



IGNORANTIA NOCET

Rozlytrek[®] (entrektynib) w leczeniu dorosłych chorych z *ROS1*-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami *ROS1*

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 25.09.2020 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie wytycznych; • Wyszukiwanie rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; • Epidemiologia i obciążenie chorobą.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis komparatora; • Epidemiologia i obciążenie chorobą.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie.....	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny.....	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogeneza	15
3.4. Rozpoznawanie.....	17
3.4.1. Diagnostyka raka płuca	17
3.4.2. Diagnostyka rearanżacji genu <i>ROS1</i>	22
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	23
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	23
3.5.2. Rokowanie i powikłania	24
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	25
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	27
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	29
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	29
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	42

3.7.3.	Niezaspokojona potrzeba lecznicza	43
4.	Interwencja – entrektytib.....	44
4.1.	Rekomendacja dotyczące finansowania entrektytibu.....	47
4.1.1.	Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	47
4.1.2.	Rekomendacje AOTMiT	51
5.	Komparatory.....	83
5.1.	Komparator	84
6.	Efekty zdrowotne.....	87
7.	Rodzaj i jakość dowodów	90
8.	Kierunki analiz.....	92
8.1.	Analiza kliniczna.....	92
8.2.	Analiza ekonomiczna	96
8.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	97
9.	Załączniki.....	98
9.1.	Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	98
9.2.	Opis rekomendacji i siły dowodów.....	99
10.	Spis tabel.....	105
11.	Bibliografia.....	107

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AIOM	wł. <i>Associazione Italiana di Oncologia Medica</i> - Włoskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
ALK+	ALK-dodatni
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
b/d	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – kanadyjska agencja rządu prowincji Ontario odpowiedzialna za rozwijanie opieki nad chorymi na raka
CER	certynib
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChT	chemioterapia
CRT	chemioradioterapia
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EGFR	ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> – receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EML4-ALK	ang. <i>echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphoma kinase</i> – gen fuzyjny kodujący chimeryczne białko cytoplazmatyczne o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
ERG	ang. <i>evidence review group</i> – grupa weryfikująca dowody
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GGO	ang. <i>ground glass opacity</i> – guzki typu matowej szyby
Gy	ang. <i>Gray</i> – grej, jednostka dawki pochłoniętej w Międzynarodowym Układzie Jednostek Miar

Skrót	Rozwinięcie
HGFR	ang. <i>Hepatocyte Growth Factor Receptor</i> – receptor czynnika wzrostu hepatocytów
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów efektywności
KRAS	ang. <i>v-Ki-ras2, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
PD-L1	ang. <i>programmed death-ligand 1</i> – ligand programowanej śmierci komórki 1
PEM	pemetreksed
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa emisyjna tomografia
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLAT	platyna
PS	ang. <i>Performance Status</i> – stan sprawności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RFA	ang. <i>radiofrequency ablation</i> – ablacja prądem o częstotliwości radiowej
ROS1	ang. <i>proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1</i> – protoonkogenna kinaza tyrozynowa ROS1
RTK	ang. <i>receptor tyrosine kinase</i> – receptor kinazy tyrozynowej
SABR	ang. <i>stereotactic radiotherapy</i> – radioterapia stereotaktyczna
SBRT	ang. <i>stereotactic body radiotherapy</i> – radioterapia stereotaktyczna ciała
SEOM	ang. <i>Servicio de Oncología Médica</i> – hiszpańskie stowarzyszenie onkologii klinicznej
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – szkocka organizacja zajmująca się publikowaniem wytycznych praktyki klinicznej
TK	tomografia komputerowa
TNM	ang. <i>Tumor, Nodus, Metastases</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu obejmująca ocenę guza, węzłów chłonnych i przerzutów
TPS	ang. <i>tumour proportion score</i> – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Skrót	Rozwinięcie
VATS	ang. <i>Video Assisted Thoracoscopic Surgery</i> – wideotorakoskopowa lobektomia mankietowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<p>Dorośli chorzy z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczeni wcześniej inhibitorami ROS1. Pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowego programu lekowego.</p>
INTERWENCJA	<p>Entrektytib w postaci kapsułek twardych w dawce 600 mg przyjmowany doustnie raz na dobę (zgodnie z ChPL Rozlytrek®).</p> <p>Entrektytib jest inhibitorem receptorów tropomiozynowych kinaz tyrozynowych: TRKA, TRKB oraz TRKC (kodowanych przez geny neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej NTRK – NTRK1, NTRK2, NTRK3), kinazy tyrozynowej protoonkogenu ROS1 (ROS1) oraz kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK). Entrektytib hamuje także geny JAK2 i TNK2. Główny aktywny metabolit entrektytibu, M5, wykazuje podobną aktywność w badaniach <i>in vitro</i> przeciwko TRK, ROS1 i ALK.</p> <p>Białka fuzyjne, które zawierają domeny kinazy TRK, ROS1 lub ALK, mogą sterować potencjałem nowotworowym poprzez hiperaktywację dalszych szlaków sygnałowych prowadzących do nieograniczonej proliferacji komórek. Entrektytib wykazuje działanie hamujące <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> linii komórek rakowych pochodzących z wielu typów nowotworów zawierających geny fuzyjne NTRK, ROS1 i ALK.</p> <p>Entrektytib wykazuje stabilny stosunek stężenia w przypadku bariery krew-mózg oraz wykazuje przeciwnowotworową aktywność <i>in vivo</i> u myszy z wewnątrzczaszkową implantacją nowotworowych linii komórkowych TRKA oraz ALK.</p>
KOMPARATOR	<p>Wiodące zagraniczne oraz polskie wytyczne wskazują, że w leczeniu chorych z rearanżacją genu ROS1 zastosowanie znajdują inhibitory kinazy tyrozynowej ALK. W pierwszej linii leczenia wymieniane są poza entrektytibem (wskazany przez najnowsze wytyczne NCCN 2020) – kryzotylib oraz cerytynib.</p> <p>Praktyka kliniczna w Polsce, w 1. linii leczenia chorych z NDRP i z rearanżacją genu ROS1, definiowana aktualnym Wykazem leków refundowanych, obejmuje zastosowanie kryzotylibu – jest to jedyna finansowana terapia w dedykowanym programem lekowym (B.6.). Zgodnie z treścią programu lekowego, kryzotylib finansowany jest w leczeniu chorych z rearanżacją 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).</p> <p>Biorąc pod uwagę polskie i zagraniczne wytyczne, a także zapisy programu lekowego w ramach którego leczeni są chorzy z NDRP i z rearanżacją genu ROS1, potencjalnym komparatorem dla entrektytibu będzie kryzotylib.</p>

Kryzotynib w postaci kapsułek twardych w dawce 500 mg przyjmowany doustnie 2 razy na dobę – po 250 mg (zgodnie z *ChPL Xalkor*®).

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i stanowi pierwszą przyczynę zgonów w onkologii. Rocznie z jego powodu umiera ponad 20 tys. chorych. Pomimo stałego postępu w diagnostyce i terapii 5-letnie przeżycia pozostają niezadowalające, co spowodowane jest głównie rozpoznawaniem tego nowotworu w wysokim stopniu zaawansowania, które uniemożliwia przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego – jedynej metody pozwalającej obecnie na pełne wyleczenie. Chemioterapia (np. gemcytabina, docetaksel, winorelbina, pemetreksed), w porównaniu z BSC, wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz poprawia jakość życia, jednak u większości chorych dochodzi do progresji choroby, nawet po ok. 3 miesiącach. Leczenie systemowe klasyczną chemioterapią chorych z NDRP przynosi zatem niezadowalające efekty. W ostatnich latach nastąpiła zmiana paradygmatu w praktyce leczenia raka, który opiera się na lepszym zrozumieniu onkogennych procesów sygnalizacyjnych.

Zmiany molekularne w określonych kinazach mogą skutkować konstytutywną aktywnością receptorów, która może inicjować i napędzać postęp choroby nowotworowej. W świetle tych informacji zastosowanie terapii ukierunkowanej na określone zmiany molekularne stało się przełomem w onkologii precyzyjnej. Możliwa jest znaczna poprawa wyników leczenia, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego chorych przy zastosowaniu leczenia ukierunkowanego molekularnie.

W związku z powyższym zaleca się stosowanie terapii celowanych, które stanowią zindywidualizowane podejście w leczeniu nowotworu. W Polsce jedyną terapią celowaną refundowaną we wnioskowanej populacji jest kryzotynib. Objęcie refundacją produktu leczniczego Rozlytrek® daje możliwość poszerzenia spektrum terapeutycznego dla chorych z NDRP z rearanżacją genu *ROS1*.

Ponadto wśród chorych z NDRP z rearanżacją *ROS1* istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do terapii wykazujących aktywność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Blisko u 40% chorych stwierdza się przerzuty do OUN w momencie rozpoznania nowotworu, co wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i znacznym obniżeniem jakości życia. Na aktywność entrektynibu w obrębie OUN oraz skuteczność w zapobieganiu przerzutom do mózgu zwrócono uwagę w najnowszej rekomendacji finansowej wydanej przez NICE w 2020 roku. Natomiast kryzotynib wykazuje nieoptymalną penetrację do OUN, co potwierdzono w badaniu z udziałem chorych z *ALK*-dodatnim NDRP.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- czas przeżycia całkowitego;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne.
- Publikacje pełnotekstowe.¹
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

¹ do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla największej, dostępnej liczby chorych leczonych entrektytibem lub wyniki porównań pośrednich ENT vs KRYZ.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Rozlytrek® (entrektytib) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1 jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
 - proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).
-

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Rozlytrek® jest wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu:

- dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1;
- dorosłych chorych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (*NTRK*):
 - u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz
 - którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora *NTRK*;
 - dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych [ChPL Rozlytrek®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Rozlytrek® (entrektytib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Rozlytrek®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej wyróżnia się następujące typy histologiczne:

- gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*) – około 45% przypadków;
- rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*) – około 30% przypadków;
- rak wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*) – około 10% przypadków;
- inny/nieokreślony niedrobnokomórkowy rak płuca, bliżej nieokreślony;
- drobnokomórkowy (15% przypadków raka płuca) [PTOK 2019].

Pozostałe typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznań pierwotnych nowotworów płuca. Od 2015 roku obowiązuje również klasyfikacja patomorfologiczna nabłonkowych nowotworów płuca wprowadzona przez WHO, która w porównaniu z poprzednią wersją z 2011 roku obejmuje kilka istotnych zmian:

- nowy podział raków gruczołowych i płaskonabłonkowych;
- konieczność wykorzystywania w diagnostyce patomorfologicznej badań immunohistochemicznych (IHC) oraz genetycznych w celu indywidualizacji leczenia;
- zalecenie rozpoznawania raka wielkokomórkowego wyłącznie w materiale pooperacyjnym;
- połączenie w jednej grupie raków z cechami aktywności neuroendokrynej [PTOK 2019].

Szczegółowy opis klasyfikacji patomorfologicznej raka płuca według WHO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO z 2015 roku

Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca
Typ: rak gruczołowy
<ul style="list-style-type: none"> • Rak gruczołowy tapetujący (<i>lepidic adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy groniasty (<i>acinar adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy brodawkowy (<i>papillary adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy drobnobrodawkowy (<i>micropapillary adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy lity (<i>solid adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy naciekający z wytwarzaniem śluzu (<i>invasive mucinous adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu (<i>mixed mucinous and nonmucinous</i>) • Rak gruczołowy koloidalny (<i>colloid adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy z komórek typu płodowego (<i>fetal adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy z komórek typu jelitowego (<i>enteric adenocarcinoma</i>) • Rak gruczołowy o niewielkiej inwazyjności (<i>minimally invasive adenocarcinoma</i>) z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>) • Zmiany przedinwazyjne: atypowa hiperplazja gruczołowa (<i>atypical adenomatous hiperplasia</i>) oraz rak gruczołowy in situ (<i>adenocarcinoma in situ</i>) z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu (<i>mucinous lub nonmucinous</i>)
Typ: rak płaskonabłonkowy
<ul style="list-style-type: none"> • Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący (<i>keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) • Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący (<i>non-keratinizing squamous-cell carcinoma</i>) • Zmiana przedinwazyjna — rak płaskonabłonkowy in situ (<i>squamous-cell carcinoma in situ</i>)
Typ: rak wielkokomórkowy
Typ: rak gruczołowo-płaskonabłonkowy
Typ: raki mięsakowate
<ul style="list-style-type: none"> • Rak mięsakowaty pleomorficzny (<i>pleomorphic sarcomatoid carcinoma</i>) • Rak wrzecionowatokomórkowy (<i>spindle-cell sarcomatoid carcinoma</i>) • Rak olbrzymiokomórkowy (<i>giant-cell sarcomatoid carcinoma</i>) • Mięsakorak (<i>carcinosarcoma</i>) • Blastoma płuca (<i>pulmonary blastoma</i>)
Typ: raki typu z gruczołów ślinowych
<ul style="list-style-type: none"> • Rak śluzowo-naskórkowy (<i>mucoepidermoid carcinoma</i>) • Rak gruczołowo-torbielowaty (<i>adenoid-cystic carcinoma</i>)
Raki nieskalsyfikowane

Źródło: opracowanie własne na podstawie WHO 2015 [Travis 2015]

Powszechnie stosowany w praktyce podział nowotworów płuca obejmuje 2 grupy tj: rak drobnokomórkowy (DRP) oraz rak niedrobnokomórkowy (NDRP), do którego należą: gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy oraz rak wielkokomórkowy. Uzasadnienie tak stosowanego podziału wynika z faktu, że DRP pod względem cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość) różni się od pozostałych typów histologicznych [Jackman 2015].

Klasyfikację histologiczną NDRP uzupełnia podział według zróżnicowania (złośliwości histologicznej):

- GX – brak możliwości określenia zróżnicowania;
- G1 – zróżnicowanie wysokie;
- G2 – zróżnicowanie umiarkowane;
- G3 – zróżnicowanie niskie;
- G4 – rak niezróżnicowany [Travis 2015].

Coraz częściej do wyboru terapii oraz określenia kierunku badań klinicznych wykorzystywana jest charakterystyka molekularna komórek nowotworowych. Ocena molekularna raka niedrobnokomórkowego wykazała obecność wielu biomarkerów cząsteczkowych, przy czym największe znaczenie mają biomarkery związane z mutacjami dotyczącymi szlaków sygnałowych w komórce [Kutkowska 2017]. Wśród chorych na zaawansowanego raka typu innego niż płaskonabłonkowy konieczne jest przeprowadzenie oceny genów *EGFR* i *ALK* oraz *ROS1* w celu wykrycia mutacji w genie *EGFR* i translokacji w genach *ALK* i *ROS1* [Kerr 2014, Uguen 2016, Lindeman 2018].

3.3. Etiologia i patogeneza

Rak płuca może rozwinąć się pod wpływem działania rakotwórczych składników dymu tytoniowego (zarówno czynne jak i bierne palenie) oraz – w mniejszym stopniu – pod wpływem czynników chemicznych i fizycznych oraz czynników środowiskowych (np. radonu, niklu, chromu, arsenu, azbestu, związków węglowodorowych) i genetycznych (przede wszystkim polimorfizmów genów uczestniczących w unieczynnieniu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzeń genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA) [PTOK 2019].

Niedrobnokomórkowy rak płuca pochodzi z komórek nabłonkowych, gdzie rozwija się w wyniku aktywacji czynników genetycznych (tzw. onkogenów), inaktywacji genów

supresorowych lub pod wpływem długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny [Szczeklik 2017].

Ryzyko zachorowania na niedrobnokomórkowego raka płuca w największym stopniu zależy od palenia tytoniu. Czynne palenie może być przyczyną nawet 90% zachorowań. Istnieje ścisła zależność pomiędzy stopniem narażenia na dym tytoniowy i ryzykiem zachorowania na raka płuca. Zaprzestanie palenia skutkuje stopniowym, trwającym do kilkunastu lat zmniejszaniem ryzyka zachorowania, które jednak nie wraca do poziomu osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania odnosi się również do biernego palenia, które odpowiada za ok. 1/3 zachorowań wśród osób niepalących oraz mieszkających z osobą palącą oraz 1/4 zachorowań u pozostałych osób niepalących [Szczeklik 2017].

Rak płuca prawdopodobnie rozwija się z komórek macierzystych o zdolności do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach komórka ta może się różnicować w kierunku komórek wyścielejających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Pod wpływem wyżej wymienionych substancji rakotwórczych komórki te ulegają rozrostowi, metaplastji lub przemianie nowotworowej. Rozwój i progresja raka płuca wiąże się z licznymi zaburzeniami molekularnymi, szczególnie z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych [Szczeklik 2017].

Na przestrzeni ostatnich lat zidentyfikowano zaburzenia genetyczne, które występują u blisko 30% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Do najczęstszych zaburzeń należy m.in. mutacja w genie *EGFR*, mutacja w genie *KRAS* czy rearanżacja w genie *ALK*. Poniżej przedstawiono częstotliwość występowania poszczególnych zmian genetycznych w etiologii NDRP [Dylewska 2016].

Tabela 2.
Częstość występowania zaburzeń genetycznych w NDRP

Gen	Zmiana	Udział w NDRP
<i>KRAS</i>	Mutacja	15-20%
<i>FGFR1</i>	Amplifikacja	20%
<i>EGFR</i>	Mutacja	10-15%
<i>PTEN</i>	Mutacja	4-8%
<i>DDR2</i>	Mutacja	4%
<i>ALK</i>	Rearanżacja	3-7%
<i>HER2</i>	Mutacja	2-4%
<i>MET</i>	Amplifikacja	2-4%
<i>BRAF</i>	Mutacja	1-3%

Gen	Zmiana	Udział w NDRP
<i>PIK3CA</i>	Mutacja	1-3%
<i>AKT1</i>	Mutacja	1%
<i>MEK1</i>	Mutacja	1%
<i>NRAS</i>	Mutacja	1%
<i>RET</i>	Reranżacja	1%
<i>ROS1</i>	Rearanżacja	1%

mutacja – powstawanie nowej sekwencji w DNA, rearanżacja – przebudowanie istniejącej struktury w DNA, amplifikacja – wzmocnienie cech (cechy) zakodowanej w DNA
 Opracowanie własne na podstawie *Krawczyk 2015*

Gen *ROS1* analizowany w ramach niniejszego raportu koduje białko będące receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej i dotychczas niepoznanym ligandzie. Onkogenne i transformujące właściwości białka *ROS1* zostały opisane w modelu raka niedrobnokomórkowego płuca w 2007 roku. Do partnerów fuzyjnych translokacji *ROS1* należą m.in. geny *CD74*, *EZR*, *SLC34A2*, *CCDC6* czy *FIG* [NCCN 2020, Krzakowski 2017]. Translokacja jest rodzajem rearanżacji podczas której następuje zmiana względnych lokalizacji genów na chromosomach [Griffiths 1999].

Niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanżacją *ROS1* występuje zwykle wśród osób niepalących (lub z krótką historią palenia) oraz historią gruczolakoraka, stąd w przypadku tej grupy chorych palenie tytoniu może mieć mniejsze znaczenie w jego etiologii [Rossi 2017].

Należy pamiętać, że mutacje *EGFR* i *KRAS* oraz translokacje *ALK* i *ROS1* zwykle wykluczają się wzajemnie [PTOK 2019].

3.4. Rozpoznawanie

3.4.1. Diagnostyka raka płuca

Badanie podmiotowe

W sytuacji podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe składa się z wywiadu w kierunku objawów oraz dokładnej oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych [PTOK 2019].

Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy szczególnie uwzględnić:

- objawy związane ze zwężeniem lub obturacją oskrzela;
- powiększenie węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych);
- objawy obecności płynu w jamie opłucnej;
- objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego;
- objawy zespołu żyły głównej górnej;
- powiększenie wątroby;
- bolesność uciskową w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- objawy paranowotworowe;
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego;
- ocenę masy ciała [PTOK 2019].

Ocena sprawności

Niezbędnym elementem diagnostyki raka płuca jest ocena stanu sprawności, którą należy przeprowadzić według skali ECOG nazywanej również skalą WHO.

