja leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Wytyczne wskazują na zastosowanie tego typu leczenia u pacjentów z negatywnym wynikiem obecności rearanżacji ALK [69–71]

² Rekomendacja NICE dotycząca brygatynibu jest w toku opracowywania.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia I linii ALL-dodatniego zaawansowanego NDRP przedstawiono poniżej (Rysunek 6).

Rysunek 6.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP*



*Zaznaczono poziom i siłę rekomendacji wydanych przez ESMO i NCCN

ESMO: kat. I – dowody z co najmniej 1 RCT o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy z dobrze przeprowadzonych nieheterogenicznych RCT; kat. II – poziom dowodów: małe RCT lub duże RCT z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub między badaniami wykazano heterogeniczność; A – silne dowody skuteczności przy znacznych korzyściach klinicznych, silnie rekomendowana terapia; B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale przy ograniczonych korzyściach klinicznych, ogólnie rekomendowana terapia;

NCCN: kat. 1 – dowody wysokiego szczebla, istnieje jednolita zgoda NCCN wskazująca, że interwencja jest właściwa,

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono aktualnie finansowane w Polsce metody leczenia zaawansowanego raka płuca w ramach programów lekowych oraz katalogu chemioterapii.

Programy lekowe dla ICD-10 C34

Terapia raka płuca w Polsce jest możliwa w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” [90]. W programie refundowane są leki z grupy inhibitorów EGFR (afatynib, gefitynib, erlotynib), jak również ozymertynib ukierunkowany na konkretną mutację w genie EGFR (mutacja T790M). Leki te są finansowane wyłącznie u chorych z mutacją w genie EGFR, czyli poza populacją docelową niniejszej analizy [90].

W programie finansowane są również leki z grupy inhibitorów PD-L1 oraz PD-1 (pembrolizumab, atezolizumab oraz niwolumab), jednakże kryteria kwalifikacji do tej terapii obejmują konieczność wcześniejszego wykluczenia „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”. Zatem immunoterapia lekami z grupy inhibitorów PD-L1 nie jest możliwa do zastosowania w populacji docelowej analiz [90].

W ramach programu lekowego refundacją objęty jest inhibitor angiogenezy – nintedanib (w monoterapii lub w skojarzeniu z docetakselem) [90]. Nintedanib jest refundowany wyłącznie w II linii terapii, u chorych z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu. Kryteria kwalifikacji nie wykluczają pacjentów z obecnością ALK+. Aczkolwiek trzeba dodać, że zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej pacjent z obecnością rearanżacji ALK powinien być leczony w pierwszej kolejności inhibitorami ALK [90], a takie leki są aktualnie refundowane w Polsce.

Inhibitory ALK dla pacjentów z NDRP ALK+ zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej stanowią terapię I wyboru. W programie B.6 refundacją objęte w I i kolejnych liniach leczenia są:

- **kryzotynib** (rearanżacja ALK lub ROS1) „w I linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu), II i III linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej CHT wielolekowej z udziałem pochodnej platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu lub CHT jednofarmakowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu)”,

- **alektynib i cerytynib** (rearanżacja ALK) „w I linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK” [90].

Zwrócić trzeba uwagę na fakt pewnych różnic odnośnie do warunków refundacji kryzotybinu, cerytynibu i alektynibu w Polsce (Tabela 12). Alektynib refundowany jest w szerszej populacji niż kryzotybin i cerytynib w odniesieniu do kryterium związanego z przerzutami do OUN:

- kryterium kwalifikacji dla kryzotybinu i cerytynibu stanowi „nieobecność przerzutów w OUN lub cech progresji przerzutów w OUN u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)”,
- natomiast dla alektynibu zapis jest szerszy i dopuszcza jego stosowanie w sytuacji obecności nieobjawowych przerzutów w OUN (kryterium kwalifikacji: „nieobecność **objawowych** przerzutów w OUN lub cech progresji przerzutów w OUN u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia)”.

Tabela 12.
Różnice w kryteriach kwalifikacji do leczenia alektynibem, cerytynibem i kryzotybinem w ramach programu lekowego B.6 [90].

	Kryterium	Alektynib	Cerytynib	Kryzotybin
Typ nowotworu	Gruzołakorak płuca lub NDRP z przewagą tkania gruczołakoraka	✓	✓	✓
	Rak wie kokomórkowy	✓	✗	✗
	NDRP bez ustalonego typu histologicznego NOS	✓	✗	✗
Linia leczenia	I linia (brak wcześniejszego systemowego leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu)	✓	✓	✓
	Kolejne linie leczenia zaawansowanego nowotworu	✓ ^b	✓ ^b	✓ ^a
Stopień zaawansowania	Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia)	✓	✓	✓
	Uogólnienie (stopień IV)	✓	✓	✓
	Progresja po zastosowaniu CHT lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na NDRP w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia	✓	✓	✓
Przerzuty do OUN lub cechy progresji do OUN	Brak: przerzutów w OUN lub cech progresji przerzutów w OUN	✓	✓	✓
	Obecność: nieobjawowych przerzutów w OUN	✓	✗	✗
	Obecność: objawowych przerzutów lub cech progresji przerzutów w OUN	✗	✗	✗

a) Zgodnie z podpunktem 3.a) w sekcji „ŚWIADCZENIOBIORCY” programu lekowego B.6.: „a) kryzotybin (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 zaawansowanego nowotworu lub chemioterapii jednolekowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu)”

b) Zgodnie z podpunktem 3.b) w sekcji „ŚWIADCZENIOBIORCY” programu lekowego B.6.: „b) alektynib (rearanżacja genów ALK) albo cerytynib (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.”

Szczegółowe kryteria włączenia do PL B6. (leczenie w przypadku rearanżacji ALK) ww. inhibitorów ALK obejmują konieczność spełnienia następujących warunków:

1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka (w przypadku alektynibu dodatkowo dopuszcza się rozpoznanie raka wielkokomórkowego lub NDRP bez ustalonego typu histologicznego NOS);
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;
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 CHT lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na NDRP w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;
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. nieobecność przerzutów w OUN lub cech progresji przerzutów w OUN 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 OUN lub cech progresji przerzutów w OUN 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. wiek powyżej 18 roku życia;
7. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
8. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ostatnim roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);
9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL,
10. czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);
11. czynność wątroby umożliwiającą leczenie:
12. stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,
13. aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;
14. nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotyningu lub alektynibu lub certyningu określonych w ChPL,
15. wykluczenie jednoczesnego stosowania CHT oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie [90].

Katalog chemioterapii dla ICD-10 C34

W ramach katalogu chemioterapii finansowane są m.in. pochodne platyny i leki III generacji zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej (m.in. pemetreksed czy gemcytabina; Tabela 13).

Tabela 13.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [90, 91].

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Kat. Dost.	OD
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, Cisplatinum Accord	Rp	B
Cyklofosfamid	Endoxan	Lz	B
Docetaksel	Docetaxel-Accord	Rpz	B
	Docetaxel-Ebewe,	Rp	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	B
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	Lz	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	B
	Etopozyd Accord	Lz	B
Gemcytabina	Gemcitabinum Accord, Gemsol	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Irynotekan	Campto, Irinotecan Accord,	Lz	B
	Irinotecan Kabi	Rp	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
Lanreotyd	Somatuline Autogel	Rp	B
Metotreksat	Methotreksat-Ebewe, Trexan	Rp	B
	Metotreksat Accord	Rpz.	B
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa	Rp	B
Oktreotyd	Sandostatin, Sandostatin LAR	Rp	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord	Lz	B
Pemetreksed^a	Pemetrexed Accord, , Pemetrexed Fresenius Kabi, Pemetrexed Glenmark, Pemetrexed Sandoz, Pemetrexed SUN	Rpz	B
Topotekan	Hycamtin	Rpz	B
	Topotecan medac, Topotecanum Accord	Lz	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinore bine Accord, Vinorelbine Alvogan	Rp	B

B – bezpłatnie dla pacjenta; Lz – lecnictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

a) Wskazanie refundacyjne obejmuje leczeni pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: gruczolakoraka 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 pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii).

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu raka płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH).

Poniżej zaprezentowano wyniki przeszukania dla brygatynibu, alektynibu, kryzotynibu i cerytynibu (Tabela 14). Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji został przedstawiony w Aneksie (Aneks A).