Tabela 3.
Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Brak objawów choroby; chory w pełni aktywny, jest w stanie wykonywać bez ograniczeń wszystkie czynności sprzed choroby.
1	Obecne objawy choroby; ograniczenie wysiłku fizycznego, leczenie ambulatoryjne, zdolność do wykonywania lekkich prac w domu lub pracy biurowej.
2	Obecne objawy choroby; mniej niż pół dnia chory przebywa w łóżku, leczenie ambulatoryjne, chory jest zdolny do samodzielnej opieki, niezdolny do wysiłku fizycznego i pracy.
3	Obecne objawy choroby; więcej niż pół dnia chory przebywa w łóżku, ograniczona zdolność samodzielnej opieki.
4	Obecne objawy choroby; chory przebywa cały czas w łóżku, całkowita niepełnosprawność, chory jest niezdolny do samodzielnej opieki.
5	Zgon.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Oken 1982

Badanie obrazowe

W toku rozpoznania raka płuca i określenia jego położenia wykonuje się badania obrazowe – badanie rentgenograficzne oraz badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z użyciem cieniującego środka podanego dożylnie, które powinno dodatkowo obejmować jamę brzuszną do poziomu nadnerczy. Jednocześnie konieczne jest określenie zaawansowania regionalnego, czyli ustalenia, czy w węzłach chłonnych występują przerzuty. Bada się węzły umiejscowione w pobliżu rozwidlenia tchawicy. Występowanie nowotworu w węzłach chłonnych to główny czynnik determinujący decyzję o właściwym sposobie leczenia. Pomocne

może być również badanie metodą pozytonowej emisyjnej tomografii w połączeniu z tomografią komputerową (PET-TK), które ułatwia ocenę zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian łagodnych i złośliwych oraz wskazuje na potrzebę wykonania innych badań lub obserwacji. Badanie PET-TK należy wykonać u wszystkich chorych kwalifikujących się do leczenia określanego jako radykalne, czyli dające szansę na całkowite wyleczenie (zabieg operacyjny lub radykalna radio- albo radiochemioterapia). W przypadku szczególnych lokalizacji guza płuca można wykonać rezonans magnetyczny [PUO 2013, Szczeklik 2017, PTOK 2019].

Badania endoskopowe

Badanie bronchofiberoskopowe jest wskazane u chorych z podejrzeniem raka płuca, ponieważ: jest niezbędne w kwalifikowaniu do leczenia chirurgicznego (w tym radykalnego), daje możliwość uzyskania materiału cytologicznego lub histologicznego, jest pomocne w ocenie zaawansowania raka. Wartość diagnostyczna bronchofiberoskopii jest istotnie mniejsza w diagnostyce zmian obwodowych. Podczas biopsji w przypadku zmian centralnych pobiera się co najmniej 5 wycinków. Zaleca się jednoczesne wykonanie biopsji, wymazu szczoteczkowego i pobranie popłuczyn oskrzelowych, co pozwala na osiągnięcie czułości oceny cyto- i histologicznej w granicach 80% [PTOK 2019].

Badania laboratoryjne

W ramach wstępnej diagnostyki wykonuje się również następujące badania laboratoryjne:

- morfologia krwi z rozmazem;
- ocena układu krzepnięcia;
- stężenie w surowicy kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny, transaminaz, fosfatazy zasadowej, dehydrogenazy mleczanowej i glukozy;
- badanie ogólne moczu [PTOK 2019].

Ocena patomorfologiczna i molekularna

Podczas badania patomorfologicznego ustala się: typ oraz podtyp histologiczny nowotworu oraz jego zasięg, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określa stan tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrywa zaburzenia genetyczne o istotnym znaczeniu w wyborze leczenia [Travis 2015].

Badania patomorfologiczne obejmują głównie:

- histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie bronchofiberoskopii;
- cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli;

- histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału;
- uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku [PTOK 2019].

Ocena zaawansowania

Na podstawie klasyfikacji TNM niedrobnokomórkowy rak płuca oceniany jest w następującej skali: rak ukryty, stopień 0, I (A, B), II (A, B), III (A, B) oraz IV. System klasyfikacji TNM opisujący anatomiczną rozległość choroby opiera się na ocenie trzech cech:

- cechy T – oceniającej zasięg guza pierwotnego, uwzględniający jego wielkość i stosunek do otaczających struktur;
- cechy N – oceniającej zajęcie regionalnych węzłów chłonnych oraz jego rozległość;
- cechy M – oceniającej obecność przerzutów odległych [Szczeklik 2017].

Klasyfikację TNM z 2010 roku oraz stopnie zaawansowania raka płuca zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 4.
Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą być zlokalizowane przerzuty odległe (M) w raku płuca

Cecha	Charakterystyka
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym.
T0	Brak cech guza pierwotnego.
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>).
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym bez naciekania oskrzeli głównych.
T1a	Guz, którego największy wymiar nie przekracza 2 cm.
T1b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach powyżej 2 do 3 cm.
T2	Guz o największym wymiarze > 3 cm, ale ≤ 7 cm lub o jednej z następujących cech: - naciekanie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od rozwidlenia tchawicy; - naciekanie opłucnej trzewnej; - towarzysząca niedodma lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, lecz niezajmujące całego płuca.
T2a	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach od 3 do 5 cm.
T2b	Guz, którego największy wymiar zawiera się w granicach powyżej 5 do 7 cm.
T3	Guz o największym wymiarze > 7 cm lub o jednej z następujących cech: - bezpośrednie naciekanie opłucnej ściennej, ściany klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), przepony, nerwu przepony, opłucnej śródpiersiowej lub osierdzia;

Cecha		Charakterystyka
		- guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości <2 cm od ostrogi głównej, ale jej nienaciekający; - guz z towarzyszącą niedodmą lub obturacyjnym zapaleniem całego płuca; - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca.
	T4	Guz każdej wielkości o jednej z następujących cech: - naciekanie śródpiersia, serca, dużych naczyń, tchawicy, nerwu krtaniowego wstecznego, przełyku, trzonu kręgu lub rozwidlenia tchawicy; - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca.
N	NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych.
	N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.
	N1	Przerzuty do węzłów chłonnych przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie.
	N2	Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub do węzłów chłonnych pod ostrogą główną.
	N3	Przerzuty do przeciwległych węzłów wnękowych lub śródpiersiowych. Przerzuty do węzłów nadobojczykowych.
M	MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych.
	M0	Brak przerzutów odległych.
	M1	Obecność przerzutów odległych.
	M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia.
	M1b	Przerzuty w odległych narządach.

Źródło: opracowanie własne na podstawie AJCC 2018

Tabela 5.
Stopnie zaawansowania raka płuca

Stopień	Charakterystyka		
Rak ukryty	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, 1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIA	T1a, 1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, 1b, T2a, 2b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	każde T	N3	M0
IV	każde T	każde N	M1a, 1b

Źródło: opracowanie własne na podstawie AJCC 2018

Zaawansowanie choroby w stopniu IIIB (T4, N2, M0) może świadczyć o naciekach w obrębie śródpiersia, serca, dużych naczyń, tchawicy, nerwu krtoniowego wstecznego, przełyku, trzonu kręgu lub ostrogi głównej bądź też obecnością oddzielnego guza (guzków) w innym płacie tego samego płuca co guz pierwotny. Ponadto występują przerzuty w węzłach chłonnych (węzle chłonne) śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub w węzłach chłonnych (węzle chłonne) podostrogowych. Nie występują jednak przerzuty odległe [Piekarski 2010].

W stopniu IIIB (każde T, N3, M0) zaawansowanie kliniczne choroby może charakteryzować się także obecnością guza pierwotnego definiowanego dowolnie od TX do T4, wówczas przerzuty w węzłach chłonnych (węzle chłonne) śródpiersia lub wnęki występują po stronie przeciwnej do guza pierwotnego, w węzle chłonnym pod mięśniem pochyłym lub nadobojczykowym po stronie guza lub po stronie przeciwnej [Piekarski 2010].

Rakiem rozsianym nazywamy nowotwór w stopniu IV (każde T, każde N, M1), gdzie guz pierwotny oraz regionalne węzły chłonne mogą być zdefiniowane dowolnie (TX-T4 oraz NX-N3) przy obecnym przerzucie odległym [Piekarski 2010].

3.4.2. Diagnostyka rearanżacji genu ROS1

Coraz ważniejszym aspektem procesu diagnostycznego raka płuca staje się diagnostyka molekularna, która daje możliwość indywidualnego doboru leczenia uwzględniającego konkretne cechy komórek nowotworu. Od kilku lat chorzy na nowotwór płuca mają dostęp do leczenia za pomocą terapii opartych na cząsteczkach blokujących nieprawidłowe białka EGFR i ALK. W związku z powyższym zaistniała konieczność badania nieprawidłowości genetycznych w komórkach nowotworowych. Molekularna ocena mutacji w raku płuca wymaga przede wszystkim rozpoznania nowotworu i określenia jego typu histopatologicznego [Krawczyk 2015].

U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonego NDRP bez obecności mutacji aktywujących w genie EGFR należy przeprowadzić ocenę genów ALK i ROS1 w celu wykrycia rearanżacji, które występują odpowiednio 3–5% oraz 1% chorych [PTOK 2019].

ROS1 jest receptorem kinazy tyrozynowej, którego rearanżacja skutkuje dysregulacją i nieodpowiednim przesyłaniem sygnałów w wewnątrzkomórkowej domenie kinazy ROS1. Do partnerów fuzyjnych translokacji ROS1 należą m.in. geny CD74, EZR, SLC34A2, CCDC6 czy

FIG [NCCN 2020, Krzakowski 2017]. Obecność rearanżacji ROS1 jest związana z odpowiedzią na terapię z wykorzystaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych ROS1. Niektóre z cech kliniczno-patologicznych, np. status palenia czy cechy histologiczne mogą wiązać się z obecnością rearanżacji ROS1, jednakże nie powinny być wykorzystywane do selekcji chorych kwalifikujących się do testów na obecność ww. zaburzenia genetycznego [NCCN 2020].

Ocenę genetyczno-molekularną wykonuje się na podstawie badania materiału tkankowego lub w przypadku obecności dostatecznej liczby komórek nowotworu w preparacie – badania cytologicznego [PTOK 2019]. Obecność rearanżacji w genie potwierdza się za pomocą:

- metody FISH – fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (obecności wariantu FIG-ROS1 może nie zostać wykryta za pomocą tej metody);
- metody IHC – immunohistochemicznej. Technika ta wykazuje niską specyficzność względem fuzji ROS1. Służy do wstępnego wyselekcjonowania chorych na podstawie oceny ekspresji białek fuzyjnych. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań potwierdzających;
- metody NGS – sekwencjonowania nowej generacji. Liczne metodologie NGS pozwalają na wykrycie fuzji ROS1. Metoda ta umożliwia jednoczasową ocenę stanu wielu genów i skraca czas wykonania badań. Ze względu na złożoność i trudności interpretacyjne badanie NGS powinno być wykonywane wyłącznie w laboratoriach o udokumentowanym doświadczeniu w tym zakresie [NCCN 2020, PTOK 2019].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Wczesna faza NDRP najczęściej przebiega bezobjawowo. Pojawiające się w czasie rozwoju nowotworu objawy można podzielić na 3 główne grupy: związane z miejscowym wzrostem guza, będące skutkiem przerzutów odległych oraz zespoły paranowotworowe. Dominującymi ogólnoustrojowymi objawami zaawansowanego raka płuca są postępujące wychudzenie i osłabienie. Natomiast objawy związane z miejscowym wzrostem guza obejmują:

- kaszel (> 50% chorych);
- duszność (30-40% chorych);

- ból w klatce piersiowej (25-35% chorych);
- krwioplucie (15-30% chorych);
- nawracające zapalenie płuc będące pierwszym objawem u 15-20%;
- objawy szerzenia się raka na sąsiednie narządy klatki piersiowej:
 - zespół żyły głównej górnej – towarzyszy masywnemu zajęciu śródpiersia;
 - ból opłucnowy – przy zajęciu opłucnej;
 - miejscowy ból klatki piersiowej – przy nacieczeniu ściany klatki piersiowej;
 - ból barku i zespół Hornera – guz w szczycie płuca;
 - zaburzenia rytmu serca – przy nacieczeniu serca i osierdzia;
 - chrypka – w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego [Szczeklik 2017].

Dla przerzutów odległych obserwuje się objawy takie jak: bóle kości, bóle głowy, objawy ogniskowe oraz inne objawy neurologiczne, bóle w nadbrzuszu, utrata masy ciała oraz nudności [Szczeklik 2017].

Do objawów przedmiotowych w zaawansowanym raku płuca należą: zespół żyły głównej górnej, płyn w jamie opłucnej lub worku osierdziowym, niedodmy lub zapalenie płuc, powiększenie regionalnych (nadobojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększenie wątroby, neuropatie obwodowe czy uciskowa bolesność kości [Szczeklik 2017]. Ponadto niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanżacją genu *ROS1* ma charakterystyczny obraz kliniczno-patologiczny. Zbiorcza analiza z kilkunastu badań wykazała, że znacznie wyższy odsetek NDRP z rearanżacją *ROS1* obserwuje się wśród chorych:

- płci żeńskiej;
- z brakiem historii palenia;
- z gruczolakorakiem;
- w zaawansowanym stadium klinicznym III-IV [Zhu 2015].

Rearanżację *ROS1* wykrywa się również częściej u chorych młodszych z rozpoznaniem podtypu litego raka płuca [Nojszewska 2019].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów – odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi około 10%, a w przypadku raka nieoperacyjnego jedynie 3%. Wśród chorych

z IV stopniem zaawansowania mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku. Przyczyną złego rokowania chorych z NDRP jest fakt, że choroba nierzadko rozpoznawana jest dopiero w III lub IV stopniu zaawansowania, co uniemożliwia podjęcie radykalnego leczenia [Szczeklik 2017, Leppert 2010, Rzyman 2008].

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium stan sprawności oraz ubytek masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. Czynniki takie jak wiek, płeć chorego mają mniejsze znaczenie [PTOK 2019, Szczeklik 2017].

Stwierdzenie obecności określonych zaburzeń molekularnych jest dodatnim czynnikiem predykcijnym skuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, które w tej sytuacji są skuteczniejsze niż klasyczna chemioterapia [Nojszewska 2019].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z programem lekowym dotyczącym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca skuteczność terapii oceniana jest za pomocą tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej chorego. Bezpieczeństwo leczenia kontrolowane jest poprzez wykonywanie morfologii krwi z rozmazem i oznaczanie stężenia kreatyniny. Kontrolowane są także: stężenie bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT, ang. *alanine aminotransferase*), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, ang. *aspartate aminotransferase*) oraz fosfatazy zasadowej. Ponadto wykonuje się badanie EKG (elektrokardiografia) [Obwieszczenie MZ].

Aktualne kryteria RECIST opierają się na wynikach prospektywnej analizy porównawczej wpływu różnych metod oceny odpowiedzi na decyzje terapeutyczne w grupie ponad 6500 chorych, u których wykonano ponad 18 000 badań obrazowych. Oceniając odpowiedź na podstawie każdego wykonanego badania obrazowego, analizuje się dwa rodzaje zmian: zmian mierzalnych/docelowych (ang. *Target lesions*) oraz zmian niemierzalnych/niedocelowych (ang. *non-target lesions*) [Płużański 2014].

Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. pierwszy pomiar zmian nowotworowych wykonuje się możliwie jak najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia oraz nie wcześniej niż 4 tyg. przed rozpoczęciem terapii. Kolejnych pomiarów zmian dokonuje się zwykle co 6-9 tyg. [Eisenhauer 2009]. W programie lekowym czas ten uzależniony jest od zastosowanej terapii.

Zmianę uznaje się za mierzalną, jeśli jej najdłuższy wymiar określony na podstawie TK przekracza 10 mm. Nie jest konieczne monitorowanie wszystkich widocznych w badaniach obrazowych zmian, dlatego aby ocenić odpowiedź na leczenie, sumuje się łącznie wymiary maksymalnie 5 najbardziej odpowiednich do dalszej oceny zmian mierzalnych. W jednym narzędziu wybiera się maksymalnie 2 zmiany docelowe. Odpowiedź na leczenie definiuje się na podstawie zmiany sumy mierzalnych zmian, przy czym:

- odpowiedź na leczenie (CR) określa się jako ustąpienie wszystkich zmian oraz potwierdzenie wymiarów węzłów chłonnych <10 mm w osi krótkiej;
- częściową odpowiedź na leczenie (PR) definiuje się jako zmniejszenie sumy najdłuższych wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ w stosunku do badania wyjściowego;
- stabilizację choroby (SD) stwierdza się, jeśli nie spełniono kryteriów odpowiednich dla PR lub PD;
- progresję choroby (PD) definiuje się jako wzrost sumy największych wymiarów zmian docelowych o $\geq 20\%$ i o co najmniej 5 mm w porównaniu z najmniejszą odnotowaną sumą wymiarów zmian lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo jednoznacznej progresji zmian niedocelowych [Eisenhauer 2009].

Charakterystykę ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIS 1.1. przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Wystąpienie nowej zmiany
CR	CR	CR	0
PR	CR/PR	nie CR i nie PD	0
	PR	nie PD	0
SD	SD	Nie PD	0
PD	PD	Każda odpowiedź	1 lub 0
	Każda odpowiedź	PD	1 lub 0
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	1

CR – odpowiedź całkowita, PD – progresja choroby, PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilizacja choroby, 1 – pojawienie się nowe zmiany, 0 – brak nowych zmian

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Eisenhauer 2009

Zgodnie z klasyfikacją RECIST w kolejnych badaniach zaleca się konsekwentne stosowanie identycznej metody obrazowania jaką wykorzystano wyjściowo. Najczęściej stosowaną

techniką obrazowania jest tomografia komputerowa. W określonych sytuacja dopuszcza się także stosowanie innych metod. W przypadku badania rentgenowskiego klatki piersiowej najdłuższy wymiar zmiany musi wynosić co najmniej 20 mm, jeśli zmiana ta jest dobrze ograniczona od otaczającego mięszu płucnego i nie występuje niedodma, która utrudnia jej ocenę. Niezależnie od odpowiedzi w zmianach mierzalnych i niemierzalnych pojawienie się nowego ogniska choroby – niezależnie od jego rozmiaru – jest uznawane za progresję choroby [Eisenhauer 2009].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie, kluczowymi do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji będą:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu; EFS, ang. *event-free survival*);
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia związana ze zdrowiem;
- profil bezpieczeństwa.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Nowotwór płuca stanowi jedno z największych zagrożeń populacyjnych, co jest wynikiem późnego rozpoznania choroby w stadium zaawansowanym oraz agresywnego przebiegu naturalnego z częstym występowaniem przerzutów i oporności na leczenie. Nowotwór płuca jest chorobą bardzo obciążającą fizycznie i psychicznie. Wynika to zarówno z charakterystyki klinicznej tego nowotworu oraz uwarunkowań osobowościowo-społecznych chorych. Ponadto rak płuca ma szybki i wielobjawowy przebieg. Niektóre związane z chorobą objawy, takie jak duszność, krwioplucie, zaburzenia psychiczne, mogą być szczególnie dotkliwe dla chorego. U osób niepalących i biernie narażanych na dym papierosowy, a także u byłych palaczy (którzy rzucili palenie wiele lat przed rozpoznaniem choroby) dominuje uczucie krzywdy i żalu, a choroba jest traktowana jako niesprawiedliwość. Wśród chorych często występują zaburzenia depresyjne, które mogą być wynikiem przewlekłego bólu, przebiegu leczenia radioterapią i chemioterapią oraz przebiegu tzw. zespołu odstawienia po zaprzestaniu palenia papierosów. Przyczyną zaburzeń nastroju u chorych na raka płuca mogą być też stosowane w czasie terapii leki oraz przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym. Leczenie

nieoperacyjne, tj. chemioterapia czy radioterapia, często w odczuciu chorych nie jest tak skuteczne jak operacja, a jego wybór świadczy o rozległości choroby. Chorzy koncentrują się na odczuwanych działaniach niepożądanych leczenia systemowego, zwłaszcza jeżeli trwa ono długo i nie dostrzegają jego efektów. W takich momentach narastają w chorym lęk, depresja i często agresja, która może się stać źródłem konfliktów chorego z najbliższymi i personelem medycznym. Funkcjonowanie chorego ulega znaczącej zmianie od momentu ustalenia rozpoznania. Jest to związane z objawami samej choroby, ale także z takimi kwestiami organizacyjnymi, jak niemożność kontynuacji pracy zawodowej, konieczność hospitalizacji (często wielotygodniowej) czy ograniczenie kontaktów z rodziną [Pękała 2016].

W Polsce nowotwór złośliwy oskrzela i płuca należy do najczęściej występujących nowotworów oraz stanowi najczęstszą przyczynę zgonu spośród wszystkich nowotworów u mężczyzn i kobiet. Liczba zarejestrowanych zgonów na raka płuca w Polsce w 2017 roku wyniosła 23 324, w tym odnotowano 15 499 zgonów u mężczyzn i 7 825 wśród kobiet. Z kolei liczba zarejestrowanych zachorowań na raka płuca w Polsce w 2017 roku wyniosła 21 545, w tym 13 798 odnotowano u mężczyzn oraz 7 747 wśród kobiet. Standaryzowane współczynniki zachorowalności u mężczyzn i kobiet z 2017 roku przyjmują wartość odpowiednio 41,1 i 18,6 na 100 000 osób. 5-letnie przeżycie wśród chorych z nowotworami płuca w trzech następujących okresach diagnozy: 2000 – 2004, 2005 – 2009 oraz 2010 – 2014 obejmuje następujące odsetki chorych: 12,1%, 14,1% oraz 14,4% [Didkowska 2019].

Biorąc pod uwagę typ morfologiczny nowotworu, wśród chorych dominuje rak niedrobnokomórkowy stanowiący 83% przypadków (84% wśród mężczyzn i 79% wśród kobiet). W tej grupie najczęstsze rozpoznanie histopatologiczne stanowi rak płaskonabłonkowy (około 30%), następnie gruczolakorak (około 25%), później rak wielkokomórkowy (około 4%) oraz liczna grupa „inne określone raki” (około 18%). Rak drobnokomórkowy stanowi 16% zgłaszanych nowotworów (15% u mężczyzn i 19% u kobiet).

W Polsce 50% chorych z rakiem płuca rozpoczyna leczenie z zaawansowanym nowotworem (stadium uogólnione), 30% w stadium regionalnym, a 19% w stadium miejscowym [Didkowska 2019a].

Coraz częściej w diagnostyce niedrobnokomórkowego raka płuca uwzględnia się jego charakterystykę genetyczną i molekularną. Niektóre zaburzenia genetyczne występują u około 30% chorych z NDRP. Najczęstszym zaburzeniem występującym u 10-15% chorych rasy kaukaskiej jest mutacja w genie *EGFR* (receptor naskórkowego czynnika wzrostu). Wśród

innych zaburzeń wyróżnić można rearanżację w genie *ALK*, która występuje u 3-7% chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego [Dylewska 2016].

Natomiast rearanżacja w obrębie genu *ROS1* dotyczy około 1-2% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym lub mieszanym z przeważającym utkaniem gruczołowym. [REDACTED]

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia raka płuca w stopniu zaawansowanym jest wydłużenie czasu przeżycia, łagodzenie objawów choroby oraz zachowanie odpowiedniej jakości życia bądź jej poprawa. Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu zaawansowanego NDRP *ROS1+* przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego: Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zaawansowanego NDRP z rearanżacją w genie *ROS1*. W przypadku braku informacji dotyczących leczenia *ROS1*-dodatniego NDRP, wytyczne zostały przedstawione dla szerszej populacji (m. in. chorzy na zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego NDRP, niezależnie od obecności rearanżacji w genie *ROS1*). W ramach analizy zagraniczne wytyczne ograniczono do roku 2014, aby przedstawić najbardziej aktualne dokumenty (entrektytib został zarejestrowany przez FDA w 2019 roku, natomiast na terenie Unii Europejskiej został dopuszczony do obrotu 31 lipca 2020 r.). W przypadku polskich wytycznych zastosowano podobne ograniczenie. Należy mieć jednak na uwadze, że nie wszystkie wytyczne, ze względu na rok wydania, mogą odnosić się do leczenia inhibitorami *ROS1*.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej opisujące aktualne standardy postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych z NDRP.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
AIOM	2020 [AIOM 2020]	Leczenie zaawansowanego NDRP
NCCN	2020 [NCCN 2020]	Leczenie NDRP
ASCO i CCO	2019 [ASCO i CCO 2020]	Leczenie stadium IV NDRP
ESMO	2019 [ESMO 2020]	Leczenie przerzutowego NDRP
SEOM	2019 [SEOM 2019]	Leczenie NDRP
ASCO	2017 [ASCO 2017]	Leczenie systemowe zaawansowanego NDRP
ESMO	2017 [ESMO 2017]	Leczenie miejscowo zaawansowanego NDRP
SIGN	2014 [SIGN 2014]	Leczenie raka płuca

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTOK	2019 [PTOK 2019]	Leczenie NDRP

Według zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych, terapia u chorych na zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) niedrobnokomórkowego raka płuca powinna być indywidualnie dobierana do chorego, z uwzględnieniem w szczególności stanu sprawności ocenianego w skali ECOG, typu histologicznego raka oraz jego podłoża molekularnego.

Standardową metodę stosowaną we wczesnych stadiach nowotworu (stopień I i II) stanowi radykalna resekcja miąższu płucnego wykonana metodą otwartą lub wideotorakoskopową [SIGN 2014, ESMO 2017, PTOK 2019]. Stopień III raka płuca stanowi niejednorodną grupę, obejmującą guzy kwalifikujące się do resekcji, guzy o ograniczonej resekcyjności oraz guzy zazwyczaj nieresekcyjne – zwłaszcza z obecnością przerzutów w węzłach śródpiersiowych po przeciwnej stronie. Wycięcie obejmuje najczęściej płat (lobektomia) oraz regionalne węzły chłonne grup N1 i N2, rzadziej segmentektomię (resekcja o mniejszym zasięgu). Resekcję o mniejszym zasięgu (segmentektomia) wykonuje się rzadziej w przypadku guzów o średnicy <2 cm. U chorych z wieloogniskowym rakiem płuca zaleca się całkowitą resekcję, jeśli to możliwe [ESMO 2017]. Do leczenia operacyjnego w chwili rozpoznania kwalifikuje się jedynie

ok. 20% chorych; u pozostałych nowotwór jest zbyt zaawansowany lub istnieją inne przeciwwskazania do zabiegu [Szczeklik]. Preferowanym leczeniem w przypadku chorych nie kwalifikujących się do operacji lub u każdego chorego odmawiającego operacji jest radioterapia [ESMO 2017, SIGN 2014].

W populacji chorych z *ROS1*-dodatnim zaawansowanym NDRP w pierwszej linii leczenia najczęściej rekomenduje się stosowanie kryzytonibu [AIOM 2020, ESMO 2019, SEOM 2019, ASCO 2017]. W przypadku progresji choroby należy zastosować terapię lorlatynibem² [NCCN 2020]. U chorych z przerzutowym NDRP w stadium IV z rearanżacją w genie *ROS1* którzy nie stosowali uprzednio kryzotybinu, zaleca się stosowanie kryzotybinu lub cerytybinu w 2. linii leczenia. W przypadku chorych, którzy otrzymali kryzotybin jako 1. linię leczenia można zastosować chemioterapię opartą na platynie [ESMO 2019].

W opisanej populacji chorych zalecane są także inne terapie celowane. **Najnowsze wytyczne NCCN 2020 wskazują, że preferowaną opcją leczenia obok kryzotybinu w I linii jest entrektytib, ale można zastosować także cerytybin.** W przypadku, gdy rearanżacja w genie *ROS1* zostanie wykryta podczas stosowania terapii w 1. linii leczenia, zaleca się kontynuację leczenia zaplanowaną chemioterapią (włączając w to terapię podtrzymującą) lub przerwanie terapii i włączenie entrektybinu, kryzotybinu albo cerytybinu. **Również polskie wytyczne PTOK 2019 wskazują, że obecność rearanżacji genu *ALK* lub *ROS1* jest wskazaniem do zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK*.**

W 2020 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) wydał pozytywną opinię dot. przyznania warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu entrektybinu oraz zalecił jego stosowanie w leczeniu dorosłych chorych z *ROS1*-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami *ROS1*. W konsekwencji produkt leczniczy Rozlytrek® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 31.07.2020 r. **Należy zauważyć, że w świetle dostępnych dowodów naukowych w przyszłości można się spodziewać, że w innych wytycznych entrektytib także będzie wymieniany jako terapia zalecana.**

Szczegółowy opis wytycznych zagranicznych i polskich znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 1)

² Lorlatynib nie jest zarejestrowany w populacji chorych z *ROS1*-dodatnim NDRP. Zastosowanie lorlatynibu u chorych z nowotworami bez mutacji aktywujących *EGFR* jest wskazane tylko wtedy, gdy inne opcje leczenia uznane są za nieodpowiednie.

Tabela 7.

Podsumowanie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ROS1*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
Zagraniczne wytyczne kliniczne		
AIOM 2020	1. linia leczenia	<p>Decyzję o terapii w pierwszej linii należy omówić w doświadczonym zespole multidyscyplinarnym, biorąc pod uwagę cechy związane z guzem, w tym typ histologiczny guza (płaskonabłonkowy/niepłaskonabłonkowy), obecność czynników onkogennych (mutacje <i>EGFR</i>, przegrupowania <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>), PD-L1 TPS, wraz z cechami chorych (tj. wiek, poziom sprawności, choroby współistniejące i preferencje dotyczące leczenia).</p> <p><u>NDRP zależny od onkogenu</u></p> <p>U chorych z przerzutowym NDRP z rearanżacją w genie <i>ROS1</i> w pierwszej linii leczenia zalecana jest terapia kryzotynibem [mocna / bardzo niska].</p> <p><u>NDRP niezależny od onkogenu</u></p> <p>U chorych na IV stadium NDRP z <i>ROS1</i> typu dzikiego, zaleca się stosowanie chemioterapii opartej na platynie ± bewacyzumab³ 4-6 cykli.</p>
	2. linia leczenia	<p><u>NDRP niezależny od onkogenu</u></p> <p>U chorych z zaawansowanym, niepłaskonabłonkowym NDRP, którzy otrzymali w pierwszej linii leczenia 4-6 cykli chemioterapii dwulekowej platyna-pemetrekse⁴, i doświadczyli odpowiedzi częściowej lub stabilnej choroby (RECIST v1.1) zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego pemetrekse⁴ w monoterapii do momentu progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [warunkowa / niska].</p>
		<p>U chorych z zaawansowanym NDRP, u których nastąpiła progresja choroby po pierwszej linii chemioterapii, zaleca się stosowanie immunoterapii niwolumabem, atezolizumabem lub pembrolizumabem (PD-L1 TPS ≥1%) [mocna / umiarkowana].</p>
NCCN 2020	1. linia leczenia	<p>U chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca, u których wystąpiła progresja choroby po pierwszej linii chemioterapii, zaleca się stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem [warunkowa / bardzo niska].</p> <p>U chorych z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP (rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak, rak wielokomórkowy lub niesklasyfikowany inaczej) i rearanżacją w genie <i>ROS1</i> ze stopniem sprawności 0-4 w skali</p>

³ niepłaskonabłonkowy typ histologiczny NDRP

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
ASCO i CCO 2019		ECOG należy rozpocząć leczenie terapią celowaną. Preferowaną opcją leczenia jest entrektytib lub kryzotytib , ale zalecany jest także cerytytib [2A].
	2. linia leczenia	<p>W przypadku, gdy rearanżacja w genie <i>ROS1</i> zostanie wykryta podczas stosowania terapii w 1. linii leczenia, zaleca się kontynuację leczenia zaplanowaną chemioterapią (włączając w to terapię podtrzymującą) lub przerwanie terapii i włączenie entrektytibu, kryzotytibu albo cerytytibu. W przypadku progresji choroby należy zastosować terapię lorlatynibem [2A].</p> <p>U chorych ze stopniem sprawności 0-2, w przypadku, gdy nie stosowali uprzednio środków immunoonkologicznych (IO) można zastosować terapię niwolumabem, pembrolizumabem⁵, atezolizumabem, docetakselem, gemcytabiną lub docetakselem w skojarzeniu z ramucyrumabem (kategoria 1). W przypadku chorych którzy stosowali uprzednio IO należy zastosować terapię docetakselem, gemcytabiną lub docetakselem w skojarzeniu z ramucyrumabem [2A].</p> <p>Docetakselem, gemcytabinę lub docetakselem w skojarzeniu z ramucyrumabem zaleca się, gdy terapię te nie były wcześniej stosowane [2A].</p> <p>U chorych ze stopniem sprawności 3-4 należy zastosować najlepsze leczenie wspomagające (<i>BSC</i>) [2A].</p>
	3. linia leczenia	<p>U chorych ze stopniem sprawności 0-2, u których nie stosowano niwolumabu, pembrolizumabu lub atezolizumabu można zastosować docetaksel, pemetreksed, gemcytabiną lub ramucyrumab + docetaksel [2B].</p> <p>U chorych ze stopniem sprawności 3-4 należy zastosować najlepsze leczenie wspomagające lub udział w badaniu klinicznym [2A].</p>
	Dalsze linie leczenia	W przypadku kolejnej progresji choroby zaleca się stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego lub udział w badaniu klinicznym [2A].
	Brak wskazanej linii leczenia	<p>Populacja: Chorzy w IV stadium zaawansowania NDRP bez zmian w receptorze <i>EGFR</i> i AKL.</p> <p>W przypadku chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) i rakiem typu niepłaskonabłonkowego, przy braku przeciwwskazań do immunoterapii, opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli PS ≤ 1, pembrolizumab w monoterapii [mocna / wysoka]; • jeśli PS ≤ 1, pembrolizumab / karboplatyna / pemetreksed [mocna / wysoka]; • jeśli PS ≤ 1, atezolizumab / karboplatyna / paklitaksel / bewacyzumab przy braku przeciwwskazań do bewacyzumabu [umiarkowana / pośrednia];

⁵ Jeśli progresja choroby, u chorych z rakiem typu innego niż płaskonabłonkowy, nastąpiła podczas stosowania leków z grupy inhibitorów szlaku PD-1/PD-L1 zmiana na inny lek z tej grupy nie jest zalecana

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		<ul style="list-style-type: none"> • jeśli PS ≤ 1, atezolizumab / karboplatyna / nab-paklitaksel [słaba / niska]. <p>Brak jest wystarczających danych pozwalających na rekomendację innych leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi inhibitorami punktów końcowych lub z chemioterapią w I linii leczenia [mocna / wysoka].</p> <p>W przypadku chorych z brakiem lub niską ekspresją PD-L1 (TPS 1% - 49%) i rakiem typu niepłaskonabłonkowego, przy braku przeciwwskazań do immunoterapii inhibitorami punktów końcowych, opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli PS ≤ 1 i chorzy kwalifikują się do chemioterapii i leczenia pembrolizumabem: pembrolizumab / karboplatynę / pemetreksed [mocna / wysoka]; • jeśli PS ≤ 1, atezolizumab / karboplatyna / paklitaksel / bewacyzumab przy braku przeciwwskazań do bewacyzumabu (umiarkowana / pośrednia) [umiarkowana / pośrednia]; • jeśli PS ≤ 1, atezolizumab / karboplatyna / nab-paklitaksel (umiarkowana / pośrednia) [umiarkowana / pośrednia]; • jeśli PS ≤ 1 i chorzy mają przeciwwskazania do immunoterapii lub odmawiają jej stosowania: standardową chemioterapię z kombinacją dwóch leków na bazie platyny [mocna / wysoka]; • jeśli PS ≤ 1 i chorzy mają przeciwwskazania do immunoterapii lub odmawiają jej stosowania oraz nie kwalifikują się do terapii na bazie platyny: standardowa terapia dwulekowa nie zawierająca platyny [słaba / pośrednia]; • jeśli PS ≤ 1 i chorzy nie kwalifikują się lub odmawiają stosowania dwulekowego schematu platyny z lub bez pembrolizumabem: pembrolizumab w monoterapii [słaba / niska]. <p>W przypadku chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) i rakiem typu płaskonabłonkowego, przy braku przeciwwskazań do immunoterapii inhibitorami punktów końcowych, opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli PS ≤ 1, pembrolizumab w monoterapii [mocna / wysoka]; • jeśli PS ≤ 1, pembrolizumab / karboplatyna / paklitaksel lub nab-paklitaksel (umiarkowana / pośrednia) [umiarkowana / pośrednia]. <p>Brak jest wystarczających danych pozwalających na rekomendację innych leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi inhibitorami punktów końcowych lub z chemioterapią w I linii leczenia [mocna / wysoka].</p> <p>W przypadku chorych z brakiem lub niską ekspresją PD-L1 (TPS 1% - 49%) i rakiem typu płaskonabłonkowego, przy braku przeciwwskazań do immunoterapii inhibitorami punktów końcowych, opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli PS ≤ 1, pembrolizumab / karboplatyna / paklitaksel lub nab-paklitaksel [mocna / pośrednia]; • jeśli PS ≤ 1 i przeciwwskazania do immunoterapii: standardową chemioterapię z kombinacjami dwóch leków na bazie platyny [mocna / wysoka]; • jeśli PS ≤ 1 i przeciwwskazaniami do immunoterapii i chorzy nie są uznawani za kandydatów do terapii na bazie platyny: standardowa terapia dwulekowa nie zawierająca platyny [słaba / pośrednia].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		jeśli PS \leq 1 i chorzy nie kwalifikują się do dwulekowego schematu platyny z pembrolizumabem lub odmawiają jego stosowania: pembrolizumab w monoterapii [słaba / niska].
ESMO 2019	1. linia leczenia	U chorych z przerzutowym NDRP w stadium IV z rearanżacją w genie ROS1 zaleca się stosowanie kryzotybinu w monoterapii (III A); zalecany jest także certynib ale obecnie nie został zatwierdzony przez EMA (III C).
	2. linia leczenia	U chorych z przerzutowym NDRP w stadium IV z rearanżacją w genie ROS1 zaleca się stosowanie kryzotybinu w monoterapii, jeśli nie był wcześniej stosowany (III A). W przypadku chorych, którzy otrzymali kryzotybin jako 1. linię leczenia można zastosować chemioterapię opartą na platynie (IV A). U chorych nieleczonych wcześniej kryzotybinem można zastosować certynib (III C).
	Brak wskazanej linii leczenia	Brygatynib, lorlatynib, repotrektytib i entrektytib wykazują potencjalną aktywność anty-ROS1 (III C).
SEOM 2019	Brak wskazanej linii leczenia	U chorych z zaawansowanym NDRP w stadium IV z rearanżacją w genie ROS1 zaleca się stosowanie kryzotybinu.
ASCO 2017 ⁶	1. linia leczenia	U chorych z NDRP w stadium IV z rearanżacją genu ROS1 zaleca się stosowanie kryzotybinu [mocna / wysoka].
	2. linia leczenia	U chorych z NDRP w stadium IV z rearanżacją genu ROS1 zaleca się stosowanie kryzotybinu, jeśli nie był wcześniej stosowany [mocna / wysoka]. U chorych, którzy otrzymywali wcześniej kryzotybin, zaleca się leczenie platyną w 2. linii w monoterapii lub terapii skojarzonej z bewacyzumabem [niewystarczająca / umiarkowana].
	4. linia leczenia	Chorzy i klinicyści powinni rozważyć i omówić leczenie eksperymentalne, udział w badaniu klinicznym oraz najlepsze leczenie wspomagające (paliatywne).
ESMO 2017	Brak wskazanej linii leczenia	<u>Terapia we wczesnym stadium (I oraz II)</u> Preferowanym leczeniem dla wszystkich chorych z NDRP w stadium I i II jest operacja , pod warunkiem, że chory zaakceptuje związane z procedurą ryzyko (III A). Resekcję chirurgiczną zaleca się chorym z niecentralnie zlokalizowanym guzem resekcyjnym i bez przerzutów do węzłów na obrazach TK i PET, przy czym resekcja anatomiczna jest lepsza niż resekcja klinowa (I A). Lobektomia jest standardowym leczeniem chirurgicznym guzów litych o wielkości \geq 2cm (w badaniu TK (II B). Segmentektomia jest ogólnie dopuszczalna w przypadku guzków typu matowej szyby (GGO, ang. <i>ground glass opacity</i>), gruczołakoraków <i>in situ</i> lub przy małej inwazyjności guzów (III