Brygatynib

Żadna z analizowanych agencji HTA nie wydała rekomendacji finansowej dotyczącej finansowania zaawansowanego ALK-dodatniego NDRP nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. NICE jest obecnie w toku opracowywania rekomendacji w tym wskazaniu. Wydanie rekomendacji przez brytyjską agencję jest zaplanowane na 27 stycznia 2021 roku [92]. Brak wydanych rekomendacji agencji HTA dla brygatynibu jest związany z niedawną jego rejestracją (1 kwietnia 2020 roku).

Alektynib

Wszystkie analizowane agencje HTA pozytywnie odniosły się do finansowania alektynibu u dorosłych osób z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP nie otrzymujących uprzednio terapii inhibitorem ALK. Większość rekomendacji jest jednak uwarunkowana finansowo [85, 93–98].

Kryzotynib

Spośród uwzględnionych agencji HTA tylko AOTMiT negatywnie odniosła się do finansowania kryzotynibu w omawianym wskazaniu [99]. Pozostałe agencje rekomendowały finansowanie kryzotynibu we wskazaniu obejmującym wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK pacjentów z NDRP ALK+, przy czym NICE, SMC oraz CADTH swoje decyzje uwarunkowały finansowo [86, 100–104]

Cerytynib

Jedynie agencja SMC negatywnie odniosła się do finansowania cerytynibu u wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK pacjentów z NDRP ALK+. Swoją decyzję argumentowała brakiem dostarczenia przez wnioskodawcę informacji niezbędnych do prowadzenia procesu wydawania rekomendacji [105]. Polska i brytyjska agencja wydały rekomendacje warunkowe [87, 106–109]. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej cerytynibu wydanej przez CADTH.

Tabela 14.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania inhibitorów ALK w leczeniu ALK-dodatniego NDRP nielezonego uprzednio inhibitorem ALK

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	IQWiG	CADTH	PBAC
Brygatynib	BR	W toku ^a [92]	BR	BR	BR	BR	BR
Alektynib	PR ^w [93]	PR ^w [85]	PR ^w [94]	PR [95]	PR [96]	PR ^w [98]	PR ^w [97]
Kryzotynib	NR [99]	PR ^w [86]	PR ^w [101]	PR [110]	PR [100]	PR ^w [104]	PR [102, 103]
Cerytynib	PR ^w [106]	PR ^w [87]	NR [105]	PR [108]	PR [107]	BR	PR [109]

BR – brak rekomendacji; PR – pozytywna rekomendacja; W – warunek finansowy

a) Wydanie rekomendacji planowane jest na 27 stycznia 2021 roku.

5. Aktualna praktyka kliniczna

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych przedstawiających aktualną praktykę leczenia zaawansowanego, ALK-dodatniego NDRP w Polsce.

Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych inhibitorami ALK w ramach programu lekowego B.6 pochodzące ze sprawozdań NFZ wskazują, że w 2019 roku kryzotynib (refundowany od stycznia 2019 roku) i alektynib (refundowany od lipca 2019 roku) otrzymało odpowiednio 132 oraz 55 osób. Warto zwrócić uwagę na tempo wzrostu stosowania kryzotynibu i alektynibu 2019 roku. Względem I półrocza 33 chorych rozpoczęło terapię kryzotynibem w II półroczu. Natomiast w przypadku alektynibu liczba ta jest większa – 55 pacjentów rozpoczęło leczenie po rozpoczęciu refundacji alektynibem od drugiej połowy 2019 roku. Refundacja cerytynibu w ramach programu lekowego B6. rozpoczęła się stosunkowo niedawno (lek został wpisany na listę refundacyjną obowiązującą od stycznia 2020 roku), stąd liczba osób go stosujących jeszcze nie jest znana (Tabela 15) [111].

Tabela 15.
Liczba pacjentów leczonych inhibitorami ALK w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) [111]

Inhibitor ALK	Liczba leczonych w 2018 roku	Liczba leczonych w 2019 roku	
		I półrocze	I i II półrocze
Kryzotynib	75	99	132
Alektynib	nd	bd	55
Cerytynib	Brak danych – lek refundowany od stycznia 2020 roku		

6. Wstępna analiza kliniczna

6.1. Cel

Celem wstępnej analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów ALK stosowanych w terapii ALK-dodatniego NDRP uprzednio nieleczonych tego typu terapią.

6.2. Wyniki

W przeglądzie systematycznym Elliott 2020 [112] porównano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów kinazy ALK (kryzotynibu, alektynibu, cerytynibu oraz brygatynibu) pomiędzy sobą oraz względem CHT. Wyniki przeglądu (w tym metaanalizy sieciowej) raportowano w odniesieniu do wszystkich populacji niezależnie od historii wcześniejszego leczenia, jak również odrębnie dla pacjentów uprzednio leczonych i uprzednio nieleczonych terapią systemową. Ze względu na zakres niniejszej analizy w poniżej zaprezentowano tylko wyniki dla populacji wcześniej nieleczonej systemowo.

Do przeglądu Elliott 2020 włączono 13 badań RCT, z których 6 badań obejmowało pacjentów z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonych inhibitorami kinazy ALK (Tabela 16).

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej (Rysunek 7) wskazują, że różnice odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) były statystycznie istotne w przypadku porównania ALC z CRZ (HR = 0,63 [0,43; 0,92]) oraz ALC z CHT (HR = 0,51 [0,32; 0,80]). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w pozostałych porównaniach pomiędzy inhibitorami kinazy ALK, a także pomiędzy pozostałymi inhibitorami kinazy ALK oraz CHT (Tabela 17). Trzeba jednak dodać, że badania dla inhibitorów ALK cechują się różnym czasem trwania i nie we wszystkich przypadkach osiągnięto dojrzałość danych umożliwiającą przeprowadzenie finalnych analiz odnośnie do przeżycia całkowitego (np. badanie ALTA-1L, ALESIA).

Wszystkie analizowane inhibitory kinazy ALK cechowały się istotną statystycznie przewagą nad CHT odnośnie do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby. Odnotowano również znamienne statystycznie przewagę BRG i ALC nad CRZ i CER. Natomiast różnica pomiędzy BRG i ALC odnośnie przeżycia wolnego od progresji nie osiągnęła znamienności statystycznej (Tabela 18).

Tabela 16.

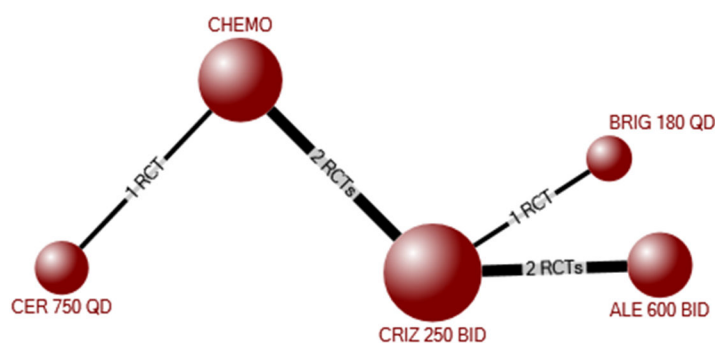
Badania dotyczące efektywności klinicznej inhibitorów kinazy ALK w populacji z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonej inhibitorem kinazy ALK (opracowane na podstawie przeglądu Elliott 2020 [112])

Charakterystyka	ALTA-1L	ALEX	ALESIA	PROFILE 1014	PROFILE 1029	ASCEND-4
Porównanie	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	ALC vs CRZ	CRZ vs CHT	CRZ vs CHT	CER vs CHT
Metodyka	RCT, OL	RCT, OL	RCT, OL	RCT, OL	RCT, OL	RCT, OL
Liczba pacjentów	137 vs 138	152 vs 151	125 vs 62	172 vs 171	104 vs 103	189 vs 187
Mediana wieku pacjentów (lata)	58 vs 60	58 vs 54	51 vs 49	52 vs 54	48 vs 50	55 vs 54
Odsetek mężczyzn	50 vs 41	45 vs 42	51 vs 55	40 vs 37	48 vs 42	46 vs 39
Obecne palenie papierosów (%)	3 vs 5	8 vs 3	3 vs 5	6 vs 3	7 vs 9	8 vs 8
Nigdy niepalący (%)	61 vs 54	61 vs 65	67 vs 73	62 vs 65	75 vs 70	57 vs 65
Przerzuty do OUN	29 vs 30	42 vs 38	35 vs 37	26 vs 27	20 vs 31	31 vs 33
ECOG	0	96 vs 96	93 vs 93	97 vs 98	94 vs 95	96 vs 96
	1	4 vs 4	7 vs 7	3 vs 2	6 vs 5	4 vs 4
	2	4 vs 4	7 vs 7	3 vs 2	6 vs 5	4 vs 4
Gruczolakorak (%)	92 vs 99	90 vs 94	94 vs 97	94 vs 94	96 vs 98	95 vs 98

DB – badanie podwójnie zaślepienie, OL – badanie otwarte; RCT – badanie randomizowane; ALC – alektynyb; BRG – brygatynib; CER – certynyb; CHT – chemioterapia; CRZ - kryzotylinb

Rysunek 7.