⁶ Odnaleziono również wytyczne ASCO z 2019 roku, w których zawarto informację, że wytyczne dla chorych z rearanżacją ROS1 są w trakcie przygotowania. Ze względu na fakt, że nie zostały jeszcze opublikowane, przedstawiono wytyczne ASCO 2017, które obejmują populację chorych analizowaną w ramach raportu.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		<p>B). Na podstawie ekspertyzy chirurga można przeprowadzić otwartą torakotomię lub lobektomię VATS (III A), przy czym ta druga powinna być opcją w stadium I guza (V C). U chorych z wieloogniskowym rakiem płuca zaleca się całkowitą resekcję, jeśli to możliwe. Każdy przypadek chorego z wieloogniskowym rakiem płuca powinien zostać przedyskutowany przez wielodyscyplinarną komisję onkologiczną [III, B].</p> <p>Leczenie systemowe. Chemioterapia adjuwantowa powinna być proponowana chorym po resekcji guza w stadium II i III (I A), ChT można rozważyć także u chorych po resekcji guza w stadium IB i z guzem pierwotnym >4 cm (II B). Multidyscyplinarny zespół do spraw nowotworów powinien wziąć po uwagę wcześniejsze leczenie, choroby współistniejące oraz rekonwalescencję po operacji przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu chemioterapii (VA). W przypadku adjuwantowej ChT preferowana jest terapia dwulekowa z cisplatyną (I A), przy czym wybór tej terapii nie powinien opierać się na analizach molekularnych (IV B). Nie należy stosować terapii celowanej z terapią adjuwantową (II A).</p> <p>Radioterapia samodzielna. Preferowanym leczeniem w przypadku chorych ze współistniejącymi chorobami lub z innych powodów nie kwalifikujących się do operacji, u których występuje obwodowo zlokalizowany NDRP w stadium I lub u każdego chorego odmawiającego operacji jest radioterapia stereotaktyczna (SABR ang. <i>stereotactic radiotherapy</i> lub SBRT ang. <i>stereotactic body radiotherapy</i>) (III A). Jeśli u chorych wystąpią powikłania po SABR, można zaoferować operację ratunkową (jeśli jest wykonalna) przy użyciu tych samych wskazań, co w przypadku operacji pierwotnej w postępującej chorobie po SABR, ale operacja może być trudniejsza, z wyższym ryzykiem operacyjnym (V B). W przypadku nieoperacyjnych medycznie chorych z guzami o wielkości >5 cm i / lub umiarkowanie centralnym położeniu zaleca się radykalną radioterapię z zastosowaniem bardziej konwencjonalnych lub przyspieszonych schematów (III A).</p> <p>Ablacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA) jest wskazana dla chorych z NDRP w stadium I z przeciwwskazaniem do operacji i SABR.</p> <p>Radioterapię pooperacyjną należy rozważyć w przypadku resekcji R1 (IV B), natomiast nie jest zalecana po całkowitym wycięciu NDRP we wczesnym stadium (I A).</p> <p><u>Terapia w stadium III, lokalnie zaawansowanym</u></p> <p>Chorzy z NDRP w stadium zaawansowania w stopniu III powinni przejść diagnostyczny skan TK klatki piersiowej i górnej części brzucha ze wzmocnieniem kontrastowym, a następnie PET lub połączony PET z techniką TK (PET-TK) o odpowiednio wysokiej rozdzielczości do celów wstępnej oceny stopnia zaawansowania (I A) w celu wykluczenia wykrywalnych przerzutów pozaczaszkowych, pozaczaszkowych i oceny potencjalnego zajęcia węzłów chłonnych śródpiersia, najlepiej w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (III B). Pojedyncze odległe zmiany PET-dodatnie wymagają potwierdzenia patologicznego (V B). U chorych z operacyjną chorobą z cechą N2 zaleca się patologiczną ocenę stopnia zaawansowania (III C). W początkowej fazie u wszystkich chorych kwalifikujących się do leczenia NDRP w stadium III należy wykonać obrazowanie mózgu (III B).</p> <p>Jeśli u chorych z operacyjnym, lokalnie zaawansowanym NDRP, pomimo odpowiednich procedur oceny stopnia zaawansowania, choroba z cechą N2 udokumentowana jest jedynie śródoperacyjnie, należy po operacji</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		<p>zastosować adjuwantową chemioterapię (I A). W przypadku całkowitej resekcji dodanie radioterapii pooperacyjnej nie jest rutynowo zalecane, ale może być opcją po indywidualnej ocenie ryzyka (V C).</p> <p>W przypadku gdy przedoperacyjna patologiczna ocena węzłów chłonnych umożliwia wykazanie choroby z cechą N2 na pojedynczych węzłach opcjami terapeutycznymi są: resekcja i następująca po niej chemioterapia adjuwantowa, indukcja chemioterapią i następująca po niej operacją lub indukcja chemioradioterapią i następująca po niej operacja. W przypadku przedoperacyjnej chemioterapii indukcyjnej możliwą opcją opartą na krytycznej ocenie ryzyka nawrotów lokoregionalnych jest zastosowanie pooperacyjnej radioterapii, mimo że nie jest to standardowe leczenie (IV C). Przy przerzutach typu N2 lub N3 preferowane jest zastosowanie równoczesnej chemioradioterapii (I A).</p> <p>W potencjalnie resekcyjnych guzach bruzdy górnej równoczesna indukcja CRT, a następnie ostateczna operacja, jest leczeniem z wyboru (III A). Tę samą strategię można zastosować w przypadku potencjalnie resekcyjnych guzów centralnych T3 lub T4 w wysoce wybranych przypadkach i doświadczonych ośrodkach [III, B]. W obu sytuacjach operację należy przeprowadzić w ciągu 4 tygodni po zakończeniu RT [III, B].</p> <p>Leczenie systemowe</p> <p>W leczeniu ogólnym choroby powinni mieć możliwość poddania się chemioterapii opartej na platynie (najlepiej cisplatynie) (I A). Oprócz obecnego standardu obecnie oceniane są terapie (neo)adjuwantowe z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych PD(L)-1, również jako terapia konsolidacyjna po chemioradioterapii.</p> <p>U chorych z NDRP o stopniu zaawansowania IIIIA i IIIB, u których nie można wykonać resekcji zaleca się równoczesną chemioradioterapię. Jeśli zastosowanie równoległej chemioradioterapii jest niemożliwe - z jakiegokolwiek powodu – zaleca się sekwencyjną chemioterapię, po którym wykonuje się radioterapię (I A). Profilaktyczne napromienianie czaszki nie odgrywa żadnej roli w NDRP stopnia III (II A). W przypadku braku przeciwwskazań optymalne połączenie chemioterapii z promieniowaniem w stadium III NDRP powinno opierać się na cisplatynie. Nie ma jednoznacznych wniosków na poparcie karboplatyny stosowanej w monoterapii jako środka uczulającego na promieniowanie (I A). W strategii CRT w stadium III choroby należy dostarczyć od dwóch do czterech cykli współistniejącej ChT (I A). W okresie okołoperacyjnym zalecane są trzy do czterech cykli ChT na bazie cisplatyny (I A), mające na celu dostarczenie łącznej dawki cisplatyny wynoszącej co najmniej 300 mg/m² (II B). Zaleca się podawanie chemioterapii opartej na cisplatynie oraz radioterapię w dawkach 60-66 Gy (ang. Gray – grej, jednostka dawki pochłoniętej w Międzynarodowym Układzie Jednostek Miar) w 30-33 frakcjach codziennie. Całkowity czas stosowania radioterapii, nie powinien przekraczać 7 tygodni (III B). W skład schematu chemioterapii opartej na cisplatynie może wchodzić etopozyd, winorelbina lub inne alkaloidy barwnika.</p> <p><u>Medycyna spersonalizowana</u></p> <p>Obecnie nie ma roli ukierunkowanych środków w NDRP w stadium III poza badaniami klinicznymi. Immunoterapia jest badana we wczesnym NDRP jako terapia (neo) adjuwantowa i konsolidacja po CRT (I A).</p>
SIGN 2014	Brak wskazanej linii leczenia	<p><u>Operacja</u>: W miarę możliwości chorzy z NDRP w I i II stopniu zaawansowania powinni być poddawani zabiegom chirurgicznym. Resekcja płuca powinna być możliwie jak najbardziej ograniczona. Lobektomia pozostaje procedurą</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		<p>z wyboru dla sprawnych chorych (D). Opcją terapeutyczną dla chorych w stadium I NDRP jest VATS (B). Chorzy ze stwierdzonym wczesnym NDRP N2 mogą być rozważani do zabiegu chirurgicznego w ramach leczenia multimodalnego. Wszystkie te przypadki należy omówić przez multidyscyplinarny zespół.</p> <p><u>Radioterapia:</u> Chorym z I i II stopniem zaawansowania NDRP, którzy nie kwalifikują się do operacji lub nie zgadzają się na zabieg chirurgiczny, należy zaoferować radykalną radioterapię (B). Chorzy w III stopniu powinni otrzymać radioterapię frakcjonowaną CHART (54 Gy w 36 frakcjach w ciągu 12 dni) zamiast 60 Gy w 30 frakcjach w ciągu sześciu tygodni (A). Chorzy z wczesnymi stadiami obwodowego raka płuca, którzy nie kwalifikują się do operacji, powinni zostać uwzględnieni w stereotaktycznej radioterapii ablacyjnej (B).</p> <p>Chorym z objawami klatki piersiowej i dobrym stanem sprawności nie kwalifikujących się do radykalnej radioterapii można zaproponować częściej frakcjonowaną radioterapię paliatywną w wyższych dawkach, takich jak 39 Gy w 13 frakcjach.</p> <p>Chorzy z objawami w klatce piersiowej i słabym stanie sprawności nie nadający się do radykalnej radioterapii powinni otrzymać radioterapię paliatywną.</p>
	1. linia leczenia	<p>Chorych na zaawansowanego (IIIB i IV) NDRP ze stopniem sprawności 0-1, u których przeważa typ histologiczny inny niż płaskonabłonkowy i u których stwierdzono brak mutacji <i>EGFR</i> powinni otrzymywać pemetreksed w połączeniu z cisplatyną (A).</p> <p>U pozostałych chorych z NDRP można zastosować skojarzone ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe z cisplatyną lub karboplatiną w połączeniu z docetakselem, gemcytabiną, paklitakselem lub winorelbina (A)</p> <p>Schematy oparte na platynach powinny być podawane w 4 cyklach, leczenia nie należy wydłużać do 6 cykli (A).</p>
	2. linia leczenia	<p>U chorych na nawrotowego NDRP, ze stanem sprawności 0-2, uprzednio leczonych na zaawansowanego NDRP z zastosowaniem schematu SACT⁷, należy rozważyć docetaksel lub erlotynib w monoterapii (A).</p> <p>U chorych na zaawansowanego, niepłaskonabłonkowego NDRP, uprzednio leczonych z zastosowaniem schematu SACT, należy rozważyć pemetreksed (A)</p> <p>Chorym z dobrym stanem sprawności (PS 0-1), po całkowitej resekcji NDRP (od II do IIIa) należy zaoferować pooperacyjną systemową terapię przeciwnowotworową (A).</p>
Polskie wytyczne kliniczne		
PTOK 2019	Brak wskazanej linii leczenia	<p><u>NDRP w stopniach I-II oraz IIIA – chorzy potencjalnie operacyjni</u></p> <p>Resekcja miąższu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wnąki i śródpiersia jest postępowaniem z wyboru u chorych z NDRP w stopniach I–II i IIIA z cechą N1 (I A).</p>

⁷ systemowe leczenie przeciwnowotworowe (gemcytabina, paklitaksel, docetaksel lub winorelbina)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		<p>Preferowaną metodą resekcji miąższu płucnego jest lobektomia. Pneumonektomię można wykonać wyłącznie w sytuacji, kiedy lobektomia nie zapewnia doszczętności resekcji (II A).</p> <p>U chorych z NDRP w stopniu I i u części chorych w stopniu II zalecaną metodą jest lobektomia wideotorakoskopowa (I A).</p> <p>U chorych z NDRP położonego obwodowo z cechą T1 lub T2 i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna (II A).</p> <p>W przypadku chorych w stopniach I–IIIA, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię (II A).</p> <p>Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0 i N1 nie jest uzasadniona (I, A) z wyjątkiem chorych po niedoszczętniej resekcji (III B).</p> <p>Rola pooperacyjnej radioterapii u chorych z cechą pN2 nie jest jednoznacznie określona (II C).</p> <p>Pooperacyjną radioterapię należy rozpocząć w ciągu 6. tygodni od operacji; można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią (III B).</p> <p>Pooperacyjna chemioterapia (cisplatyna i winorelbina — 3–4 cykle) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest zalecana w przypadku stopnia zaawansowania pII i pIII (I A).</p> <p>Przedoperacyjną chemioterapię (schematy zawierające 2 leki; w tym cisplatyna) można zastosować u wybranych chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2 (I B).</p> <p>Warunkiem kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą N2 do leczenia chirurgicznego jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na chemioterapię, które zostało potwierdzone w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej i mediastinoskopii (II B).</p> <p>U chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca o umiejscowieniu w górnym otworze klatki piersiowej, kwalifikujących się potencjalnie do leczenia operacyjnego, należy zastosować przedoperacyjną radioterapię lub radiochemioterapię (II A).</p> <p><u>Leczenie NDRP w stopniach IIIA oraz IIIB</u></p> <p>Leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważyć wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (II B).</p> <p>Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest radykalna radiochemioterapia lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia po stronie guza) (I A).</p> <p>Chorzy na miejscowo zaawansowanego NDRP umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej powinni być poddawani resekcji poprzedzonej radiochemioterapią lub, jeśli resekcja jest niemożliwa, wyłącznej radiochemioterapii (III A).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		<p>U chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości przeprowadzenia równoczesnej radiochemioterapii (I A).</p> <p>Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca powinny zawierać cisplatynę (I A).</p> <p>Nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I A).</p> <p>U chorych poddanych radykalnej równoczesnej radiochemioterapii, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworu, istnieją wskazania do zastosowania uzupełniającej immunoterapii durwalumabem (I, A)</p> <p><u>Leczenie NDRP w stopniu IV</u></p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP (w stopniu IV) ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>, immunoterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. W Polsce obecnie dostępne są inhibitory <i>EGFR</i> I (erlotynib, gefitynib) lub II generacji (afatynib) i III generacji (ozymertynib), inhibitor <i>ALK</i> (kryzotynib) i inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab).</p>
	1. linia leczenia	<p>U chorych z NDRP o IV stopniu zaawansowania klinicznego opcję terapeutyczną stanowi paliatywna chemioterapia, pod warunkiem: bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (0. lub 1. w skali WHO), należynej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego, odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego, możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST. Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych warunków, mogą - w zależności od indywidualnej sytuacji - otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię.</p> <p>Zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważyć więc jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny.</p> <p>Chorzy w wieku powyżej 70 lat w dobrym stanie sprawności (0. lub 1. wg skali WHO) mogą otrzymywać wielolekową chemioterapię.</p> <p>Stosowanie kryzotynibu jest również uzasadnione w pierwszej linii leczenia chorych z rearanżacją genu <i>ROS1</i> (<i>b/d</i>).</p>
	2. linia leczenia	<p>Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego NDRP zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów <i>EGFR</i> pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Linia leczenia	Zalecenia [siła zaleceń, poziom dowodów]
		<p>pierwszej linii, bądź ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami <i>EGFR</i> pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów <i>ALK</i> (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu <i>ALK</i>), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I A).</p> <p>U wybranych chorych bez zaburzeń genów <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3. miesiące, można rozważyć zastosowanie w drugiej linii leczenia docetakselu lub pemetreksedu</p> <p>U wybranych chorych z NDRP z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III B).</p> <p>W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III B).</p> <p>U chorych na uogólnionego NDRP z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I B).</p> <p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii (I A).</p> <p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z zastosowaniem talku (II A).</p>

Opis poziomu rekomendacji oraz siły dowodów dla każdej z wytycznych przedstawiono w Załączniku **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualna praktyka kliniczna leczenia chorych z NDRP w Polsce opiera się obecnie w dużej mierze na stosowaniu terapii finansowanych ze środków publicznych w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).

W pierwszej linii leczenia w tym programie finansowane są:

- pembrolizumab;
- erlotynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- gefitynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- afatynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- **kryzotynib (u chorych z rearanżacją genów *ALK* lub *ROS1*);**
- alektynib (u chorych z rearanżacją genów *ALK*);
- cerytynib (u chorych z rearanżacją genów *ALK*);

Z kolei w kolejnej linii leczenia chorzy mają dostęp do leczenia za pomocą poniższych terapii:

- erlotynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- gefitynib (u chorych z mutacją w genie *EGFR*);
- ozymertynib (mutacja T790M w genie *EGFR*);
- **kryzotynib (u chorych z rearanżacją genów *ALK* lub *ROS1*);**
- alektynib (u chorych z rearanżacją genów *ALK*);
- cerytynib (u chorych z rearanżacją genów *ALK*);
- brygatynib (u chorych z rearanżacją genów *ALK*);
- niwolumab (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy);
- atezolizumab (raku płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy);
- nintedanib.

W związku z powyższym praktyka kliniczna w Polsce, w 1. linii leczenia chorych z NDRP oraz z rearanżacją genu *ROS1* obejmuje zastosowanie kryzotynibu – jest to jedyna finansowana terapia w dedykowanym programem lekowym (B.6.). Zgodnie z treścią programu lekowego, kryzotynib finansowany jest w leczeniu chorych z rearanżacją 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).

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i stanowi pierwszą przyczynę zgonów w onkologii. Rocznie z jego powodu umiera ponad 20 tys. chorych. Pomimo stałego postępu w diagnostyce i terapii 5-letnie przeżycia pozostają niezadowolające, co spowodowane jest głównie rozpoznawaniem tego nowotworu w wysokim stopniu zaawansowania, które uniemożliwia przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego – jedynej metody pozwalającej obecnie na pełne wyleczenie. Chemioterapia (np. gemcytabina, docetaksel, winorelbina, pemetreksed), w porównaniu z BSC, wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz poprawia jakość życia, jednak u większości chorych dochodzi do progresji choroby, nawet po ok. 3 miesiącach [Han 2018]. Leczenie systemowe klasyczną chemioterapią chorych z NDRP przynosi zatem niezadowolające efekty. Możliwa jest znaczna poprawa wyników leczenia, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego chorych przy zastosowaniu leczenia ukierunkowanego molekularnie [Nojszewska 2019]. W związku z tym, o ile to możliwe, zaleca się stosowanie terapii celowanych, które stanowią zindywidualizowane podejście do leczenia nowotworu i dają znacznie większe szanse na uzyskanie odpowiedzi na leczenie niż chemioterapia, szczególnie wśród chorych, u których zastosowano wcześniej kilka linii leczenia. Obecnie w Polsce we wnioskowanej populacji refundowany jest jedynie kryzotynib. Objęcie refundacją produktu leczniczego Rozlytrek® daje możliwość rozszerzenia spektrum terapeutycznego dla wnioskowanej populacji. Ponadto wśród chorych z NDRP z rearanżacją *ROS1* istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu do terapii wykazujących aktywność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Wśród 36% chorych z NDRP z rearanżacją *ROS1* odnotowuje się przerzuty do mózgu, a następnie rozwijają się kolejne przerzuty wewnątrzczaszkowe [Drilon 2020]. Najnowsza rekomendacja NICE potwierdza działanie entrektynibu w zakresie leczenia oraz zapobiegania wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Natomiast kryzotynib wykazuje nieoptymalną penetrację do OUN, co potwierdzono w badaniu z udziałem chorych z *ALK*-dodatnim NDRP.

4. Interwencja – entrektytib

Produkt leczniczy Rozlytrek® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 31.07.2020 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Polska Sp. z o.o. Rozlytrek® dostępny jest w postaci kapsułek twardych w 100 mg i 200 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 8.
Charakterystyka produktu leczniczego Rozlytrek®

<p>Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC⁸</p>	<p>Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, L01XE56</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Entrektytib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora tropomiozynowego TRKA, TRKB i TRKC (kodowanych przez geny kinazy tyrozynowej receptora neurotroficznego [NTRK] odpowiednio NTRK1, NTRK2 i NTRK3), protoonkogenowej białkowej kinazy tyrozynowej ROS (ROS1) i kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>, ALK) z IC50 o wartości 0,1 do 2 nM. Główny aktywny metabolit entrektytibu - M5, wykazywał w warunkach <i>in vitro</i> podobną siłę działania i aktywność w stosunku do TRK, ROS1 i ALK.</p> <p>Białka fuzyjne, w tym domeny kinaz TRK, ROS1 lub ALK wywierają rakotwórczy potencjał poprzez nadmierną aktywację kaskady sygnałów prowadzącej do nieograniczonej proliferacji komórek. Entrektytib w warunkach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> wykazał działanie hamujące na linie komórek nowotworowych pochodzących z licznych typów guzów, w tym guzów podskórnych i wewnątrzczaszkowych, zawierających geny fuzyjne NTRK, ROS1 i ALK.</p> <p>Wcześniejsze leczenie innymi lekami hamującymi te same kinazy może powodować powstawanie oporności na entrektytib. Mutacje oporności w domenie kinazy ROS1 zidentyfikowane po przerwaniu stosowania entrektytibu obejmują G2032R, F2004C i F2004I. Nie są znane przyczyny molekularne pierwotnej oporności na entrektytib..</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Rozlytrek® w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych dorosłych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1.</p> <p>Rozlytrek® w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznego receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. <i>neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz • którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK; • dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Zalecana dawka dla dorosłych to 600 mg entrektytibu <i>per os</i> raz na dobę. Zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych wynosi 300 mg/m² pc. entrektytibu raz na dobę, zalecane są kapsułki w dawce 100 mg.</p>

⁸ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna tej stronie internetowej dotyczą podejrzania wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p><i>Program lekowy: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Rozlytrek® powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Konieczne jest wykonanie zwalidowanego testu w celu wyselekcjonowania chorych z ROS1-dodatnim NDRP. Obecność ROS1 musi zostać ustalona przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rozlytrek®.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Skuteczność w różnych rodzajach nowotworów</u></p> <p>Działanie leku może się ilościowo różnić w zależności od rodzaju nowotworu, a także w zależności od współistniejących zmian genomowych. Z tego powodu produkt Rozlytrek® powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy brak zadowalających opcji terapeutycznych (np. dla których nie określono korzyści klinicznych lub gdy wykorzystano te opcje terapeutyczne).</p> <p><u>Zaburzenia poznawcze</u></p> <p>W badaniach klinicznych z produktem Rozlytrek® zgłaszano zaburzenia poznawcze, w tym splątanie, zmiany stanu psychicznego, zaburzenia pamięci i halucynacje. U chorych w wieku powyżej 65 lat takie zdarzenia występowały częściej niż u młodszych chorych. Należy monitorować chorych pod kątem przedmiotowych objawów zmian poznawczych. Należy poinformować chorych o możliwości wystąpienia zmian poznawczych podczas leczenia produktem Rozlytrek®. Należy pouczyć chorych, by do czasu ustąpienia objawów nie prowadzili pojazdów ani nie używali maszyn, jeśli wystąpią u nich zaburzenia poznawcze.</p> <p><u>Złamania</u></p> <p>Złamania kości zgłaszano u chorych poniżej 12. roku życia i zlokalizowane były w kończynie dolnej (z tendencją do biodra, kości udowej i kości piszczelowej). Złamania kości u chorych należących do populacji dzieci i młodzieży zwykle wystąpiły przy minimalnym urazie lub bez związku z urazem. U trzech chorych wystąpiło więcej niż jedno złamanie, a u 3 przerwano leczenie produktem Rozlytrek® z powodu złamania. Wszyscy chorzy kontynuowali leczenie produktem Rozlytrek®, a wszystkie przypadki złamania, z wyjątkiem jednego, zostały wyleczone.</p> <p><u>Hiperurykemia</u></p> <p>U chorych leczonych entrektytibem obserwowano przypadki hiperurykemii. Stężenie kwasu moczowego w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek®, a następnie badać okresowo w trakcie leczenia. Chorych należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. Zależnie od wskazań klinicznych, należy rozpocząć podawanie produktów leczniczych zmniejszających stężenie moczanów i wstrzymać stosowanie produktu Rozlytrek® w związku z występowaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. Dawkę produktu Rozlytrek® należy zmodyfikować w zależności od nasilenia tego zaburzenia.</p> <p><u>Zastoinowa niewydolność serca</u></p> <p>W badaniach klinicznych z produktem Rozlytrek® zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca. Działania te obserwowano u chorych z występowaniem choroby serca w wywiadzie lub bez występowania choroby serca w wywiadzie i ustępowywały one pod wpływem leczenia lekami moczopędnymi i (lub) zmniejszenia dawki/przerwania leczenia produktem Rozlytrek®. U chorych z objawami lub znanymi czynnikami ryzyka zastoinowej niewydolności serca przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek® należy ocenić frakcję wyrzutową lewej komory. Chorzy otrzymujący produkt Rozlytrek® powinni być starannie monitorowani, a osoby z klinicznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca, w tym z dusznością lub obrzękiem, należy poddać ocenie i leczyć stosownie do sytuacji klinicznej.</p>

	<p><u>Wydłużenie odstępu QTc</u></p> <p>U chorych leczonych produktem Rozlytrek® w badaniach klinicznych obserwowano wydłużenie odstępu QTc. Należy unikać stosowania produktu Rozlytrek® u chorych z odstępem QTc dłuższym niż 450 ms w stanie wyjściowym, u chorych z zespołem wrodzonego długiego odstępu QTc oraz u chorych przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. U chorych z zaburzeniami stężenia elektrolitów, należy wyrównać poziom elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek®. Należy unikać stosowania produktu Rozlytrek® u chorych, u których występują zaburzenia równowagi elektrolitowej lub poważna choroba serca, w tym niedawno przebyty zawał serca, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dusznica bolesna i bradyarytmie. Jeżeli w opinii lekarza prowadzącego, potencjalne korzyści płynące z zastosowania produktu Rozlytrek® u chorego z którymkolwiek z tych schorzeń przewyższają potencjalne ryzyko, należy zastosować dodatkowe monitorowanie i rozważyć konsultację ze specjalistą.</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u></p> <p>Produkt Rozlytrek® może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy lek jest przyjmowany przez kobiety w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres do 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu Rozlytrek®. Partnerzy kobiet w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez okres 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.</p> <p><u>Interakcje z innymi lekami</u></p> <p>Jednoczesne podawanie produktu Rozlytrek® i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A powoduje zwiększenie stężenia entrektyninbu w osoczu, co może powodować zwiększenie częstości lub ciężkości działań niepożądanych. Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Rozlytrek® oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A u chorych dorosłych oraz u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych. U chorych dorosłych, jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy zmniejszyć dawkę produktu Rozlytrek®.</p> <p>Podczas leczenia produktem Rozlytrek® należy unikać spożywania grejpfrutów i produktów otrzymanych z grejpfrutów.</p> <p>Jednoczesne podawanie produktu Rozlytrek® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A lub P-gp zmniejsza stężenie entrektyninbu w osoczu, co może prowadzić do obniżenia skuteczności produktu Rozlytrek® i dlatego należy tego unikać</p> <p><u>Nietolerancja laktozy</u></p> <p>Rozlytrek® zawiera laktozę. Chorzy z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.</p> <p><u>Żółcień pomarańczowa FCF (E110)</u></p> <p>Rozlytrek® 200 mg kapsułki twarde zawiera barwnik żółcień pomarańczową FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy monitorować chorych pod kątem przedmiotowych objawów zmian poznawczych. • Stan chorych z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi złamań (np. bólem, nieprawidłowym chodem, zmianami ruchomości, deformacją) powinien zostać szybko poddany ocenie. • Chorych należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperurykemii. • Chorzy otrzymujący produkt Rozlytrek® powinni być starannie monitorowani, a osoby z klinicznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zastoinowej niewydolności serca, w tym z dusznością lub obrzękiem, należy poddać ocenie i leczyć stosownie do sytuacji klinicznej.

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się wykonanie badania EKG i stężenia elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 1 miesiąca leczenia produktem Rozlytrek®. Zaleca się również okresowe monitorowanie zapisu EKG i stężenia elektrolitów przez cały okres trwania leczenia produktem Rozlytrek® zgodnie z zaleceniami klinicznymi. • Kobiety w wieku rozrodczym powinny mieć wykonany test ciąży pod nadzorem medycznym przed rozpoczęciem leczenia produktem Rozlytrek®. • Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były: uczucie zmęczenia, zaparcia, zaburzenia smaku, obrzęk, zawroty głowy, biegunka, nudności, upośledzenie czucia, duszność, niedokrwistość, zwiększenie masy ciała, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, ból, zaburzenia poznawcze, wymioty, kaszel i gorączka. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥2%) były: zakażenie płuc (5,2%), duszność (4,6%), zaburzenia poznawcze (3,8%) oraz płyn w jamie opłucnej (2,4%). Trwałe odstawienie leku ze względu na ciężkie działanie niepożądane miało miejsce u 4,4% chorych.
	Entrektytib nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rozlytrek®

4.1. Rekomendacja dotyczące finansowania entrektytibu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rozlytrek® (entrektytib)⁹ wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

⁹ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

Łącznie odnaleziono 1 rekomendację [NICE 2020] przedstawioną w poniższej tabeli.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Rozlytrek® (entrektytib)	NICE	2020 [NICE 2020]

W czerwcu 2020 roku NICE opublikowała pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania produktu leczniczego Rozlytrek® jako opcję leczenia dla chorych z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją genu ROS1, nieleczonych inhibitorem ROS.

Na stronie CADTH widnieje informacja o procesie refundacyjnym toczącym się dla entrektytibu jako leczenia I linii u dorosłych chorych z NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których występuje rearanżacja genu ROS1. Status tego procesu określono jak zawieszony (ang. *suspended*). Uzasadnieniem czasowego zawieszenia procesu jest oczekiwanie na dostarczenie dodatkowych danych od podmiotu odpowiedzialnego.

Szczegółowy opis rekomendacji NICE 2020 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Rozlytrek® (entrektytib)	NICE 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ROS1, wcześniej nieleczeni inhibitorami ROS1.	<p>Rekomendacja: NICE rekomenduje finansowanie entrektytibu stosowanego jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym NDRP, u których występuje rearanżacja genu ROS1 i którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami ROS1. Finansowanie entrektytibu jest rekomendowane przy założeniu, że spełnione są warunki dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Rozlytrek®, a wnioskodawca dostarczy produkt leczniczy Rozlytrek® zgodnie z umową handlową.</p> <p>Uzasadnienie: Dowody kliniczne potwierdzające skuteczność entrektytibu pochodzą z analizy danych pochodzących od 53 chorych uczestniczących w 3 badaniach: ALKA, STARTRK-1 i STARTRK-2, które zaktualizowano o dane pochodzące z analizy zbiorczej opisane dla 94 chorych, obejmującej dłuższy okres obserwacji. NICE w rekomendacji podkreślił, że leczenie entrektytibem generuje wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz powoduje spowolnienie progresji choroby. Zauważył przy tym, że dane dotyczące przeżywalności są niekompletne, a wyniki opisujące skuteczność entrektytibu są poufne.</p> <p>Zwrócono uwagę, że przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego występują często w przypadku chorych z NDRP. NICE podkreślił, że entrektytib wykazuje wysoki ORR w populacji chorych ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, określonymi jako mierzalne. Odnotowano działanie entrektytibu w zakresie leczenia oraz zapobiegania wystąpienia przerzutów do OUN.</p> <p>Wobec braku dostępnych danych dla porównania względem pemetreksedu Wnioskodawca użył danych pochodzących od chorych ALK-dodatnich – dane zastępcze (ang. proxy) dla chorych z NDRP z obecnością mutacji ROS1 z wyjaśnieniem, że obie te grupy chorych były podobne pod względem danych demograficznych (m.in. wieku, palenia papierosów) czy cech klinicznych (m.in. histologii gruczolakoraka). Zidentyfikowano 2 badania, które można wykorzystać jako porównanie pośrednie entrektytibu z pemetreksedem w skojarzeniu z lekiem opartym na platynie (pemetreksed jako terapia podtrzymująca). Grupa weryfikująca dowody (ERG) oraz eksperci kliniczni zgodzili się, że biorąc pod uwagę brak innych danych, wykorzystanie danych zastępczych jest akceptowalne. Komitet podkreślił jednak, że szacunki oparte na porównaniu pośrednim są niepewne. Zwrócił także uwagę na ograniczenia, związane z interpretacją danych przez Wnioskodawcę oraz ERG (np. wykorzystanie zmodyfikowanego współczynnika ryzyka, ang. <i>adjusted hazard ratios</i>, nieprawdopodobnie wysoki wzrost przeżycia po progresji</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>choroby po leczeniu entrektytibem, niedoszacowanie przeżywalności w grupie chorych stosujących pemetreksed i lek oparty na platynie). Pomimo tego zdecydował, że dane te powinny być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o finansowaniu entrektytibu.</p> <p>W rekomendacji stwierdzono, że entrektytib spełnia kryteria NICE, aby uznać go za technologię przedłużającą życie jako leczenie ostatniej linii w porównaniu do pemetreksedu w skojarzeniu z lekiem opartym na platynie (PEM+PLAT). Oczekiwana długość życia w przypadku chorych leczonych schematem PEM+PLAT wynosiła zwykle mniej niż 24 miesiące. Zwrócono uwagę, że w przypadku entrektytibu można oczekiwać, że oczekiwana długość życia będzie dłuższa o ponad 3 miesiące w porównaniu z pemetreksedem w skojarzeniu z lekiem opartym na platynie.</p> <p>Zgodnie z szacunkami, pomimo niekompletności danych i niepewności związanej z uzyskanymi danymi, najwyższy inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) dla entrektytibu w porównaniu z PEM + PLAT wynosił poniżej 50 000 £ za każdy uzyskany QALY. Zwrócono więc uwagę, że szacunki opłacalności związane z finansowaniem entrektytibu mieszczą się w zakresie, który standardowo uznawany jest przez NICE jako akceptowalny w przypadku leczenia ostatniej linii.</p> <p>Na podstawie tego Komitet uznał entrektytib jako technologię kosztowo efektywną. Entrektytib może być rekomendowany jako opcja leczenia chorych z zaawansowanym NDRP i rearanżacją genu ROS1.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁰ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania Rozlytrek® w analizowanym wskazaniu¹¹. Łącznie odnaleziono 31 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Durwalumab (Imfinzi®)	Opinia Prezesa AOTMiT	2020 [AOTMiT OP Imfinzi_2020a]
	Opinia Prezesa AOTMiT	2020 [AOTMiT OP Imfinzi_2020b]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT RP Imfinzi_2019]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [AOTMiT RP Tecentriq_2018]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [AOTMiT RP Opdivo_2017]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016 [AOTMiT RP Opdivo_2016]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2020 [AOTMiT RP Keytruda_2020b]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT RP Keytruda_2019]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [AOTMiT RP Keytruda_2017a]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [AOTMiT RP Keytruda_2017b]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2016 [AOTMiT RP Keytruda_2016]
Ozymertynib (Tagrisso®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT RP Tagrisso_2019a]
	Opinia Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT OP Tagrisso_2019b]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [AOTMiT RP Tagrisso_2017]
Alektynib (Alecensa®)	Opinia Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT RP Alecensa_2019]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [AOTMiT RP Alecensa_2018a]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [AOTMiT RP Alecensa_2018b]
Dabrafenib (Tafinlar®) w skojarzeniu z Trametinib (Mekinist®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT RP Tafinlar_2019a]
	Opinia Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT OP Tafinlar_2019b]
Dabrafenib (Tafinlar®)	Opinia Prezesa AOTMiT	2018 [AOTMiT OP Tafinlar_2018]
Trametynib (Mekinist®) w skojarzeniu z Dabrafenib (Tafinlar®)	Opinia Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT OP Mekinist_2019]

¹⁰ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji).

¹¹ Nie uwzględniano rekomendacji odnoszących się do raka niedrobnokomórkowego z zaburzeniem genetycznym, które wyklucza obecność rearanżacji genu ROS1.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Trametytib (Mekinist®)	Opinia Prezesa AOTMiT	2018 [AOTMiT OP Mekinist_2018]
Brygatytib (Alunbrig®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2019 [AOTMiT RP Alunbrig_2019]
Cerytytib (Zykadia®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [AOTMiT RP Zykadia_2018a]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2018 [AOTMiT RP Zykadia_2018b]
Kryzotytib (Xalkori®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [AOTMiT RP Xalkori_2017a]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2017 [AOTMiT RP Xalkori_2017b]
Erlotytib (Tarceva®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [AOTMiT RP Tarceva_2015]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2012 [AOTMiT RP Tarceva_2012a]
Nintedanib (Vargatef®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2015 [AOTMiT RP Vargatef_2015]
Gefitytib (Iressa®)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [AOTMiT RP Iressa_2013]

Produkt leczniczy Xalkori® (kryzotytib), który jest obecnie jedyną opcją refundowaną we wnioskowanej populacji chorych z NDRP z rearanżacją ROS1, w 2017 r. otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotytbody w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)*. W uzasadnieniu stwierdzono, że wybór chemioterapii jako komparatora uznaje się za zasadny, niemniej jednak schematów dostępnych w praktyce klinicznej w ramach I linii leczenia jest więcej, co uwzględniono jedynie w ramach analizy wpływu na budżet. Analiza kliniczna nie dostarczyła danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie. Kolejny proces, dla produkt leczniczego Xalkori® (kryzotytib) również skutkowało otrzymaniem negatywnej rekomendacji Prezes AOTMiT. W rekomendacji wskazano, że w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości, które pozwalałyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności kryzotytbody w porównaniu do dostępnych technologii alternatywnych. Włączone do analizy głównej badania stanowią próby jednoramienne, w których oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie jako pierwszorzędowy punkt końcowy.

Pozostałe rekomendacje również dotyczą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc, jednak z innymi zaburzeniami genetycznymi niż ROS1. Szczegółowy opis wszystkich rekomendacji umieszczono w Tabeli poniżej.