Schemat metaanalizy sieciowej dotyczącej inhibitorów kinazy ALK w populacji z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonej inhibitorem kinazy ALK – analiza przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji (na podstawie Elliott 2020 [112])



CHEMO – chemioterapia; CRIZ – kryzotylinb;

Tabela 17.

Porównanie efektywności klinicznej inhibitorów kinazy ALK w populacji z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonej inhibitorem kinazy ALK – analiza dla przeżycia całkowitego (na podstawie Elliott 2020) [112]

Porównanie	HR [95% CI]			
	CHT	CRZ	CER	ALC
CRZ	0,80 [0,61; 1,05]	—	—	—
CER	0,73 [0,50; 1,08]	0,91 (0,57; 1,46]	—	—
ALC	0,51 [0,32; 0,80]	0,63 [0,43; 0,92]	0,69 [0,38; 1,26]	—
BRG	0,79 [0,38; 1,61]	0,98 [0,50; 1,91]	1,07 [0,47; 2,41]	1,55 [0,72; 3,34]

Tabela 18.

Porównanie efektywności klinicznej inhibitorów kinazy ALK w populacji z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonej inhibitorem kinazy ALK – analiza dla przeżycia wolnego od progresji choroby (na podstawie Elliott 2020) [112]

Porównanie	HR [95% CI]			
	CHT	CRZ	CER	ALC
CRZ	0,43 (0,35; 0,53)	—	—	—
CER	0,55 [0,42; 0,73]	1,28 [0,90; 1,81]	—	—
ALC	0,20 [0,14; 0,28]	0,46 [0,35; 0,60]	0,36 [0,23; 0,56]	—
BRG	0,21 [0,13; 0,33]	0,49 [0,33; 0,73]	0,38 [0,23; 0,65]	1,07 [0,66; 1,75]

6.3. Wnioski

Przedstawione powyżej wyniki porównania pośredniego wskazują na znamienne statystycznie przewagę alektynibu i brygatynibu zarówno nad chemioterapią jak i nad pozostałymi inhibitorami kinazy ALK (kryzotynibem i cerytynibem) odnośnie do przeżycia wolnego od progresji. Jednocześnie wyniki przedstawionego przeglądu systematycznego wykazują, na porównywalną skuteczność alektynibu i brygatynibu.

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (NDRP ALK+) nieleczeni uprzednio inhibitorem ALK.

Wnioskowana populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym EMA, tj. „Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, ang. anaplastic lymphoma kinase – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK” [11]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

Pacjenci z populacji docelowej stanowią grupę chorych o niezaspokojonych potrzebach medycznych. Specyfika raka płuca ALK+ wiąże się z istnieniem wielu mechanizmów powstawania oporności na działanie inhibitorów ALK, dlatego w miarę trwania terapii dowolnym preparatem z tej grupy może pojawić się oporność. Istnieje zatem wysoka potrzeba udostępnienia pacjentom nowych terapii, które umożliwią przełamanie bądź niedopuszczenie do występowania oporności na leczenie. Brygatynib jest lekiem pozwalającym uzyskać bardzo dobre efekty terapeutyczne, gdyż stanowi opcję, która aktualnie oddziałuje na największą liczbę poznanych mechanizmów oporności na NDRP ALK+ (Rozdz. 1.2).

7.2. Interwencja

- Brygatynib stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [11].

7.3. Komparatory

- Alektynib stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [10].
- Kryzotynib stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [12].

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję.

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają w I linii leczenia ALK-dodatniego raka płuc zastosowanie leków z grupy inhibitorów kinazy ALK – tj. alektynibu, brygatynibu, cerytynibu lub kryzotynibu [69, 71, 84–87]. Aktualnie w Polsce zarejestrowane i refundowane w przedmiotowym wskazaniu są trzy inhibitory ALK (kryzotynib, alektynib, cerytynib), natomiast czwarty preparat (brygatynib) stanowi interwencję wnioskowaną stanowiącą przedmiot niniejszej analizy.

Pierwszym zarejestrowanym i dostępnym w Polsce inhibitorem ALK był kryzotynib. Stanowi terapię o ugruntowanej pozycji, a zgodnie z danymi NFZ, jest również często stosowany, dlatego został uznany za komparator dla brygatynibu w ramach analiz HTA. Posiada on jednak ograniczenia, w tym przede wszystkim brak możliwości przenikania przez barierę krew-mózg oraz wysokie ryzyko rozwoju oporności, co stosunkowo szybko prowadzi do utraty odpowiedzi. Lek ten cechuje się niską skutecznością u pacjentów z obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wytyczne ESMO nie zalecają jego stosowania przy stwierdzeniu przerzutów do OUN [69]. Spójne z powyższym zaleceniem są również kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego programu lekowego, które zakładają, że kryzotynib może być stosowany wyłącznie u pacjentów bez obecności przerzutów do OUN lub cech progresji przerzutów w OUN po wcześniejszym leczeniu miejscowym.

Spośród wszystkich refundowanych w Polsce terapii, alektynib jest opcją najskuteczniejszą, często stosowaną oraz preferowaną przez wytyczne NCCN. Alektynib uzyskał wyższą siłę rekomendacji w wytycznych NCCN oraz ESMO (Rozdz. 3) niż cerytynib czy kryzotynib. Ponadto, zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego, alektynib jest jedynym preparatem refundowanym u pacjentów z ALK-dodatnim rakiem płuca oraz obecnymi nieobjawowymi przerzutami do mózgu, podczas gdy kryzotynib oraz cerytynib finansowane są tylko w przypadku nieobecności przerzutów do mózgu lub cech progresji przerzutów w OUN po wcześniejszym leczeniu miejscowym. Jednocześnie, wnioskowane wskazanie refundacyjne dla brygatynibu jest zgodne z aktualnym wskazaniem refundacyjnym dla alektynibu (Rozdz. 4.1, Aneks C). Tym samym alektynib jako terapia najskuteczniejsza spośród dostępnych obecnie w Polsce, o najszerszym wskazaniu refundacyjnym oraz stosunkowo często stosowana – stanowi właściwy komparator dla brygatynibu.

Od stycznia 2020 roku w ramach programu lekowego dostępny jest również cerytynib, przy czym aktualnie brak jest informacji o jego rozpowszechnieniu w populacji docelowej. Podobnie jak kryzotynib, także i cerytynib jest objęty refundacją w węższej niż alektynib populacji, tj. wyłącznie u pacjentów bez obecności przerzutów do OUN lub cech progresji przerzutów w OUN po wcześniejszym leczeniu miejscowym. Ponadto opublikowane metaanalizy sieciowe [112, 113] wskazują, że jest to terapia o prawdopodobnie niższej skuteczności niż alektynib i cechuje się również niższą siłą zaleceń klinicznych, dlatego wydaje się, że pomimo formalnej refundacji cerytynib nie będzie stanowił dominującej opcji terapeutycznej w I linii leczenia. Z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa do stosowania dopuszczony został cerytynib w dawce 450 mg/dobę, podczas gdy dostępne dowody naukowe (umożliwiające porównanie pośrednie) dotyczą dawki 750 mg [7], co oznacza że ewentualne porównanie pośrednie obarczone byłoby dodatkową niepewnością.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują też na możliwość zastosowania innych terapii u pacjentów z ALK-dodatnim rakiem płuca (standardowa chemioterapia), ale wyłącznie wówczas, gdy nie można zastosować terapii celowanej. Z uwagi na zapewniony dostęp do inhibitorów kinazy ALK powyższe preparaty nie stanowią opcji terapeutycznej dla brygatynibu w I linii leczenia ALK-dodatniego raka płuca.

Podsumowując, w ramach analiz HTA brygatynib należy porównać z najczęściej stosowanymi inhibitorami ALK w warunkach polskich tj. z kryzotynibem oraz z alektynibem. Kryzotynib to według

aktualnych danych, najczęściej stosowany preparat z grupy inhibitorów kinaz ALK w Polsce, zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej, stanowiący ugruntowaną praktykę kliniczną w Polsce i na świecie, i na świecie. Alektynib, stanowiący drugi pod względem częstości stosowania inhibitor kinazy ALK w Polsce, z szybkim tempem zwiększania rozpowszechnienia po rozpoczęciu jego refundacji, jest uznawany za opcję najskuteczniejszą oraz preferowaną przez wytyczne praktyki klinicznej. Ponadto może być stosowany u wszystkich pacjentów stanowiących populację docelową niniejszej analizy, w tym u chorych z obecnością nieobjawowych przerzutów do OUN.

7.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- Progresja choroby, w tym progresja w ośrodkowym układzie nerwowym.
- Odpowiedź na leczenie.
- Bezpieczeństwo terapii.
- Jakość życia pacjentów.

Punkty końcowe szczegółowo scharakteryzowano w Rozdz. 2.8. niniejszego dokumentu.

7.5. Metodyka badań

- Badania kliniczne z randomizacją.
- Badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej).
- Przeglądy systematyczne dla interwencji.

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

8.1. Brygatynib

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych (kod ATC: L01XE43) [11].

Mechanizm działania

Brygatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanżacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). Brygatynib hamował autofosforylację ALK i fosforylację za pośrednictwem ALK dalszego białka sygnałowego STAT3 w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* [11].

Brygatynib hamował proliferację *in vitro* linii komórkowych charakteryzujących się ekspresją białek fuzyjnych EML4-ALK i NPM-ALK i wykazywał zależne od dawki hamowanie wzrostu ksenoprzeszczepu EML4-ALK-dodatniego NDRP u myszy. Brygatynib hamował *in vitro* oraz *in vivo* żywotność komórek z ekspresją zmutowanych postaci EML4-ALK związanych z opornością na inhibitory ALK, w tym G1202R i L1196M [11].

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana (tabletki) [11].

Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane. Okrągła, biała lub biaława tabletka powlekana o średnicy około 7 mm z wytłoczonym napisem „U3” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. Każda tabletka powlekana zawiera 30 mg brygatynibu. Każda tabletka powlekana zawiera 56 mg laktozy jednowodnej [11].

Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane. Owalna, biała lub biaława tabletka powlekana o długości około 15 mm z wytłoczonym napisem „U7” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. Każda tabletka powlekana zawiera 90 mg brygatynibu. Każda tabletka powlekana zawiera 168 mg laktozy jednowodnej [11].

Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane. Owalna, biała lub biaława tabletka powlekana o długości około 19 mm z wytłoczonym napisem „U13” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie. Każda tabletka powlekana zawiera 180 mg brygatynibu. Każda tabletka powlekana zawiera 336 mg laktozy jednowodnej [11].

Wskazania do stosowania

Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK [11].

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 [11].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu lekami przeciwnowotworowymi. Obecność ALK-dodatniego NDRP należy potwierdzić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Do wyodrębnienia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest wykonanie zwalidowanego testu w kierunku ALK. Ocenę ALK-dodatniego NDRP należy przeprowadzić w laboratorium z potwierdzonym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach [11].

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Alunbrig wynosi 90 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, następnie 180 mg raz na dobę [11].

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 [11].

Jeśli dawka zostanie pominięta lub wystąpią wymioty, nie należy podawać dodatkowej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć w planowanym czasie [11].

Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyści kliniczne u pacjenta [11].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL [11].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem brygatynibu (Tabela 19)

Tabela 19.**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych brygatynibem w badaniu klinicznym III fazy [11]**

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby limfocytów (3-4. stopnia), wydłużenie APTT, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi, hiperglikemia, hiperinsulinemia, hipofosfatemia, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperkalcemia, bezżelazość, ból głowy, neuropatia obwodowa, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze (3-4. stopnia), kaszel, duszność, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności lipazy (3-4. stopnia), nudności, biegunka, zwiększenie aktywności amylazy, wymioty, zaparcie, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, wysypka, świąd, zwiększenie aktywności CPK we krwi, ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, zwiększenie aktywności CPK we krwi (3-4. stopnia), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmęczenie, obrzęk, gorączka,	zapalenie płuc (3-4. stopnia), wydłużenie APTT (3-4. stopnia), niedokrwistość (3-4. stopnia), zmniejszenie liczby neutrofilii (3-4. stopnia), hipofosfatemia (3-4. stopnia), hiperglikemia (3-4. stopnia), hiponatremia (3-4. stopnia), hipokaliemia (3-4. stopnia), zmniejszone łaknienie (3-4. stopnia), zaburzenia pamięci, zaburzenia smaku, neuropatia obwodowa (3-4. stopnia), zawroty głowy (3-4. stopnia), zaburzenia widzenia (3-4. stopnia), tachykardia, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, bradykardia, kołatanie serca, zapalenie płuc, zapalenie płuc (3-4 stopnia), duszność (3-4. stopnia), niestrawność, wzdęcie z oddawaniem gazów, zwiększenie aktywności amylazy (3-4. stopnia), ból brzucha (3-4. stopnia), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności AlAT (3-4. stopnia), zwiększenie aktywności AspAT (3-4. stopnia), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (3-4. stopnia) hiperbilirubinemia (3-4. stopnia), suchość skóry, reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka (3-4. stopnia), reakcja nadwrażliwości na światło (3-4. stopnia), ból w kończynach sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból w kończynach (3-4. stopnia), ból, ból w klatce piersiowej pochodzenia niekardiologicznego, dyskomfort w klatce piersiowej, zmęczenie (3-4 stopnia), zmniejszenie masy ciała

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Alunbrig® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 22 listopada 2018 roku [11]. W dniu 1 kwietnia 2020 roku lek uzyskał rejestrację wśród pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorem ALK.

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku brygatynib (produkt leczniczy Alunbrig®) nie jest obecnie refundowany w Polsce [90].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Jedynym dostępnym preparatem brygatynibu w Polsce jest Alunbrig®, którego wytwórcą jest Takeda Austria GmbH oraz Penn Pharmaceutical Services Limited (podmiot odpowiedzialny Takeda Pharma A/S) [91].

8.2. Kryzotynib

Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01XE16 [12].

Mechanizm działania

Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met), ROS1 (c-ros) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. Recepteur d'Origine Nantais RTK). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK, ROS1 i c-Met w testach biochemicznych, oraz hamuje fosforylację i modulowane, zależne od kinazy, fenotypy w testach komórkowych. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK (w tym [EML4]-ALK (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) i [NPM]-ALK (nucleophosmin), zdarzenia fuzji ROS1 lub amplifikacja locus genu ALK lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych ALK. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu zależała od dawki i była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach *in vivo*. Kryzotynib wykazywał także znaczącą aktywność przeciwnowotworową w badaniach przeszczepów heterogenicznych u myszy, gdzie nowotwory generowano przy użyciu panelu linii komórek NIH-3T3 zmodyfikowanych w celu ekspresji kluczowych fuzji ROS1 zidentyfikowanych w nowotworach człowieka. Przeciwnowotworowa skuteczność kryzotynibu była zależna od dawki i wykazywała korelację z hamowaniem fosforylacji ROS1 w warunkach *in vivo* [12].

Postać farmaceutyczna

Kapsułka twarda [12].

XALKORI 200 mg kapsułki twarde: Biała nieprzezroczysta i różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem "Pfizer" na wieczku oraz "CRZ 200" na korpusie. Każda kapsułka twarda zawiera 200 mg kryzotynibu [12].

XALKORI 250 mg kapsułki twarde: Różowa nieprzezroczysta kapsułka twarda, z nadrukiem "Pfizer" na wieczku oraz "CRZ 250" na korpusie. Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg kryzotynibu [12].

Wskazania do stosowania

XALKORI w monoterapii jest wskazany w:

- leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. *anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer*),
- leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca [75].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem XALKORI powinno być rozpoczęte i prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [75].

Badanie ALK i ROS1: Przy kwalifikacji pacjentów do leczenia produktem XALKORI konieczne jest wykonanie dokładnego i zwalidowanego testu na obecność ALK lub ROS1 (informacje o testach wykorzystywanych w badaniach, patrz punkt 5.1 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia kryzotyningiem należy potwierdzić, że u danego pacjenta występuje ALK-dodatni lub ROS1-dodatni NSCLC. Ocenę należy przeprowadzić w laboratoriach z udokumentowanym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach (patrz punkt 4.4 ChPL) [75].

Dawkowanie: Zalecany schemat dawkowania produktu XALKORI to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły [75].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kryzotyning lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL [75].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kryzotyningu (Tabela 21).