Tabela 10.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
Durwalumab (Imfinzi®) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	Opinia Prezesa 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy z PD-L1 pozytywnym niedrobnokomórkowym, nieoperacyjnym rakiem płuca	<p>Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Imfinzi® (durwalumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34).</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analizy skuteczności klinicznej durwalumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo, które wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu o 32% i zmniejszenia ryzyka progresji choroby o 57% (24 mies. okres obserwacji). Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (zarówno niezależnie od stopnia jak i w stopniu 3. i 4.), ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych powodujących zgon nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy durwalumabem a placebo.</p> <p>Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają zastosowanie durwalumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego, nieoperacyjnego raka płuca z ekspresją PD-L1. Biorąc pod uwagę, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania durwalumabu, Prezes Agencji uznaje za uzasadnione zastosowanie wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu.</p>
Durwalumab (Imfinzi®) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	Opinia Prezesa 2020	Negatywna	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 <1%	<p>Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Imfinzi® (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>Uzasadnienie: Wniosek dotyczy zastosowania leku durwalumab w populacji z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 <1% po wcześniejszym zastosowaniu jednoczesowej radiochemioterapii. Wytyczne kliniczne oraz rekomendacje towarzystw naukowych PTOK 2019, ESMO 2020 oraz NICE 2019 nie zalecają stosowania uzupełniającej immunoterapii durwalumabem w ww. populacji.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>W ramach analizy skuteczności klinicznej w populacji zgodnej ze zleceniem odnaleziono jedno zaślepienie badanie III fazy z randomizacją PACIFIC, które obejmowało chorych z ekspresją PD-L1 na poziomie <1%. W publikacji Paz-Ares 2020 przedstawiono wyniki analizy przeżycia chorych z ekspresją PD-L1 <1%, w której nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramieniem durwalumabu a ramieniem placebo pod względem wpływu na wydłużenie przeżycia. W ramieniu durwalumabu współczynnik 24-miesięcznego przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) wyniósł 56,1% (95%CI: 45,0; 65,8), zaś w ramieniu placebo był wyższy i wyniósł 66,4% (95%CI: 52,4; 77,1). Współczynnik 36-miesięcznego przeżycia wyniósł w ramieniu durwalumabu 47,4% (95%CI: 36,4; 57,6), a w ramieniu placebo był wyższy i wyniósł 54,9% (95%CI: 40,9; 66,9). Iloraz ryzyka (HR, ang. hazard ratio) dla OS w grupie durwalumabu względem grupy placebo wyniósł 1,14 (95%CI: 0,71; 1,84). Dla grupy durwalumabu osiągnięto medianę OS wynoszącą 33,1 miesiące (95%CI: 20,8; nie osiągnięto), zaś dla grupy placebo uzyskano wyższą wartość mediany przeżycia, która wynosiła 45,6 miesiące (95%CI: 27,3; nie osiągnięto).</p> <p>Wobec powyższego, zastosowanie terapii durwalumabem w populacji chorych z PD-L1 ujemnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest uzasadnione.</p>
<p>Durwalumab (Imfinzi®) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2019</p>	<p>Pozytywna - warunkowa</p>	<p>Chorzy z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imfinzi® (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” pod warunkiem obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym (stadium III klinicznego zaawansowania) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. <i>non-small-cell lung carcinoma</i>, NSCLC), u których nie doszło do progresji po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. Obecnie w Polsce nie jest finansowane żadne aktywne leczenie chorych z ww. wskazaniem.</p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej durwalumabu przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem placebo, które wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu do progresji choroby. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie włączone do analizy</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>jest badaniem trwającym i brak jest długookresowych danych dot. skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>W zakresie oceny efektywności, wyniki analizy wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza od placebo, zaś oszacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności niezależnie od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Niepewność oszacowań związana jest jednak z przyjętym horyzontem czasowym analizy, który testowany w ramach obliczeń własnych Agencji (przyjmując założenia na podstawie innych ocen innych agencji HTA) zmienił wnioskowanie dot. Opłacalności Analiza wpływu na budżet wykazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego związane z refundacją durwalumabu, wynoszące 26,50 mln - 57,34 mln PLN przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści ze stosowania durwalumabu, Prezes Agencji uznaje za uzasadnione objęcie refundacją produktu Imfinzi®.</p>
<p>Atezolizumab (Tecentriq®) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2018</p>	<p>Pozytywna - warunkowa</p>	<p>Chorzy z NDRP po wcześniejszej chemioterapii</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq® w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)” pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii.</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analizy klinicznej odnaleziono dwa badania kliniczne porównujące wnioskowaną technologię medyczną z docetakselem. Wyniki wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść atezolizumabu w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Różnica w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy ocenianymi grupami wynosiła 4,2 miesiąca w badaniu OAK i 2,9 miesiąca w badaniu POPLAR. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby nie uzyskano różnic znamienych statystycznie.</p> <p>Należy jednak wskazać, że istotnym ograniczeniem analizy klinicznej są rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w badaniach, Charakterystyce Produktu Leczniczego Tecentriq® oraz uzgodnionym programie lekowym. W związku z czym wyniki zdrowotne uzyskiwane w rzeczywistości w danej populacji mogą być odmienne niż wykazane w badaniach.</p> <p>Ponadto w ramach analizy klinicznej nie uwzględniono jako komparatora pemetreksedu, który wskazywany jest w wytycznych klinicznych oraz opiniach</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>ekspertów. Komparator ten uwzględniono w analizie ekonomicznej, co powoduje niespójność analiz.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza, zarówno dla porównania z docetakselem jak i pemetreksedem. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności dla porównania z docetakselem przewyższa ustalony próg opłacalności (również po uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka). Warto także wskazać, że rozbieżności w zakresie kryteriów zakończenia terapii opisane w analizie klinicznej mają również przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego. Istotnym ograniczeniem analizy są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej.</p> <p>Podkreślić należy fakt, że RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej z liczebnością populacji docelowej. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu np. poprzez wprowadzenie progów, powyżej którego wnioskodawca pokrywałby koszt leczenia chorych.</p>
<p>Niwolumab (Opdivo®) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2017</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml lub 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki analizy wykazały, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Należy przy tym mieć na uwadze, że przedziały ufności dla ww. punktów końcowych nachodzą na siebie co mogłoby sugerować brak różnic istotnych klinicznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Brak jest dowodów na istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie mediany dla przeżycia całkowitego. Podkreślenia wymaga także fakt, że w ramach analizy uzyskano wyniki, które wskazują, że chorobę stabilną raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie niwolumabu a progresja choroby</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>występowała istotnie statystycznie częściej w grupie wnioskowanej technologii medycznej, co sugerowałoby gorszą skuteczność w porównaniu z komparatorem w zakresie tych punktów końcowych. Natomiast w zakresie obiektywnych odpowiedzi ich odsetek jest istotnie statystycznie większy w grupie niwolumabu. Ponadto, analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodność, takimi jak: wyniki skuteczności pochodziły z 1 randomizowanego badania klinicznego bez zaślepienia, wyniki dla 24 miesięcznego okresu obserwacji z plakatu konferencyjnego, zaś jakość życia stanowiła eksploracyjny punkt końcowy. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z wiarygodnością kliniczną wymodelowanego odsetka przeżyć odległych w ramieniu niwolumabu. Ekstrapolacja danych poza horyzont badania sugeruje wysoką skuteczność niwolumabu względem komparatora (w ramieniu docetakselu wszyscy chorzy umierają po ok. 5,70 latach, zaś w ramieniu niwolumabu pewien odsetek chorych żyje aż do końca 20- letniego horyzontu czasowego), co jest wysoce niewiarygodne biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne.</p>
<p>Niwolumab (Opdivo®) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2016</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie płaskonabłonkowym</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml lub 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”.</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analizy skuteczności wykazano, że stosowanie niwolumabu może wydłużyć przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca oraz zmniejsza ryzyko zgonu o 41% po okresie 12-miesięcznej obserwacji. Należy mieć jednak na uwadze, że ograniczenia analizy wynikające z oparcia wniosku o 1 badanie RCT bez zaślepienia oraz brak wiarygodnych publikacji (publikacje w formie abstraktu konferencyjnego oraz badania niepublikowane) dla badań z dłuższym okresem obserwacji. Należy także wskazać, że utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości niwolumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na brak porównania dla tego punktu końcowego.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>ograniczeniami związanymi m.in. z przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia oraz czasem leczenia.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją bewacyzumabu wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 60,8 mln zł, 115,8 mln zł i 145,4 mln zł w 3 kolejnych latach przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka. W przypadku braku RSS koszty dla płatnika publicznego są znacznie wyższe. Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej. Jak wskazują opinie ekspertów klinicznych populacja chorych kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego może wynosić od 300 do 2000 osób, co zwiększa niepewności co do faktycznego wpływu finansowania terapii na budżet płatnika.</p> <p>Podkreślić należy fakt, RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii, co wydaje się być niewłaściwe. Instrument nie zapewnia też efektywności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p>
<p>Pembrolizumab (Keytruda®) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2020</p>	<p>Pozytywna - warunkowa, negatywna</p>	<p>Chorzy z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 <1% i PD-L1 1-49% i PD-L1 ≥50%</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacjach chorych z obecnością ekspresji PD-L1.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)” w subpopulacji chorych z obecnością ekspresji PD-L1 ≥50%.</p> <p>Uzasadnienie: W zakresie ocenianego wskazania wybór dostępnego i refundowanego leczenia uzależniony jest od subpopulacji chorych względem obecności ekspresji PD-L1. Chorzy z subpopulacji z PD-L1 L1 <1% i PD-L1 1-49% mogą obecnie stosować refundowany schemat chemioterapii (pemetreksed+platyna), natomiast chorzy PD-L1 ≥50% mogą stosować wskazany schemat chemioterapii lub pembrolizumab w monoterapii.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>W ramach analizy skuteczności klinicznej pembrolizumabu (jako terapii dodanej) przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem schematu chemioterapii. Dodatkowo dla subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq 50\%$ przedstawiono wyniki porównania pośredniego pembrolizumabu w skojarzeniu z CP względem pembrolizumabu w monoterapii.</p> <p>Wyniki porównania bezpośredniego (PEMBR+ CP/CnP vs. CP/CnP) dla całkowitej populacji (niezależnie od stopnia ekspresji w PD-L1) wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego oraz wydłużenia przeżycia wolnego od progresji na korzyść pembrolizumabu. Również w punktach końcowych dot. odpowiedzi na leczenie pembrolizumab charakteryzował się wyższą skutecznością.</p> <p>Wyniki dla poszczególnych subpopulacji również wskazują na wyższą skuteczność pembrolizumabu jako terapii dodanej do chemioterapii dla punktów końcowych dot. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.</p> <p>Natomiast wyniki porównania pośredniego (pembrolizumab w monoterapii vs. pembrolizumab+CP) w populacji chorych z PD-L1 $\geq 50\%$ nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami.</p> <p>Należy przy tym mieć na uwadze, że badania włączone do analizy charakteryzowały się ograniczeniami m.in. w zakresie przeprowadzonej analizy wyników, uwzględnionej populacji docelowej (populacja rozbieżna z wnioskowaną), czy też braku danych publikowanych dla przeprowadzonego porównania pośredniego.</p> <p>Natomiast mając na uwadze fakt, że chorzy z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowym argumentem jest również przytoczony wcześniej wynik analizy ekonomicznej.</p>
<p>Pembrolizumab (Keytruda®) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórko</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2019</p>	<p>Pozytywna - warunkowa, negatywna</p>	<p>Chorzy z NDRP z obecnością ekspresji PD-L1 $< 1\%$ i PD-L1 1-49% i PD-L1 $\geq 50\%$</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fiole. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacjach chorych z obecnością ekspresji PD-L1 $< 1\%$ i PD-L1 1-49% pod warunkiem obniżenia ceny leku lub pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
<p>wego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacjach chorych z obecnością ekspresji PD-L1<1% i PD-L1 1-49%</p>				<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, 1 fioł. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w subpopulacjach chorych z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$.</p> <p>Uzasadnienie: W zakresie ocenianego wskazania wybór dostępnego i refundowanego leczenia uzależniony jest od subpopulacji chorych względem obecności ekspresji PD-L1. Chorzy z subpopulacji z PD-L1<1% i PD-L1 1-49% mogą obecnie stosować refundowany schemat chemioterapii (pemetreksed+platyna), natomiast chorzy PD-L1 $\geq 50\%$ mogą stosować wskazany schemat chemioterapii lub pembrolizumab w monoterapii.</p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej pembrolizumabu (jako terapii dodanej) przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego względem schematu chemioterapii. Dodatkowo dla subpopulacji chorych z PD-L1 $\geq 50\%$ przedstawiono wyniki porównania pośredniego pembrolizumabu w skojarzeniu z PP względem pembrolizumabu w monoterapii. Wyniki porównania bezpośredniego (PEMBR+PP vs. PP) dla całkowitej populacji (niezależnie od stopnia ekspresji w PD-L1) wskazują na wyższe prawdopodobieństwo wydłużenia przeżycia całkowitego oraz wydłużenia przeżycia wolnego od progresji na korzyść pembrolizumabu. Również w punktach końcowych dot. odpowiedzi na leczenie pembrolizumab charakteryzował się wyższą skutecznością.</p> <p>Wyniki dla poszczególnych subpopulacji również wskazują na wyższą skuteczność pembrolizumabu jako terapii dodanej do chemioterapii dla punktów końcowych dot. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji.</p> <p>Natomiast wyniki porównania pośredniego (pembrolizumab w monoterapii vs. pembrolizumab+PP) w populacji chorych z PD-L1 $\geq 50\%$ nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami.</p> <p>Należy przy tym mieć na uwadze, że badania włączone do analizy charakteryzowały się ograniczeniami m.in. dotyczącymi rozbieżności pomiędzy zapisami programu lekowego, a zapisami w badaniach.</p> <p>W przypadku chorych z obecnością ekspresji PD-L1<1% i PD-L1 1-49%, analiza kliniczna, potwierdzająca skuteczność wnioskowanej terapii nad chemioterapią, uzasadnia pozytywną decyzję refundacyjną. Niemniej jednak mając na uwadze wysoki koszt terapii oraz możliwy istotny wzrost wydatków płatnika, w ocenie Prezesa</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Agencji niezbędne jest obniżenie kosztu leku lub pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Natomiast mając na uwadze fakt, że chorzy z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ mają obecnie dostępne refundowane leczenie pembrolizumabem w monoterapii, zaś wyniki analizy klinicznej wskazują, że wnioskowany schemat pembrolizumab+PP w tej populacji nie wykazuje istotnej statystycznie wyższej skuteczności, brak jest uzasadnienia dla pozytywnej decyzji refundacyjnej. Dodatkowym argumentem jest również przytoczony wcześniej wynik analizy ekonomicznej.</p>
<p>Pembrolizumab (Keytruda®) w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2017</p>	<p>Pozytywna - warunkowa</p>	<p>Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w leczeniu I linii (bez mutacji EGFR lub ALK)</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” pod warunkiem zapewnienie efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie: Analiza kliniczna wskazuje na możliwość zmniejszenia ryzyka zgonu o 40% i zmniejszenia ryzyka progresji o 50% u chorych stosujących pembrolizumab w stosunku do technologii opcjonalnej. Opisany w badaniu profil bezpieczeństwa wskazuje, że wnioskowana technologia charakteryzuje się mniejszym ryzykiem występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, w tym również tych o 3-5 stopniu nasilenia.</p> <p>Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że analiza kliniczna oparta jest o jedno niezaślepienie randomizowane badanie kliniczne, w którym dopuszczona była możliwość przechodzenia uczestników z ramienia komparatora do ramienia pembrolizumabu. Stanowi to ograniczenie wiarygodności badania, które może sugerować, że w rzeczywistej praktyce klinicznej uzyskiwane efekty zdrowotne mogą być odmienne.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS).</p>
<p>Pembrolizumab (Keytruda®)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2017</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
<p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</p>				<p>infuzji 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.</p> <p>Prezes Agencji podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w rekomendacji nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r., które dotyczyło objęcia refundacją produktu Keytruda® (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji 50 mg), w analogicznym wskazaniu.</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki analizy wykazały, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko zgonu o 46% i zmniejsza ryzyko progresji o 41% w porównaniu z docetakselem we wnioskowanej populacji. Również w porównaniu z pemetrekselem, pembrolizumab zmniejsza ryzyko zgonu o 49% i zmniejsza ryzyko progresji o 40%, jednak w populacji szerszej niż wnioskowana. Mediana przeżycia w grupie PEMBR była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu do grupy DCT i wynosiła 14,9 vs 8,2 (dla mediany okresu obserwacji 13,1 mies.). Natomiast, przeżycie wolne od progresji wyniosło 5,0 mies. w grupie PEMBR i 4,1 mies. w grupie DCT dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,1 mies.</p> <p>Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodności, takimi jak: analizę skuteczności pembrolizumabu względem docetakselu oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia natomiast analizę efektywności w porównaniu z pemetrekselem przeprowadzono metodą porównania pośredniego w oparciu o publikacje bez zaślepienia, w których nie kwalifikowano chorych względem ekspresji PD-L1.</p> <p>Ponadto utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości pembrolizumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na zestawienie wyników dla obu ramion, które odczytane zostały z wykresów. Natomiast dla porównania z pemetrekselem nie oceniano jakości życia, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariacie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z uwzględnieniem wśród opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania po niepowodzeniu leczenia PEMBR/DCT/PMX preparatów niezgodnych z zapisami programu lekowego oraz z ekstrapolacją wyników analizy na 20 letni horyzont czasowy, który w omawianej chorobie jest mało prawdopodobny.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
<p>Pembrolizumab (Keytruda®) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2016</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy z NDRP z ekspresją PD-L1≥50%,</p>	<p>Rekomendacja:Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”.</p> <p>Uzasadnienie: Analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodności, takimi jak: skuteczność pembrolizumabu względem docetakselu oparto o 1 randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia natomiast efektywność w porównaniu z pemetrexedem przeprowadzono metodą porównania pośredniego w oparciu o publikacje bez zaślepienia, w której nie kwalifikowano chorych względem ekspresji PD-L1.</p> <p>Wyniki analizy wykazały, że stosowanie pembrolizumabu zmniejsza ryzyko zgonu o 46% i zmniejsza ryzyko progresji o 41% w porównaniu z docetakselem we wnioskowanej populacji. Również w porównaniu z pemetrexedem pembrolizumab zmniejsza ryzyko zgonu o 49% i zmniejsza ryzyko progresji o 40%, jednak w populacji szerszej niż wnioskowana.</p> <p>Ponadto utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości pembrolizumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na zestawienie wyników dla obu ramion, które odczytane zostały z wykresów. Natomiast dla porównania z pemetrexedem nie oceniano jakości życia, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi m.in. z nieuwzględnieniem kosztów leczenia wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących częściej w ramieniu wnioskowanej technologii niż w ramieniu docetakselu (niedoczynności i nadczynności tarczycy) oraz uwzględnieniem porównania z pemetrexedem dla wybranych zdarzeń niepożądanych, mimo niewykonania tego porównania</p>
<p>Ozymertynib (Tagrisso®) ocena w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2019</p>	<p>Pozytywna - warunkowa</p>	<p>Chorzy z NDRP z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne porównujące ozymertynib z refundowanymi komparatorami (EGFR-TKI).</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”			leczeniu pierwszego rzutu	Wyniki wskazują na wyższą skuteczność wnioskowanej terapii m.in. w zakresie dłuższego czasu czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, mniejszego ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu, mniejszego ryzyka zgonu. Podstawowym ograniczeniem badania jest niedojrzałość danych dot. przeżycia całkowitego i tym samym brak danych długookresowych. Dodatkowo w badaniu w ramieniu komparatorów uwzględniono gefitynib i erlotynib, brak jest zaś afatynibu, który obecnie także refundowany jest w Polsce w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo wyniki dla komparatora przedstawiono zbiorczo dla obu substancji.
Ozymertynib (Tagrisso®) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej	Opinia Prezesa 2019	Pozytywna	Chorzy z rakiem gruczołowym płuca (ICD-10: C34) z rozsiewem do ośrodkowego układu nerwowego i z mutacją EGFR lub mutacją T790M w genie kodującym EGFR	Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tagrisso® (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie: Omawiane wskazanie dotyczy chorych, u których niemożliwe jest podanie ozymertynibu w ramach funkcjonującego programu lekowego, ze względu na występowanie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania wnioskowanej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu. Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne u chorych z rakiem płuca, u których występują przerzuty do OUN. W badaniu AURA 3 mediana PFS w grupie chorych z przerzutami do OUN leczonych ozymertynibem wyniosła 11,7 miesiąca i była dłuższa o 6,1 mies. od mediany PFS w ramieniu chemioterapii (ocena niezależnej komisji). Zbiorcze wyniki badań AURAext+AURA 2 wskazują natomiast, że mediana OS w subpopulacji chorych z przerzutami do OUN wyniosła 20,3 miesiąca.
Ozymertynib (Tagrisso®) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem	Rekomendacja Prezesa 2017	Negatywna	Chorzy z NDRP z mutacją T790M w genie kodującym EGFR	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomendują objęcia refundacją produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib), tabl. powł. 40 mg/80 mg, 30 tabl. powł. W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”. Uzasadnienie: Wyniki analizy klinicznej wykazały, że stosowanie ozymertynibu może zmniejszać ryzyko wystąpienia progresji choroby. Należy jednak zauważyć, że brak jest aktualnie wyników dotyczących przeżycia całkowitego chorych stosujących wnioskowaną terapię. Wnioskowanie dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii oparto o 1 niezaślepienie badanie randomizowane, w którym większą część chorych