Tabela 20.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kryzotyningu w badaniach klinicznych

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, zmniejszenie apetytu, neuropatia, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, bradykardia, wymioty, biegunka, nudności, zaparcie, ból brzucha, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka, obrzęk, zmęczenie	hipofosfatemia, niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, omdlenia, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie przelyku, niestrawność, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, torbiel nerki, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi

Status rejestracyjny

Kryzotynib (produkt leczniczy Xalkori®) otrzymał w dniu 23 października 2012 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej [12]. W październiku 2015 roku wskazanie rejestracyjne zostało poszerzone o leczenie pacjentów z ALK-dodatnim NDRP w I linii, a w lipcu 2016 roku o wskazanie rejestracyjne poszerzono o pacjentów z ROS1-dodatnim NDRP [114, 115].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku, kryzotynib (produkt leczniczy Xalkori®) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” [90].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Jedynym dostępnym preparatem kryzotynibu w Polsce jest Xalkori®, którego wytwórcą jest Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH (podmiot odpowiedzialny Pfizer Europe MA EEIG) [91].

8.3. Alektynib

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinaz białkowych; kod ATC: L01XE36 [10].

Mechanizm działania

Alektynib to selektywny, silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK i RET. Hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ALK, co prowadzi do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT3 i PI3K/AKT oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych. Metabolit alektynibu (M4) wykazuje zbliżoną siłę działania i aktywność w odniesieniu do ALK. Alektynib może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać [10].

Postać farmaceutyczna

Biała kapsułka twarda, o długości 19,2 mm, z czarnym nadrukiem „ALE” na wieczku oraz z czarnym nadrukiem „150 mg” na drugiej części. Każda kapsułka twarda zawiera chlorowodorek alektynibu w ilości odpowiadającej 150 mg alektynibu. Każda kapsułka twarda zawiera 33,7 mg laktozy (jednowodnej) i 6 mg sodu (w postaci laurylosiarczanu sodu) [10].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) [10].

Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem. [10].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [10].

Do wyselekcjonowania pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest zastosowanie zatwierdzonego testu do oznaczania statusu kinazy ALK. Status ALK-dodatni NDRP powinien zostać potwierdzony przed rozpoczęciem leczenia produktem Alecensa [10].

Zalecana dawka to 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy w ciągu doby podczas posiłku. Całkowita dobową dawkę wynosi 1200 mg [10].

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) [10].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na alektynib lub na którąś z substancji pomocniczych leku wymienioną w punkcie 6.1 ChPL [10].

Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem alektynibu (Tabela 21).

Tabela 21.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem alektynibu zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu [10]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
niedokrwistość, zaparcia, nudności, biegunka, wymioty, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny, wysypka, ból mięśni, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, obrzęk, zwiększenie masy ciała	zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, bradykardia, zapalenie jamy ustnej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, nadwrażliwość na światło, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, ostre uszkodzenie nerek,

Status rejestracyjny

Alektynib (produkt leczniczy Alecensa®) otrzymał w dniu 16 lutego 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. W dniu 18 grudnia 2017 roku poszerzono wskazanie produktu leczniczego Alecensa® w monoterapii o wskazanie do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca [10, 116].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku alektynib (produkt leczniczy Alecensa®) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” [90].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Jedynym dostępnym preparatem alektynibu w Polsce jest Alecensa®, którego wytwórcą jest Roche Pharma AG (podmiot odpowiedzialny Roche Registration GmbH [91]).

9. Bibliografia

1. 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, i in. (2009) Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J. Clin. Oncol.* 27(26):4247–4253.
2. Shaw AT, Engelman JA. (2013) ALK in lung cancer: past, present, and future. *J. Clin. Oncol.* 31(8):1105–1111.
3. Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B, Cabiddu M, Capitanio JF, Brighenti M, Ghilardi M, Gianni L, Barni S, Gregorc V. (2018) Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS One* 13(7):.
4. Pacheco JM, Camidge DR. (2019) Is long-term survival possible for patients with stage IV ALK+ non-small cell lung cancer? *Expert Rev Respir Med* 13(5):399–401.
5. Important prescribing information. Zykadia. Dostęp: https://www.hcp.novartis.com/globalassets/migration-root/hcp/products22/zykadia/alk/pdfs/recommended_dose_important_prescribing_information_letter.pdf (13.1.2021).
6. ChPL Zykadia (Cerytynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_pl.pdf.
7. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu C-J, Hochmair M, Cortot AB, Tsai C-M, Moro-Sibilot D, Campelo RG, i in. (2017) First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 389(10072):917–929.
8. Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Azuma K, Kim YH, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Kumagai T, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, i in. (2020) Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 139:195–199.
9. Mok TSK, Shaw AT, Camidge RD, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, Perol M, Ou S-H, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Peters S. (2019) Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Annals of Oncology* 30:v607.
10. ChPL Alecensa (Alectinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_pl.pdf.
11. ChPL Alunbrig (Brygatynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_pl.pdf.
12. ChPL Xalkori (Kryzotynib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_pl.pdf.
13. Califano R, Camidge D, Kim H-R, Ahn M-J, Yang J, Han J-Y, Hochmair M, Lee KH, Delmonte A, Campelo MRG, Kim D-W, Griesinger F, Filip E, Spira A, Gettinger S, i in. (2020) Brigatinib versus crizotinib in patients with ALK inhibitor-naïve advanced ALK+ NSCLC: results from the phase 3 ALTA-1L trial. *Lung Cancer* 139:S59–S60.
14. Beardslee T, Lawson J. (2018) Alectinib and Brigatinib: New Second-Generation ALK Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol* 9(1):94–101.
15. Gettinger SN, Zhang S, Hodgson JG, Bazhenova L, Burgers S, Kim D-W, Tan DS-W, Koh HA, Ho JCM, Viteri Ramirez S, Shaw AT, Weiss GJ, Langer CJ, Huber RM, Ahn M-J, i in. (2016) Activity of brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ) resistant patients (pts) according to ALK mutation status. *JCO* 34(15_suppl):9060–9060.
16. Zhang S, Anjum R, Squillace R, Nadworny S, Zhou T, Keats J, Ning Y, Wardwell SD, Miller D, Song Y, Eichinger L, Moran L, Huang W-S, Liu S, Zou D, i in. (2016) The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin. Cancer Res.* 22(22):5527–5538.
17. Camidge R, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC, Han J-Y, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, Garcia Campelo MR, Kim D-W, Griesinger F, Filip E, Califano R, Spira A, Gettinger S, i in. (2019) Brigatinib vs crizotinib in patients with ALK inhibitor-naïve advanced ALK1 NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial. *Annals of Oncology* 30 (suppl 9):ix195–ix196.
18. Milanowski J, Szmygin-Milanowska K. (2013) Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca — w którym miejscu jesteśmy? *Pneumonol. Alergol. Pol* 81:55–58.
19. Jassem A, Biernat W, Bryl M. (2014) Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 82:133–149.
20. Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/>.

21. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K. (2019) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf.
22. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. (2014) Obecny stan zwalczania nowotworów w Polsce.
23. GLOBOCAN 2018. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis> (13.1.2021).
24. (2018) Understand how Lung Cancer is Staged and Graded. Dostęp: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/lung-cancer/stages> (21.4.2020).
25. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. (2016) Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther* 9:1023–1028.
26. Jassem A. Nowotwory płuca i opłucnej W: Gajewski P. *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych* Kraków.
27. Gainor JF, Varghese AM, Ou S-HI, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, Pawlak A, Mino-Kenudson M, Yeap BY, Riely GJ, Iafrate AJ, Arcila ME, Ladanyi M, Engelman JA, Dias-Santagata D, i in. (2013) ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 19(15):4273–4281.
28. Wong D, Leung E, So K, Tam I, Sihoe A, Cheng L-C, Ho K-K, Au J, Chung L-P, Wong M. (2009) The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 115:1723–33.
29. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, Choi HG, Kim J, Chiang D, Thomas R, Lee J, Richards WG, Sugarbaker DJ, Ducko C, Lindeman N, i in. (2008) EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 14(13):4275–4283.
30. AOTMiT. (2018) Wniosek o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” (II i III linia leczenia). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/122/AWA/122_AWA_OT.4331.19.2018_Zykadia_NDRP_I_linia_2018.10.31_BIP.pdf.
31. AOTMiT. (2018) Wniosek o objęciu refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.27_BIP.pdf.
32. Blackhall F, Kim D-W, Besse B, Nokihara H, Han J-Y, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. (2014) Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 9(11):1625–1633.
33. (2008) EORTC QLQ-C30 Reference Values. Dostęp: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf.
34. Walker MS, Wong W, Ravelo A, Hazard S, Miller PJ, Schwartzberg L. (2016) Impact of Disease Progression on Patient Reported Outcomes in Advanced Nscl: Evidence from Patients Treated in Real World Community Oncology Settings. *Value in Health* 19(3):A160.
35. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnen HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol* 8(8):997–1003.
36. Wood R, Taylor-Stokes G, Smith F, Chaib C. (2019) The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Qual Life Res* 28(7):1849–1861.
37. Lin H, Pan X, Biller A, Covey K, Huang H, Miller VR, Smith M, West H. (2019) P1.16-28 The Humanistic Burden of ALK+ NSCLC: Findings from the ALKConnect Patient Insight Network and Research Platform. *Journal of Thoracic Oncology* 14(10):S598.
38. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu Y-L, Thomas M, O’Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, i in. (2013) Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 368(25):2385–2394.
39. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F. (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 371(23):2167–2177.
40. Perol M, Peters S, Pavlakis N, Levchenko E, Platania M, Oliveira J, Novello S, Karagiannis T, Zeaiter A, Dziadziuszko R. (2018) 138PD_PR Patient-reported outcomes (PROs) in ALEX: A phase III study of alectinib (ALEC) vs crizotinib (CRIZ) in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 13(4):S80–S81.
41. Pérol M, Pavlakis N, Levchenko E, Platania M, Oliveira J, Novello S, Chiari R, Moran T, Mitry E, Nüesch E, Liu T, Balas B, Konopa K, Peters S. (2019) Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX