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)				<p>stanowiły osoby pochodzenia azjatyckiego. Należy przy tym zaznaczyć, że na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować o zależności skuteczności terapii od rasy uczestnika. Ponadto, brak jest danych z grupy komparatora po przejściu do grupy aktywnie leczonej, co byłoby istotne w kontekście interpretacji wyników.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi z wiarygodnością kliniczną wymodelowanego odsetka przeżyć odległych w ramieniu ozymertynibu. Ekstrapolacja danych poza horyzont badania sugeruje wysoką skuteczność ozymertynibu, co jest założeniem niepewnym biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne oraz opinie ekspertów.</p>
<p>Alektynib (Alecensa®)</p> <p>we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p>	Opinia Prezesa 2019	Pozytywna	<p>Chorzy na gruczolakoraka płuca ALK+ (ICD-10: C34.8)</p>	<p>Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Alecensa® (alektynib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8).</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki analizy klinicznej (badanie ALUR) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii w zakresie wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji o 8,2 miesiąca (w ocenie badacza) w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego, nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. Należy jednak podkreślić, że dane dla istotnych klinicznie punktów końcowych są niedojrzałe. Zarówno dla PFS jak i OS nie osiągnięto zakładanej przy projektowaniu badania liczby zdarzeń, umożliwiającej przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej, co ogranicza wnioskowanie co do ostatecznego wpływu wnioskowanej technologii na uzyskiwany efekt kliniczny. Ponadto w badaniu dopuszczalne było przechodzenie chorych pomiędzy grupami po stwierdzeniu progresji choroby, co może mieć wpływ na wyniki dot. przeżycia całkowitego.</p> <p>Warto również wskazać, że wytyczne kliniczne wskazują na alektynib jako opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu.</p>
<p>Alektynib (Alecensa®)</p> <p>w ramach programu</p>	Rekomendacja Prezesa 2018	Pozytywna - warunkowa	<p>Chorzy z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa® (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
<p>lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"</p>				<p>Uzasadnienie: Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji o 8,2 miesiąca (w ocenie badacza) w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite, nie uzyskano różnic istotnych statystycznie.</p> <p>Przeprowadzona analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami, z których najistotniejszym jest fakt, że populacja włączona do badania nie odpowiada w pełni populacji docelowej określonej w programie lekowym, zatem wyniki uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej mogą być odmienne od wskazywanych w analizie klinicznej.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia alektynibem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do chemioterapii skojarzonej. W wariantcie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności wypadł nieznacznie poniżej progu opłacalności, jednak część modelu ekonomicznego budzi zastrzeżenia w zakresie uwzględnionych kosztów. Obliczenia skorygowane przez Agencję (uwzględniające aktualizację danych kosztowych) wskazują na brak opłacalności kosztowej stosowania alektynibu względem chemioterapii.</p>
<p>Alektynib (Alecensa®) w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2018</p>	<p>Pozytywna - warunkowa</p>	<p>Chorzy z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa® (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analiz wnioskodawca przeprowadził porównanie alektynibu z dwulekowym schematem chemioterapii obejmującym pemetreksed i pochodną platyny. W ocenie Agencji wybór chemioterapii jako komparatora uznaje się za zasadny, niemniej jednak wskazać należy, że schematów dostępnych w praktyce klinicznej w ramach I linii leczenia jest więcej, alektynib może zatem zastąpić nie tylko schemat pemetreksed + platyna.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii skojarzonej w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie (dane niedojrzałe).</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Podkreślenia wymaga, że analiza kliniczna została przeprowadzona w wykorzystaniu porównania pośredniego, przez wspólną grupę referencyjną, co stanowi ograniczenie analizy z uwagi na charakter samej metody. Ponadto należy zaznaczyć, że populacje z włączonych do analizy badań nie odpowiadają w pełni populacji docelowej określonej w programie lekowym, zatem wyniki uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej mogą być odmienne od wskazywanych w analizie klinicznej.</p> <p>Należy także podkreślić, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku potwierdzonej rearanżacji genu ALK opcją terapeutyczną zalecaną przez większość odnalezionych wytycznych w I linii leczenia jest kryzotylib. Wytyczne NCCN 2018 wskazują także na inne inhibitory ALK – alektylib i cerytylib, uznając alektylib za opcję preferowaną względem kryzotylibu oraz cerytylibu. Niemniej jednak obecnie kryzotylib nie jest refundowany w ramach I linii leczenia w Polsce, zatem technologią alternatywną dla alektylibu jest chemioterapia.</p> <p>Warto także podkreślić, że wyniki porównania bezpośredniego alektylibu i kryzotylibu wskazują na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w ramieniu alektylibu, co uzasadnia możliwość stosowania tej terapii w ramach I linii leczenia.</p>
<p>Dabrafenib (Tafinlar®) w skojarzeniu z Trametinib (Mekinist®) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametylibem (ICD-10 C34)”</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2019</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy z NDRP z mutacją BRAF V600</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tafinlar® (dabrafenib) i Mekinist® (trametylib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametylibem (ICD-10 C34).</p> <p>Uzasadnienie: Analiza kliniczna oparta została o jednoramienne badanie bez randomizacji przedstawiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa skojarzonej terapii dabrafenibem i trametylibem oraz o badanie obserwacyjne, które zawierało dane dot. charakterystyki, profilu najczęstszych mutacji genetycznych oraz wyników leczenia populacji chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w warunkach codziennej praktyki klinicznej.</p> <p>Wyniki badania jednoramiennego sugerują możliwe korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii medycznej we wnioskowanej populacji, jednocześnie wskazując na wysoki odsetek progresji choroby lub zgonów chorych: 67% (24/36) chorych w I linii leczenia w medianie okresu obserwacji 15,9 miesiąca; 56% chorych (32/57) chorych w II linii leczenia w medianie okresu obserwacji 11,6 miesiąca.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Badanie przeprowadzono na stosunkowo niewielkiej liczbie chorych (93 osoby), co również ogranicza wnioskowanie na jego podstawie.</p> <p>W zakresie porównania z komparatorami przeprowadzono jedynie jakościowe zestawienie wyników, które sugeruje większe korzyści ze stosowania wnioskowanej technologii niż w przypadku komparatorów. Należy mieć jednak na uwadze, że wnioskowanie na podstawie przytoczonych danych jest znacznie ograniczone, m.in. ze względu na brak możliwości przedstawienia porównania ilościowego uzyskanych wyników, jak również brak możliwości wyodrębnienia wyników dla komparatora na podstawie badania Barlesi 2016.</p> <p>Mając na uwadze znacznie ograniczone dane kliniczne oraz stosunkowo wysoki koszt terapii, refundacja wnioskowanej technologii nie znajduje uzasadnienia. Podobne stanowisko prezentowane jest również w rekomendacjach refundacyjnych zagranicznych agencji HTA.</p>
<p>Dabrafenib (Tafinlar®) w skojarzeniu z Trametynib (Mekinist®) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p>	<p>Opinia Prezesa 2019</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy z rakiem gruczołowym płuca z mutacją BRAF V600</p>	<p>Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tafinlar® (dabrafenib) w skojarzeniu z Mekinist® (trametynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie: Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają zastosowanie terapii skojarzonej trametynib + dabrafenib we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Odnaleziona publikacja Planchard 2017 wskazuje na możliwe korzyści zdrowotne ze stosowania wnioskowanej terapii w zakresie m.in. uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wyniki publikacji wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) oceniana przez badacza wyniosła 10,9 miesiąca, zaś mediana przeżycia całkowitego wyniosła 24,6 miesiąca. Podkreślić należy jednak fakt, że badanie opisane w publikacji stanowiło badanie otwarte, nierandomizowane bez grupy kontrolnej, z małą liczebnością chorych, zatem wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.</p>
<p>Dabrafenib (Tafinlar®) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach</p>	<p>Opinia Prezesa 2018</p>	<p>Pozytywna - warunkowa</p>	<p>Chorzy z rakiem gruczołowym płuca z mutacją BRAF V600</p>	<p>Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tafinlar® (dabrafenib), we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, pod warunkiem stosowania jej w skojarzeniu z lekiem Mekinist® (trametynib) po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatinie oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
ratunkowego dostępu do technologii lekowych				<p>Uzasadnienie: Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących wnioskowanej technologii medycznej. W ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie niekontrolowane (BRF113928), do którego sekwencyjnie włączono 3 kohorty chorych (A, B i C). W ramach kohorty B oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w populacji chorych z wcześniej leczonym NDRP z mutacją BRAF V600E.</p> <p>W abstrakcie konferencyjnym odnoszącym się do tego badania wskazano, że mediana czasu przeżycia całkowitego chorych leczonych terapią skojarzoną wyniosła 18,2 miesiąca. W tym okresie zmarło 33 chorych. Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie wyniósł 66,7% (95%CI: 52,9; 78,6).</p> <p>W analizowanym badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 4 chorych. Żaden ze zgonów nie miał związku ze stosowaną terapią. Wśród chorych leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametytibem w ramach kohorty B badania BRF113928 prawie wszyscy chorzy (98%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 49% chorych doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.</p> <p>Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych z zaawansowanym NDRP: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017. Zarówno wytyczne NCCN z 2018 roku oraz wytyczne ASCO z 2017 roku dopuszczają stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem u dorosłych chorych z zaawansowanym NDRP (w tym rakiem gruczołowym płuc) z mutacją BRAF.</p>
Trametytib (Mekinist®) w skojarzeniu z Dabrafenib (Tafinlar®) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia, w ramach ratunkowego	Opinia Prezesa 2019	Pozytywna	Chorzy z rakiem gruczołowym płuca z mutacją BRAF V600 – I linia leczenia	<p>Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Mekinist® (trametytib) w skojarzeniu z Tafinlar® (dabrafenib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie: Odnaleziono wytyczne kliniczne zalecające zastosowanie terapii skojarzonej trametytibem + dabrafenibem we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziona publikacja Planchard 2017 wskazuje na możliwe korzyści zdrowotne ze stosowania wnioskowanej terapii w zakresie m.in. uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wyniki publikacji wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) oceniana przez badacza wyniosła 10,9 miesiąca, zaś mediana przeżycia całkowitego wyniosła 24,6 miesiąca. Podkreślić należy jednak fakt, że badanie opisane w publikacji</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
dostępu do technologii lekowej				stanowiło badanie otwarte, nierandomizowane bez grupy kontrolnej, z małą liczebnością chorych, zatem wnioskowanie na jego podstawie jest ograniczone.
Trametytib (Mekinist®) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	Opinia Prezesa 2018	Pozytywna - warunkowa	Chorzy z rakiem gruczołowym płuca z mutacją BRAF V600	<p>Opinia: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem stosowania jej w skojarzeniu z lekiem Mekinist® (trametytib)¹² po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600.</p> <p>Uzasadnienie: Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących wnioskowanej technologii medycznej. W ramach analizy klinicznej przedstawiono badanie niekontrolowane (BRF113928), do którego sekwencyjnie włączono 3 kohorty chorych (A, B i C). W ramach kohorty B oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametytibem w populacji chorych z wcześniej leczonym NDRP z mutacją BRAF V600E.</p> <p>W abstrakcie konferencyjnym odnoszącym się do tego badania wskazano, że mediana czasu przeżycia całkowitego chorych leczonych terapią skojarzoną wyniosła 18,2 miesiąca. W tym okresie zmarło 33 chorych. Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie wyniósł 66,7% (95%CI: 52,9; 78,6).</p> <p>W analizowanym badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 4 chorych. Żaden ze zgonów nie miał związku ze stosowaną terapią. Wśród chorych leczonych terapią skojarzoną dabrafenibem i trametytibem w ramach kohorty B badania BRF113928 prawie wszyscy chorzy (98%) doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a 49% chorych doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3-4 stopnia.</p> <p>Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych z zaawansowanym NDRP: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018, American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017. Zarówno wytyczne NCCN z 2018 roku oraz wytyczne ASCO z 2017 roku dopuszczają stosowanie terapii skojarzonej dabrafenibem</p>

¹² Zgodnie z treścią dokumentu rekomenduje się leczenie trametytibem (Mekinist®) w skojarzeniu z trametytibem (Mekinist®). Najprawdopodobniej w treści dokumentu pojawił się błąd, a trametytib (Mekinist®) rekomendowany jest w skojarzeniu z dabrafenibem.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				i trametynibem u dorosłych chorych z zaawansowanym NDRP (w tym rakiem gruczołowym płuca) z mutacją BRAF.
Brygatynib (Alunbrig®) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”	Rekomendacja Prezesa 2019	Pozytywna	Chorzy z NDRP ALK-dodatnim	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig® (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych chorych z ALK-dodatnim po wcześniejszym leczeniu kryzotybinem.</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analizy skuteczności klinicznej brygatynibu przedstawiono wyniki naiwnego porównania z alektynibem oraz porównania po korekcie o różnice w charakterystyce populacji. Wyniki wskazują na możliwą wyższą skuteczność brygatynibu m.in. w zakresie przeżycia całkowitego, jak również przeżycia wolnego od progresji. Zbieżne wnioski płyną również z przeprowadzonej analizy sieciowej. W zakresie bezpieczeństwa niemożliwe było porównanie wyników z badań, w związku z czym przedstawiono zestawienie wyników, wskazujące na podobny profil bezpieczeństwa obydwu substancji.</p> <p>Należy jednak zauważyć, że brak bezpośredniego porównania, czy też porównania pośredniego przez wspólny komparator znacząco ogranicza możliwość wnioskowania o wyższej skuteczności i bezpieczeństwie brygatynibu względem komparatora w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p> <p>Mając na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie brygatynibu i alektynibu. Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wskazuje, że niezależnie od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, wnioskowana technologia medyczna jest tańsza od obecnie refundowanej.</p>
Cerytynib (Zykadia®) w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"	Rekomendacja Prezesa 2018	Pozytywna - warunkowa	Chorzy z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zykadia® (cerytynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analiz wnioskodawca przeprowadził porównanie cerytynibu z dwulekowym schematem chemioterapii obejmującym pemetreksed i pochodną platyny. W ocenie Agencji wybór chemioterapii jako komparatora uznaje się za zasadny, niemniej jednak wskazać należy, że schematów dostępnych</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>w praktyce klinicznej w ramach I linii leczenia jest więcej, certytynib może zatem zastąpić nie tylko schemat pemetreksed + platyna.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii skojarzonej w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie (dane niedojrzałe).</p> <p>Podkreślenia wymaga, że analiza kliniczna została oparta o wyniki badania ASCEND-4, w którym chorzy otrzymywali certytynib w dawce 750 mg, zaś aktualnie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawkowanie to wynosi 450 mg. W ramach analiz wnioskodawca przedstawił wyniki badania ASCEND-8 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia po zmianie dawki, niemniej jednak jak wskazują autorzy badania długofalowe wyniki bezpieczeństwa i skuteczności certytynibu w zmodyfikowanej dawce możliwe będą do określenia po zakończeniu drugiej części badania. Dodatkowo należy wskazać, że badanie ASCEND- 4 obejmowało populację nieco odmienną od wnioskowanej, co uniemożliwia jednoznaczne odniesienie wyników do rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p>Należy także podkreślić, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w przypadku potwierdzonej rearanżacji genu ALK opcją terapeutyczną zalecaną przez większość odnalezionych wytycznych w I linii leczenia jest kryzotylib. Wytyczne NCCN 2018 wskazują także na inne inhibitory ALK – alektynib i certytynib, uznając alektynib za opcję preferowaną względem kryzotylibu oraz certytynibu. Wyniki porównania pośredniego certytynibu z kryzotylibem wskazują, na dłuższy dłuższy okres do progresji choroby w ramieniu certytynibu ((mediana w ramieniu CER 16,6 (12,6; 27,2) vs. 10,9 (8,3; 13,9)). Natomiast w przypadku porównania certytynibu z alektynibem wyniki metaanalizy wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa w grupie ALC niż w grupie CER (25,7 mies. vs 16,6 mies.).</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia certytynibem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do chemioterapii skojarzonej i kosztowo nieużyteczna. Ponadto, model ekonomiczny budzi zastrzeżenia m.in. w zakresie przyjętych ścieżek leczenia oraz przyjęcia wartości parametru względnej intensywności dawki (RDI) na podstawie badania, w którym chorzy przyjmowali wyższą dawkę leku (750 mg na dobę), w stosunku do uwzględnionego w analizie dawkowania (450 mg na dobę) (...).</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Mając na uwadze zastrzeżenia co do analizy ekonomicznej i możliwy znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p>Cerytynib (Zykadia®) w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2018</p>	<p>Pozytywna - warunkowa</p>	<p>Chorzy z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zykadia® (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" pod warunkiem zawężenia zapisów programu lekowego oraz pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: Wnioskowane wskazanie przedstawione w programie lekowym wskazuje na możliwość objęcia terapią szerokiej populacji chorych, zarówno w ramach II linii leczenia (po niepowodzeniu chemioterapii lub kryzotyribu lub alektynibu), jak i III linii (po nieskuteczności leczenia chemioterapii + kryzotyribu lub chemioterapii + alektynibu). Niemniej jednak wnioskodawca w ramach analiz przedstawił dowody naukowe jedynie dla części wskazań, nie zachowując przy tym spójności pomiędzy analizami (w analizie ekonomicznej przeprowadzono oszacowania tylko dla 1 porównania). Dodatkowo należy zaznaczyć, że część wnioskowanych wskazań określonych w programie lekowym stanowi wskazania poza rejestracyjne dla produktu Zykadia®. Brak kluczowych danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz wiarygodnych oszacowań ekonomicznych dla wszystkich wskazań opisanych w programie lekowym uniemożliwia jego pozytywne zarekomendowanie w tym kształcie. Przedstawione analizy umożliwiają jedynie wydanie pozytywnej rekomendacji dla terapii certynibem w populacji chorych po niepowodzeniu chemioterapii i kryzotyribu, jednak pod warunkiem pogłębienia mechanizmu dzielenia ryzyka, celem uzyskania większej efektywności kosztowej terapii.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej dla porównania certynibu z chemioterapią (III linia) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. W zakresie bezpieczeństwa dla ww. porównania odsetek zgonów w grupie chorych stosujących certynib (13%) był większy niż w grupie chorych poddanych chemioterapii, różnica była istotna statystycznie (w badaniu była możliwość przechodzenia chorych po progresji z ramienia chemioterapii do leczenia certynibem)</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Podkreślenia wymaga, że porównanie certynibu z chemioterapią oparto o niezaślepienie badania ASCEND-5, w którym certynib oceniano w podaniu na czczo w dawce 750 mg, czyli dawce wyższej niż aktualne dawkowanie wg Charakterystyki Produktu Leczniczego. Dodatkowo należy zaznaczyć, badanie ASCEND-5, obejmowało chorych z bezobjawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, natomiast proponowany program lekowy nie umożliwia włączenia tej grupy chorych.</p> <p>Skuteczność stosowania certynibu w ramach II linii leczenia (chorzy po chemioterapii) oparto o badanie Tan 2016 porównujące certynib z kryzotybinem. Wyniki sugerują wyższą skuteczność certynibu, niemniej jednak badanie to zawiera porównanie pośrednie obejmujące w większości badania jednoramienne, co znacznie ogranicza jego wiarygodność. Ponadto w badaniu tym nie porównywano profilu bezpieczeństwa. W tym zakresie wnioskodawca zestawiał ze sobą dane rejestracyjne dot. zdarzeń niepożądanych dla obydwu substancji, co nie pozwala na uzyskanie jednoznacznego wyniku porównania.</p> <p>Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej tylko dla porównania z chemioterapią. Terapia certynibem jest droższa i skuteczniejsza zarówno w porównaniu do docetakselu jak i pemetreksedu.</p> <p>Poza faktem, że analiza ekonomiczna nie pozwala na wnioskowanie w zakresie efektywności kosztowej dla całego wskazania z programu lekowego, również przedstawiony model ekonomiczny budzi zastrzeżenia w zakresie uwzględnionych wartości użyteczności stanów zdrowia, które przedstawiają wyniki najkorzystniejsze dla ocenianej technologii, jak również w zakresie przyjęcia wartości parametru intensywności dawki (RDI) na podstawie badania, w którym chorzy przyjmowali wyższą dawkę leku (750 mg na dobę), w stosunku do uwzględnionego w analizie dawkowania (450 mg na dobę).</p> <p>Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w populacjach chorych, dla których badania przedstawiono w ramach analizy klinicznej, tj. chorych po chemioterapii i chorych po chemioterapii i terapii kryzotybinem. Wyniki analizy wskazują na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego w obydwu liniach leczenia.</p> <p>Należy jednak mieć na uwadze, że przedstawione obliczenia są obarczone istotnymi ograniczeniami wiarygodności związanymi przede wszystkim z dynamiką prowadzonych zmian w omawianych grupach chorych, jak również z przyjęciem szeregu założeń, które mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki (m.in. dot.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>udziałów w rynku, liczebności populacji docelowych). Warto wskazać, że sytuacja refundacyjna w zakresie technologii konkurencyjnych dla certytynibu może ulec zmianie w horyzoncie analizy, co nie zostało uwzględnione w założeniach analizy. W zakresie analizy wpływu na budżet brak jest również oszacowań dla całego wnioskowanego wskazania, zatem trudno jest określić jak duże obciążenie dla wydatków płatnika publicznego stanowić będzie objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p>Mając na uwadze zastrzeżenia co do analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, gdyż w obecnym kształcie może on nie zabezpieczać w pełni budżetu płatnika.</p>
<p>Kryzotynib (Xalkori®) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2017</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy z NDRP ALK-dodatnim – I linia leczenia</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori®, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twardych, Xalkori®, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek twardych, w wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analiz wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie porównania kryzotynibu z dwulekowym schematem chemioterapii obejmującym pemetreksed i cisplatinę. W ocenie Agencji wybór chemioterapii jako komparatora uznaje się za zasadny, niemniej jednak wskazać należy, że schematów dostępnych w praktyce klinicznej w ramach I linii leczenia jest więcej, co uwzględniono jedynie w ramach analizy wpływu na budżet (dla wariantów podstawowych analiz). Kryzotynib może zatem zastąpić nie tylko schemat pemetreksed + cisplatylna. Analiza kliniczna nie dostarcza jednak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi, co uniemożliwia wnioskowanie w tym zakresie. Podkreślić także należy, że wybór ww. schematu w ramach analiz ma też swoje przełożenie na wyniki analizy ekonomicznej (wariant podstawowy), co wynika z faktu, że ze wszystkich dostępnych schematów chemioterapii, wybrany schemat jest opcją najdroższą.</p> <p>Wyniki oceny klinicznej wykazały, że stosowanie kryzotynibu może zmniejszać ryzyko wystąpienia progresji choroby. Należy jednak zauważyć, że w zakresie przeżycia całkowitego nie osiągnięto mediany czasu przeżycia, zaś wynik istotnie statystyczny osiągnięto jedynie w przypadku analizy z korektą pod względem</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>przechodzenia chorych z chemioterapii na kryzotynib z wykorzystaniem metody IPE, co ogranicza wnioskowanie w tym zakresie (brak takich różnic przy innych metodach analizy).</p> <p>Ponadto wnioskowanie dotyczące skuteczności kryzotynibu oparto o 1 niezależne badanie randomizowane, które może nie odzwierciedlać rzeczywistych warunków, w których stosowana będzie wnioskowana technologia medyczna. Wynika to z faktu, że do badania w większości włączani byli chorzy w lepszym stanie zdrowia (do programu lekowego mogą być włączani chorzy w stanie 0-2 wg skali ECOG, a do badania byli włączani w stanie 0-1) oraz rasy azjatyckiej, a dla części z nich kryzotynib stanowił leczenie II rzutu (przechodzenie chorych do grupy badanej interwencji).</p> <p>Istotne jest także zwrócenie uwagi na wyniki analizy bezpieczeństwa, które wskazują na wyższe prawdopodobieństwa występowania zgonów w ramieniu wnioskowanej technologii medycznej. W badaniu wskazano, że wynik ten może być związany z nieuwzględnieniem w analizie zgonów różnicy w okresie stosowania danych interwencji w poszczególnych ramionach. Niemniej jednak brak potwierdzenia tej tezy w dostępnych dowodach naukowych pozostawia pewien obszar niepewności w zakresie wnioskowania na temat bezpieczeństwa terapii w porównaniu z chemioterapią.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RRS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi z przyjętymi schematami leczenia w ramach kolejnych linii (wybór pemetreksedu nie zaś docetakselu), nieuwzględnieniem kosztów podania leków doustnych oraz odmiennych niż w rekomendacjach NICE wartości użyteczności stanów zdrowia w ramieniu komparatora. (...)</p> <p>Podkreślić należy fakt, że RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej ze skutecznością ocenianej technologii w dłuższym okresie czasu. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu.</p>
Kryzotynib (Xalkori®)	Rekomendacja Prezesa 2017	Negatywna	Chorzy z NDRP ALK-dodatnim	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori® (kryzotynib), kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze,