- study of alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 138:79–87.
42. Guérin A, Sasane M, Zhang J, Culver K, Macalalad A, Nitulescu R, Wu E, Dea K. (2014) Economic Burden and Treatments of Progression to Metastatic Disease in ALK+ NSCLC Patients: Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* 90(5):S44–S45.
 43. Burudpakdee C, Wong W, Seetasith A, Corvino FA, Yeh W, Gubens M. (2018) Economic impact of preventing brain metastases with alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 119:103–111.
 44. Guérin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R, Wu EQ. (2015) Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ* 18(4):312–322.
 45. Zhang J, Song Y, Zhou Z-Y, Zhang C, Signorovitch J. (2016) 142PD The impacts on work productivity from ceritinib compared with chemotherapy for crizotinib-experienced ALK+ non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 11:S119–S120.
 46. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal statystyczny. Dostęp: <https://psz.zus.pl/kategorie/platnicy-skladek/ubezpieczenia-emerytalne-i-rentowe> (13.1.2021).
 47. Krzakowski M, Jassem J. (2019) Zalecenia PTOK. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf.
 48. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, Varella-Garcia M, Franklin WA, Aronson SL, Su P-F, Shyr Y, Camidge DR, Sequist LV, Glisson BS, Khuri FR, i in. (2014) Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 311(19):1998–2006.
 49. Chan BA, Hughes BGM. (2015) Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 4(1):36–54.
 50. Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. (2014) Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 10(4):199–211.
 51. Krawczyk P, Chorostowska_Wynimko J, Dziadziuszko R. (2014) Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. *Onkol. Prak. Klin.* 10(3):131–137.
 52. Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit | Abbott Molecular. Dostęp: <https://www.molecular.abbott/int/en/products/oncology/vysis-alk-break-apart-fish-probe-kit> (22.4.2020).
 53. VENTANA ALK (D5F3). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/P140025c.pdf.
 54. Vysis® ALK break Apart FISH Probe Kit. Dostęp: https://www.molecular.abbott/sal/en-us/staticAssets/VYSIS_ALK_Package_Insert_30-608521R1_Final.pdf.
 55. Tabela 15.13-3. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - Interna. Dostęp: https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 (22.4.2020).
 56. TNM | UICC. Dostęp: <https://www.uicc.org/resources/tnm> (22.4.2020).
 57. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. (2014) Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol* 6:423–432.
 58. Lung Cancer Survival Rates | 5-Year Survival Rates for Lung Cancer. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (22.4.2020).
 59. Tsimafeyeu I, Moiseenko F, Orlov S, Filippova E, Belonogov A, Nebesnykh A, Khalimov A, Karabina E, Shikina V, Abdelgafur A, Statsenko G, Titova I, Isaichikov D, Makarnyaeva G, Mordovskiy A, i in. (2019) Overall Survival of Patients With ALK-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in the Russian Federation: Nationwide Cohort Study. *JGO* (5):1–7.
 60. Pan X, Kwon CS, Garib SA, Forsythe A, Lin HM. (2019) PCN22 BURDEN OF BRAIN METASTASES (BM) IN ALK+ NON-SMALL CELL LUNG CANCER (ALK+ NSCLC) TREATED WITH FIRST-LINE ALK INHIBITORS: RESULTS OF A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW (SLR). *Value in Health* 22:S439.
 61. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, Uhlmann EJ, Wong ET, Dahlberg SE, Huberman MS, Costa DB. (2015) Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer* 88(1):108–111.
 62. (2020) Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version - National Cancer Institute. pdqCancerInfoSummary, Dostęp: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq> (23.4.2020).
 63. Żyromska A, Makarewicz R. (2004) Przerzuty do mózgu. *Polska Medycyna Paliatywna* 3(1):27–31.
 64. Johung KL, Yeh N, Desai NB, Williams TM, Lautenschlaeger T, Arvold ND, Ning MS, Attia A, Lovly CM, Goldberg S, Beal K, Yu JB, Kavanagh BD, Chiang VL, Camidge DR, i in. (2016) Extended Survival and Prognostic Factors for Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastasis. *J. Clin. Oncol.* 34(2):123–129.

65. Jahanzeb M, Lin HM, Pan X, Yin Y, Hou P, Nordstrom BL, Desai A, Socinski MA. (2018) Real-world progression-free survival of patients on anaplastic lymphoma kinase (ALK) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 29:viii504.
66. Davies J, Martinec M, Coudert M, Delmar P, Crane G. (2019) Real-world anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement testing patterns, treatment sequences, and survival of ALK inhibitor-treated patients. *Curr Med Res Opin* 35(3):535–542.
67. Seebacher NA, Stacy AE, Porter GM, Merlot AM. (2019) Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *J Exp Clin Cancer Res* 38(1):1–39.
68. Krawczyk P, Wojas-Krawczyk K. (2015) Przeciwciała monoklonalne przeciw immunologicznym punktom kontroli w leczeniu chorych na nowotwory. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 11(2):76–86.
69. Planchard D, Popatt S, Kerr K. (2018) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: <https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1>.
70. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leigh NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, i in. (2017) Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 35(30):3484–3515.
71. NCCN. (2020) Non-Small Cell Lung Cancer v3.2020. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
72. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.
73. Płużański A. (2014) Evaluation of response to treatment — criteria RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(4):331–335.
74. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, Hochmair MJ, Li JY-C, Chang G-C, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim D-W, Bearz A, i in. (2018) Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 379(21):2027–2039.
75. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkovicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
76. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. (1994) The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur. J. Cancer* 30A(5):635–642.
77. Institute for Family Health. Understanding Adverse Events. Dostęp: <https://pdf4pro.com/amp/view/25-understanding-adverse-events-icssc-275759.html> (13.1.2021).
78. BioOncology. Clinical Trial Safety Endpoints. Dostęp: <https://www.biooncology.com/clinical-trials/safety-endpoints.html> (5.12.2016).
79. CTCAE v4.0 Terms. Dostęp: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
80. Władysław M, Szmurło D, Wojciechowski P. (2014) Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii - analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(3):138–145.
81. Mauguen A, Pignon J-P, Burdett S, Domerg C, Fisher D, Paulus R, Mandrekar SJ, Belani CP, Shepherd FA, Eisen T, Pang H, Collette L, Sause WT, Dahlberg SE, Crawford J, i in. (2013) Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol.* 14(7):619–626.
82. Clarke JM, Wang X, Ready NE. (2015) Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials—are we in a new era? *Transl Lung Cancer Res* 4(6):804–808.
83. Hotta K, Kato Y, Leigh N, Takigawa N, Gaafar RM, Kayatani H, Hirata T, Ohashi K, Kubo T, Tabata M, Tanimoto M, Kiura K. (2015) Magnitude of the benefit of progression-free survival as a potential surrogate marker in phase 3 trials assessing targeted agents in molecularly selected patients with advanced non-small cell lung cancer: systematic review. *PLoS ONE* 10(3):e0121211.
84. ESMO. Clinical Practice Living Guidelines – Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/metastatic-non-small-cell-lung-cancer> (22.4.2020).
85. NICE. Alectinib for untreated LK-positive advanced non-small-cell lung cancer TA536. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta536/resources/alectinib-for-untreated-alkpositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606904299717>.
86. NICE. (2016) Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer TA406. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406/resources/crizotinib-for-untreated-anaplastic-lymphoma-kinasepositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82604546118853>.

87. NICE. (2018) Ceritinib for untreated ALK-positiv-positive non-e non-small-cell lung cancersmall-cell lung cancerTA500. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta500/resources/ceritinib-for-untreated-alkpositive-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82606712823493>.
88. Cancer Care Ontario. (2017) Treatment of Patients with Stage III (N2 or N3) Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/pebc7-3v3f_0.pdf (23.4.2020).
89. Cancer Care Ontario. (2016) Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <https://www.cancercareontario.ca/en/content/systemic-treatment-patients-advanced-non-small-cell-lung-cancer> (23.4.2020).
90. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/48d4c8df-7fd7-49ab-9170-c4aa6659a857>.
91. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskie. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/44/journal/5462.
92. NICE. Project information Brigatinib for ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer that has not been previously treated with an ALK inhibitor [ID1468] | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10351> (27.4.2020).
93. AOTMiT. (2018) Rekomendacja nr 94/2018z dnia 12 października 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Alecensa (alektyninib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/REK/RP_94_2018_Alecensa_I_linia.PDF.
94. SMC Scottish. (2018) Alectinib hydrochloride (Alecensa). Advice. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3645/alectinib-hydrochloride-alecensa-final-july-2018-for-website.pdf>.
95. HAS. (2018) Commission de la Transparence. Alecensa. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16771_ALECENSA_1ere%20Ligne_Avis%20CT16771.pdf.
96. IQWiG. (2018) [A17-67] Alectinib (non-small cell lung cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a17-67-alectinib-non-small-cell-lung-cancer-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.8474.html>.
97. PBAC. July 2017 PBAC Meeting – Positive Recommendations. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/positive-recommendations-2017-07.pdf>.
98. CADTH. (2018) pCODR Alectinib Alecensaro. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nsclc_1stln_fn_rec.pdf.
99. (2017) Rekomendacja nr 45/2017 z dnia 19 lipca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsulek twardych, Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsulek twardych, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotyningu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/REK/RP_Xalkori_45_2017.pdf.
100. IQWiG. (2016) [A16-26] Crizotinib – Addendum to Commission A15-59. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A16-26_Crizotinib_Addendum-to-Commission-A15-59.pdf.
101. SMC Scottish. Crizotinib (Xalcori). Advice. Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1504/crizotinib_xalcori_final_june_2016_for_website.pdf.
102. PBAC. (2014) November 2014 PBAC Meeting. Dostęp: www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2014-11/positive-recommendations.docx.
103. (2017) March 2017 PBAC Meeting - Positive Recommendations. Xalkori (crizotinib). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-03/positive-recommendations-2017-03.pdf>.
104. CADTH. (2015) pCODR Expert Review Committee (pERC) Xalcori. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_xalkori_1stln_nsclc_fn_rec.pdf.
105. SMC Scottish. (2018) Ceritinib (Zykadia) Advice. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3275/ceritinib-zykadia-non-sub-final-march-2018-for-website.pdf>.
106. AOTMiT. (2018) Rekomendacja nr 111/2018z dnia 16 listopada2018r. PrezesaAgencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Zykadia (certyninib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)". Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/122/REK/RP_111_2018_Zykadia_I_linia.pdf.

107. IQWiG. (2017) [A17-32] Ceritinib (non-small cell lung cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/A17-32_Ceritinib_Extract-of-dossier-assessment_V1-0.pdf.
108. HAS. (2017) Transparency Committee Opinion summary. Zykadia. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/zykadia_poumon_1ligne_sapub_ct16500_en_def.pdf.
109. PBAC. (2019) The Pharmaceutical Benefits Scheme. Ceritinib. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/11056X>.
110. HAS. Transparency Committee Opinion Summary. Xalcori. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/xalkori_cbnpc_alk_summary_ct16041.pdf.
111. NFZ. (2020) UCHWAŁA Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. Tabele. IV.3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html>.
112. Elliott J, Bai Z, Hsieh S-C, Kelly SE, Chen L, Skidmore B, Yousef S, Zheng C, Stewart DJ, Wells GA. (2020) ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 15(2):e0229179.
113. EUnetHTA. (2018) Rapid assessment of pharmaceutical technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Alectinib as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer. Project ID: PTJA03. Version 1.3. Dostęp: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/PTJA03-Alectinib-Final-Assessment-Report.pdf> (13.5.2020).
114. EMA. (2016) Xalkori Crizotinib Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xalkori_en.pdf.
115. EMA. (2015) Xalkori crizotinib. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xalkori_en-0.pdf.
116. European Commission. Alecensa. Dostęp: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1169.htm> (28.4.2020).

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Liczba nowych przypadków, liczba zachorowań i liczba zgonów z powodu raka płuc na świecie w 2018 roku (wartości estymowane)	11
Tabela 2.	Zachorowalność oraz liczba zgonów z powodu raka płuca wśród polskich pacjentów w 2017 roku (KRN) [20]	12
Tabela 3.	Raportowane w różnych źródłach dane dotyczące odsetka pacjentów z NDRP ALK+	13
Tabela 4.	Liczebność populacji pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP wg opinii ekspertów klinicznych [30].....	14
Tabela 5.	Skala ECOG/WHO-Zubroda oceniająca stan sprawności pacjenta onkologicznego [55].	19
Tabela 6.	Porównanie inhibitorów ALK stosowanych w terapii NDRP ALK+ [6, 10–12, 14, 16].....	24
Tabela 7.	Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [70].....	26
Tabela 8.	Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [70]	26
Tabela 9.	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [70]	27
Tabela 10.	Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad NDRP ze szczególnym uwzględnieniem prac obejmujących pacjentów z ALK-dodatnim NDRP	29
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia raka płuca z obecnością rearanżacji ALK	30
Tabela 12.	Różnice w kryteriach kwalifikacji do leczenia alektynibem, cerytynibem i kryzotynibem w ramach programu lekowego B.6 [89].	34
Tabela 13.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak płuca (ICD-10: C34) [89, 90].	35
Tabela 14.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania inhibitorów ALK w leczeniu ALK-dodatniego NDRP nieleczonego uprzednio inhibitorem ALK	38
Tabela 15.	Liczba pacjentów leczonych inhibitorami ALK w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) [110]	39
Tabela 16.	Badania dotyczące efektywności klinicznej inhibitorów kinazy ALK w populacji z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonym inhibitorem kinazy ALK (opracowane na podstawie przeglądu Elliott 2020 [111])	41
Tabela 17.	Porównanie efektywności klinicznej inhibitorów kinazy ALK w populacji z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonym inhibitorem kinazy ALK – analiza dla przeżycia całkowitego (na podstawie Elliott 2020) [111]	41
Tabela 18.	Porównanie efektywności klinicznej inhibitorów kinazy ALK w populacji z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonym inhibitorem kinazy ALK – analiza dla przeżycia wolnego od progresji choroby (na podstawie Elliott 2020) [111].....	42
Tabela 19.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych brygatynibem w badaniu klinicznym III fazy [11]	48
Tabela 20.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kryzotynibu w badaniach klinicznych	50
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem alektynibu zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu [10]	52
Tabela 22.	Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC, 2016) [47].....	62
Tabela 23.	Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016) [47]	63
Tabela 24.	Szczegółowe rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania brygatynibu	64
Tabela 25.	Szczegółowe rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania alektynibu	64
Tabela 26.	Szczegółowe rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania kryzotynibu	64
Tabela 27.	Szczegółowe rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania cerytynibu	65

Rysunki

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby pacjentów z NDRP ALK+ (opracowanie własne).....	9
------------	---	---

Rysunek 2. Wskaźniki zachorowań i śmiertelności na raka płuca w roku 2018 dla wybranych krajów europejskich (GLOBOCAN)	11
Rysunek 3. Objawy raka płuca [47]	20
Rysunek 4. Mechanizm działania inhibitorów kinazy ALK. Opracowanie własne na podstawie [67]	23
Rysunek 5. Charakterystyka brygatynibu [opracowanie własne]	23
Rysunek 6. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP*	32
Rysunek 7. Schemat metaanalizy sieciowej dotyczącej inhibitorów kinazy ALK w populacji z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonej inhibitorem kinazy ALK – analiza przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji (na podstawie Elliott 2020 [111])	41

Wykresy

Wykres 1. Zachorowania i zgony z powodu raka płuca w Polsce w latach 2012-2017 (KRN) [20]	12
Wykres 2. Roczna, 3-letnia i 5-letnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2012 i 2018 roku [22, 23]	13
Wykres 3. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 leczonych w latach 2012-2017 (dane NFZ) [30, 31]	14
Wykres 4. Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych w latach 2016-2019 osobom chorym z rozpoznaniem nowotworu złośliwego oskrzela (ICD-10 C34) wg danych ZUS [46]	16
Wykres 5. Liczba dni absencji chorobowej w latach 2016-2019 spowodowanej rozpoznaniem nowotworu złośliwego oskrzela (ICD-10 C34) wg danych ZUS [46]	17
Wykres 6. Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2016-2019 z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10 C34) wg danych ZUS [46]	17
Wykres 7. Odsetki 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem raka płuca w zależności od stadium zaawansowania choroby [58]	21
Wykres 8. Odsetki rocznych i 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem ALK-dodatniego NDRP w zależności od zastosowanego leczenia [30, 59]	21

Aneks A. Skala TNM

Tabela 22.
Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC, 2016) [47]

Cecha	Charakterystyka
T	
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 gruczolowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczolowy ≤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 oskrzeli 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: <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej • naciekanie opłucnej 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: <ul style="list-style-type: none"> • ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) • nerw przeponowy • osierdzie ścienne <p style="text-align: center;">lub</p> 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych

Cecha	Charakterystyka
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednio 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	
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	Mnogie przerzuty w jednym narządzie lub przerzuty w różnych narządach

Tabela 23.
Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2016) [47]

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 T2a, T2b T3	N1	M0
		N1	M0
		N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b T3 T4	N2	M0
		N2	M0
		N1	M0
		N0, N1	M0
IIIB	T3, T4 T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N2	M0
		N3	M0
		N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a, M1b
IVB	Każde T	Każde N	M1c

Aneks B. Rekomendacje agencji HTA

Tabela 24.
Szczegółowe rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania brygatynibu

Agencja	Wynik rekomendacji [ref]	Data wydania	Szczegółowe wskazanie	Informacje dodatkowe
NICE	W toku [52]	x ^a	Brygatyn b stosowany u pacjentów z ALK-pozytywnym NDRP uprzednio nieleczonych inhibitorem ALK	x

a) Planowana data wydania rekomendacji to 27 stycznia 2021 roku.

Tabela 25.
Szczegółowe rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania alektynibu

Agencja	Wynik rekomendacji [ref]	Data wydania	Szczegółowe wskazanie	Informacje dodatkowe
AOTMIT	PR [93]	2018	Pierwsza linia leczenia ALK-pozytywnego NDRP	Warunek pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka
NICE	PR [85]	2018	Uprzednio nieleczeni dorośli pacjenci z ALK-pozytywnym NDRP	Warunek zapewnienia produktu leczniczego zgodnie z zapisami umowy handlowej
SMC	PR [94]	2018	Pierwsza linia leczenia ALK-pozytywnego NDRP	Warunek działania Programu Dostępu Pacjenta oraz odpowiedniego poziomu ceny (równiej lub niższej niż cena katalogowa)
HAS	PR [95]	2018	Pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z ALK-pozytywnym NDRP	x
IQWiG	PR [96]	2018	Pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z ALK-pozytywnym NDRP	x
CADTH	PR [98]	2018	Pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z ALK-pozytywnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP	Warunek: Efektywność kosztowa na akceptowalnym poziomie
PBAC	PR [97]	2017	Dowolna linia leczenia: • NDRP w stadium IIIB lub IV, NDRP, WHO PS ≤2 oraz ALK+ stwierdzone w ≥15% komórek	Warunek: cena alektynibu nie powinna być wyższa niż cena efektywna cerytynibu (na podstawie kosztu za dzień leczenia)

Tabela 26.
Szczegółowe rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania kryzotynibu

Agencja	Wynik rekomendacji [ref]	Data wydania	Szczegółowe wskazanie	Informacje dodatkowe
AOTMIT	NR [99]	2017	Leczenie zaawansowanego ALK-dodatniego NDRP	x
NICE	PR [86]	2016	Uprzednio nieleczeni dorośli pacjenci z ALK-pozytywnym NDRP	Warunek udzielenia rabatu w dostępie pacjenta do leku

Agencja	Wynik rekomendacji [ref]	Data wydania	Szczegółowe wskazanie	Informacje dodatkowe
SMC	PR [101]	2016	Pierwsza linia leczenia ALK-pozytywnego NDRP	Warunek działania Programu Dostępu Pacjenta oraz odpowiedniego poziomu ceny (równej lub niższej niż cena katalogowa)
HAS	PR [110]	2017	Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ALK-pozytywnego NDRP	x
IQWiG	PR [100]	2016	Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ALK-pozytywnego NDRP	x
CADTH	PR [104]	2015	Pierwsza linia leczenia zaawansowanego ALK-pozytywnego NDRP. Pacjenci z ECOG 0-2	Warunek: Efektywność kosztowa na akceptowalnym poziomie
PBAC	PR [102, 103]	2014 i 2017	Dowolna linia leczenia: NDRP w stadium IIIB lub IV, NDRP, WHO PS ≤2 oraz ALK+ stwierdzone w ≥15% komórek	x

Tabela 27.
Szczegółowe rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania cerytynibu

Agencja	Wynik rekomendacji [ref]	Data wydania	Szczegółowe wskazanie	Informacje dodatkowe
AOTMIT	PR [106]	2018	Pierwsza linia leczenia ALK-pozytywnego NDRP	Warunek pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka
NICE	PR [87]	2018	Uprzednio nieleczeni dorośli pacjenci z ALK-pozytywnym NDRP	Warunek udzielenia rabatu w dostępie pacjenta do leku
SMC	NR [105]	2018	Pierwsza linia leczenia ALK-pozytywnego zaawansowanego NDRP	x
HAS	PR [108]	2017	Pierwsza linia leczenia ALK-pozytywnego zaawansowanego NDRP	x
IQWiG	PR [107]	2017	Pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z ALK-pozytywnym NDRP (Nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania cerytynibu w porównaniu z terapią kryzotynibem)	x
PBAC	PR [109]	2019	Dowolna linia leczenia: NDRP w stadium IIIB lub IV, NDRP, WHO PS ≤2 oraz ALK+ stwierdzone w ≥15% komórek	x

Aneks C. Projekt programu lekowego

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria włączenia</p> <p>1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolaka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolaka;</p> <p>1.2. obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescencje in situ hybridisation</i> – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>new-generation sequencing</i> – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>1.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radykalnej radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii;</p> <p>1.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z</p>	<p>Dawkowanie brygatynibu w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji refundacyjnej.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;</p> <p>2) potwierdzenie obecności rearanżacji w genie ALK</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>9) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>10) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>11) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p>

<p>zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) lub przerzuty do OUN bez cech progresji po leczeniu miejscowym lub przerzuty do OUN bez klinicznych objawów lub konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów;</p> <p>1.6. ustąpienie lub zmniejszenie do 2. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>1.7. wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>1.8. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>1.9. 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>1.10. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.11. czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <p>a) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy (GGN) w przypadku stężenia bilirubiny ≤ 2 GGN lub</p> <p>b) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 3-krotnej górnej granicy normy (GGN) w przypadku stężenia bilirubiny > 2 GGN;</p> <p>1.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania brygatynibu określonych w</p>		<p>2. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6)</p> <p>7) EKG.</p> <p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych.</p> <p>3. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia</p> <p>1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące.</p>
---	--	---

<p>Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <p>(1) z zasadami terapii określonymi w punktach 2.1, 2.2, 2.3.</p> <p>oraz</p> <p>(2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.</p> <p>2.1. Stosowanie brygatynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>b) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni).</p> <p>2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <p>a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem</p>		<p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych – SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).</p> <p>4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 8. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>
---	--	--

<p>nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>3.1. wystąpienie uogólnionej progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1. - powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%;</p> <p>3.2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 5.0. (ang. common terminology criteria for adverse events – version 5.0.);</p> <p>3.4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji</p>		
---	--	--

<p>CTC-AE w wersji 5.0. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 5.0.);</p> <p>3.5. wystąpienie nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>3.6. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>3.7. przebyte wcześniej systemowe leczenie z powodu zaawansowanego nowotworu z wykorzystaniem innego inhibitora ALK;</p> <p>3.8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>3.9. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p>		
--	--	--