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”				<p>Xalkori® (kryzotynib), kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości, które pozwalałyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności kryzotynibu w porównaniu do dostępnych technologii alternatywnych. Włączone do analizy głównej badania stanowią próby jednoramienne, w których oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie jako pierwszorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W ramach analizy dodatkowej przedstawiono badanie retrospektywne opisujące wyniki porównania kryzotynibu z chemioterapią opata na pemetreksadzie, w którym wykazano istotną statystycznie dłuższą medianę czasu do progresji choroby wśród chorych leczonych kryzotynibem w porównaniu do pozostałych grup. Niemniej jednak badanie to stanowiło próbę o niskiej liczebności chorych, w której dużą grupę stanowili chorzy ras azjatyckiej.</p> <p>Analiza ekonomiczna wskazuje na brak efektywności kosztowej wnioskowanej terapii w porównaniu do schematów chemioterapii. Ponadto w modelu, w zakresie użyteczności wykorzystano dane dla populacji brytyjskiej, co może nie przekładać się na rzeczywiste warunki w populacji polskiej. Ponadto w modelu nie uwzględniono wszystkich stanów zdrowia oraz założono takie same prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w II i III linii leczenia kryzotynibem, jak w I linii.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego.</p> <p>Podkreślić należy fakt, że RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej ze skutecznością ocenianej technologii w dłuższym okresie czasu. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu.</p>
Erlotynib (Tarceva®) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”	Rekomendacja Prezesa 2015	Pozytywna - warunkowa	Chorzy z NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Tarceva®, erlotynib, 25 mg/100 mg/150 mg, 30 tabletek powlekanych, stosowanego w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), we wskazaniach: w I linii leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją genu EGFR; w leczeniu dorosłych</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
wego raka płuca (ICD-10 C 34)				<p>chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, o podtypie wielkokomórkowym lub bez ustalonego podtypu, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii, z poziomem odpłatności dla chorego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1085.0, Erlotinib pod warunkiem dalszego obniżenia ceny oraz pod warunkiem oceny efektów zdrowotnych po dwóch latach stosowania terapii.</p> <p>Uzasadnienie: Przedstawione badania kliniczne wskazują na wyższość leku nad schematami chemioterapii opierającymi się na platynie, a przeprowadzone porównanie pośrednie porównujące erlotynib i gefitynib wskazuje na ich podobną skuteczność.</p> <p>Należy jednak pamiętać, że populacja chorych w przytoczonych badaniach nie odzwierciedla w pełni typów histologicznych wskazanych we wniosku. Badania, które posłużyły do wykonania porównania pośredniego zostały przeprowadzone w krajach azjatyckich i na tej podstawie można wnioskować, że dotyczą przede wszystkim rasy żółtej. Zgodnie z publikacją Saijo 2010, rasa żółta może stanowić czynnik predykcyjny uzyskiwania korzystniejszych wyników leczenia w stosunku do efektów leczenia chorych rasy kaukaskiej. Dodatkowo, porównanie pośrednie wykonano z użyciem wspólnej referencji, jaką są schematy dwulekowe z użyciem karboplatyny, jednak nie są one jednakowe. Na podstawie rekomendacji Grupy Ekspertów z 2014 roku założono porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wszystkich schematów opartych na platynie w leczeniu NDRP.</p> <p>Wobec wątpliwości dotyczących oczekiwanego efektu zdrowotnego konieczne jest zweryfikowanie wpływu na przeżycie oraz wyleczenie chorych dzięki zastosowaniu terapii w populacji objętej programem lekowym.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że przy uwzględnieniu ceny z zastosowanym instrumentem dzielenia ryzyka wnioskowana technologia jest terapią o porównywalnym koszcie, ale z uwagi na fakt, że we wnioskowanym wskazaniu dostępne są inne leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, to przy proponowanej cenie, oceniana terapia nie stanowi zasadnej zmiany w refundacji. Ze względu na powyższe oraz ze względu na wątpliwości dotyczące porównania ERL względem GEF, tylko dalsze obniżenie ceny będzie stanowić uzasadnienie dla objęcia ocenianej terapii finansowaniem ze środków publicznych. W związku z faktem, że prognozowany jest wzrost liczby chorych w programie, obniżenie ceny</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>powinno przynajmniej zbilansować wzrost kosztów leczenia wynikający ze wzrostu liczby leczonych chorych.</p> <p>Terapia dostępnymi lekami dla chorych spełniających kryteria uwzględnione we wniosku refundacyjnym jest zapewniona.</p> <p>Analiza wpływu na budżet przeprowadzona została jedynie na populacji, która byłaby dodatkowo objęta terapią, z pominięciem kosztów dalszego leczenia w dotychczas refundowanych wskazaniach. Szacowanie populacji opiera się na licznych założeniach i danych które mogą nie odzwierciedlać aktualnej liczebności chorych (np. ankiety, odsetek chorych u których wykonywane są testy na mutację EGFR).</p> <p>Wnioskodawca w ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawił propozycję nie spełniającą kryteriów rozwiązań przewidzianych ustawą. Wobec czego przedstawiona powyżej warunek obniżenia kosztów terapii stanowi realną propozycję zbilansowania wzrostu refundacji.</p>
Erlotynib (Tarceva®) w ramach programu lekowego Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)	Rekomendacja Prezesa 2012	Negatywna	Chorzy z NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva®, erlotynib, tabl. powlek., 150 mg, 30 tabl., w ramach programu lekowego „Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.</p> <p>Prezes Agencji równocześnie podziela opinię Rady Przejrzystości i przychyliła się do zasadności finansowania produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, uważając za niezbędne przedstawienie propozycji (nie uwzględniającej bezpłatnego przekazywania testów diagnostycznych), skutkującej obniżeniem kosztu terapii wnioskowanym produktem leczniczym do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p>
Nintedanib (Vargatef®) w ramach programu lekowego	Rekomendacja Prezesa 2015	Negatywna	Chorzy z NDRP o utkaniu gruczolakoraka	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Vargatef® (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60/120 sztuk; 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”				<p>Uzasadnienie: Dostępne badanie kliniczne porównujące nintedanib+docetaksel z docetakselem w monoterapii wykazało istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej dla punktów końcowych takich jak: przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji. Jednakże interpretując te wyniki należy mieć na uwadze, że mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej wynosiła 12,6 miesiąca, a w grupie kontrolnej 10,3 miesiąca. Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie badanej wynosiła 4,2 miesiąca, a w grupie kontrolnej 2,8 miesiąca.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na brak efektywności kosztowej (nawet po uwzględnieniu mechanizmu podziału ryzyka) względem podstawowego komparatora jakim była monoterapia docetakselem.</p> <p>Ze względu na brak dokładnych danych populacyjnych wnioskodawca oszacował liczbę chorych stosujących wnioskowany lek w oparciu o opinię ekspertów klinicznych, gdzie populacja w obydwu latach pozostawała na tym samym poziomie, co może nie odpowiadać rzeczywistości płatnika publicznego.</p> <p>Dodatkowo należy wskazać na niekorzystny profil bezpieczeństwa zwłaszcza odnośnie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (u około 42,8% chorych). Zgodnie z badaniem LUME-Lung 1, stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu z monoterapią docetakselem wiązało się z ponad czterynastokrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej o stopniu nasilenia ≥ 3 oraz ponad siedmiokrotnym zwiększeniem szansy wystąpienia podwyższonej aktywności aminotransferazy asparaginowej o stopniu nasilenia ≥ 3. Interpretując te wyniki należy mieć na uwadze fakt, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel, u chorych z podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie.</p>
Gefitynib (Iressa®) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu	Rekomendacja Prezesa 2013	Negatywna	Chorzy z NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR – II linia leczenia	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa®, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34).</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
<p>lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34)</p>				<p>Uzasadnienie: Wnioskowany produkt leczniczy jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją genu EGFR.</p> <p>Dostępne dane kliniczne dowodzące skuteczności klinicznej produktu leczniczego Iressa® w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami nie są jednoznaczne. W odniesieniu do przeżycia całkowitego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami lub wykazano statystycznie tylko nie gorszą skuteczność (non-inferiority); mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie chorych otrzymującej gefitynib niż w grupie chorych przyjmujących pemetreksed.</p> <p>W większości badań wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych stosujących gefitynib w porównaniu z chorymi stosującymi inne leki w tym docetaksel.</p> <p>Dla żadnej z subpopulacji chorych z dużą liczbą kopii genu EGFR, ekspresją białka EGFR lub bez mutacji w EGFR nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy dla mediany przeżycia całkowitego w grupie chorych przyjmujących gefitynib względem grupy chorych otrzymujących docetaksel (odpowiednio: 8,4 mies. vs. 7,5 mies., 7,9 mies. vs. 6,5 mies. oraz 6,4 mies. vs. 6,0 mies.).</p> <p>Porównując skuteczność gefitynibu, docetakselu i pemetreksedu należy podkreślić, że stosowanie gefitynibu jest nieefektywne kosztowo, a przyjęte wskaźniki opłacalności są wielokrotnie przekroczone.</p> <p>Negatywna rekomendacja kliniczna Prescrire 2010 i 2009 zwraca uwagę na brak wystarczających danych udowadniających lepszą skuteczność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP, także w podgrupie chorych z mutacją genu EGFR. NICE nie zajęła stanowiska odnośnie do stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.</p> <p>Zgodnie z zapisami finansowanego obecnie programu lekowego, w ramach II linii leczenia chorych z NDRP w stadium zaawansowanym finansowany jest erlotynib, który zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii, jest lekiem o identycznym mechanizmie działania jak gefitynib (inhibitor tyrozynowej kinazy EGFR) oraz prowadzącym do uzyskania bardzo podobnych wyników w przypadku stosowania u chorych z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR, stąd finansowanie ze środków publicznych gefitynibu w drugiej linii leczenia</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Decyzja	Populacja	Uzasadnienie
				<p>(niepowodzenie wcześniejszych chemioterapii) chorych z NDRP w stadium zaawansowanym z obecnością mutacji w genie EGFR wydaje się być uzasadnione. W opinii Prezesa koszty obu terapii są porównywalne. Z uwagi na ściśle zdefiniowaną i ograniczoną populację, Prezes Agencji proponuje rozważenie włączenia ocenianej technologii do obecnie obowiązującego programu lekowego. Za takim rozwiązaniem przemawia fakt, że nie generowałoby to kosztów dodatkowych, ponieważ dotyczy populacji już objętej programem.</p> <p>Należy także zauważyć doniesienia o najnowszym włoskim badaniu, które opublikowane w The Lancet Oncology, pokazuje, że w leczeniu 90 proc. przypadków niedrobnokomórkowego nowotworu płuca, standardowa chemioterapia jest bardziej skuteczna niż leczenie najdroższymi, innowacyjnymi lekami w terapiach celowanych.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Wiodące zagraniczne oraz polskie wytyczne wskazują, że w leczeniu chorych z NDRP z rearanżacją genu *ROS1* zastosowanie znajdują inhibitory kinazy tyrozynowej *ALK*. W pierwszej linii leczenia wymieniane są poza entrektytibem (wskazany przez najnowsze wytyczne NCCN 2020) – kryzotylib oraz certynyb.

Praktyka kliniczna w Polsce, w 1. linii leczenia chorych z NDRP i z rearanżacją genu *ROS1*, definiowana aktualnym Wykazem leków refundowanych [Obwieszczenie MZ], obejmuje zastosowanie kryzotylibu – jest to jedyna finansowana terapia w dedykowanym programem lekowym (B.6.). Zgodnie z treścią programu lekowego, kryzotylib finansowany jest w leczeniu chorych z rearanżacją 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).

Biorąc pod uwagę polskie i zagraniczne wytyczne, a także zapisy programu lekowego w ramach którego leczeni są chorzy z NDRP i z rearanżacją genu *ROS1*, potencjalnym komparatorem dla entrektylibu będzie **kryzotylib**.

5.1. Komparator

Produkt leczniczy Xalkori® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23 października 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pfizer Europe MA EEIG. Xalkori® dostępny jest w postaci kapsułek twardych 200 mg oraz kapsułek twardych 250 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 11.
Charakterystyka produktu leczniczego Xalkori®

<p>Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC</p>	<p>Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, L01XE16</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej <i>ALK</i> (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji <i>ALK</i> i wybranych mutacji <i>ALK</i>). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met), <i>ROS1</i> (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 <i>ALK</i>, <i>ROS1</i> 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 <i>ALK</i> (w tym EML4-<i>ALK</i> (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) i [NPM]-<i>ALK</i> (nucleophosmin), zdarzenia fuzji <i>ROS1</i> lub amplifikacja locus genu <i>ALK</i> lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych <i>ALK</i>. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu zależała od dawki i była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych <i>ALK</i> (w tym EML4-<i>ALK</i> i NPM-<i>ALK</i>) 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 <i>ROS1</i> zidentyfikowanych w nowotworach człowieka. Przeciwnowotworowa skuteczność kryzotynibu była zależna od dawki i wykazywała korelację z hamowaniem fosforylacji <i>ROS1</i> w warunkach in vivo.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Xalkori® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie pierwszego rzutu dorosłych chorych z <i>ALK</i>-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca; leczenie dorosłych chorych z wcześniej leczonym <i>ALK</i>-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca; leczenie dorosłych chorych z <i>ROS1</i>-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Zalecany schemat dawkowania produktu Xalkori® to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki, produkt należy przyjąć jak najszybciej. Jeżeli pozostało mniej niż 6 godzin do następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym czasie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p>

	<p>Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki u chorych leczonych kryzotynibem w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę, dawkę kryzotynibu należy zmniejszyć według schematu opisanego poniżej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwsze zmniejszenie dawki: Xalkori® 200 mg doustnie dwa razy na dobę; • Drugie zmniejszenie dawki: Xalkori® 250 mg doustnie raz na dobę; • Odstawienie na stałe, jeżeli chory nie jest w stanie tolerować produktu Xalkori® w dawce 250 mg doustnie raz na dobę.
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ważne jest, aby ocenić status ALK lub ROS1 chorego z zastosowaniem odpowiednio zwalidowanych i niezawodnych metod, co pozwoli uniknąć wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych. • U chorych leczonych kryzotynibem w badaniach klinicznych zgłaszano wywołaną przez produkt hepatotoksyczność. Należy wykonywać testy czynnościowe wątroby, w tym oznaczenie AlAT, AspAT i bilirubiny całkowitej, raz w tygodniu w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie raz w miesiącu oraz w razie wskazań klinicznych, przy czym częstsze badania konieczne są w przypadku zwiększenia tych parametrów do stopnia 2., 3. i 4. • U chorych leczonych kryzotynibem może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc. Należy monitorować chorych, u których występują objawy ze strony układu oddechowego wskazujące naILD / zapalenie płuc. W przypadku podejrzeniaILD / zapalenia płuc kryzotynib należy odstawić. • W badaniach klinicznych u chorych leczonych kryzotynibem obserwowano wydłużenie odstępu QTc, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka tachyarytmii komorowej lub nagłego zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem kryzotynibu u chorych z występującą wcześniej bradykardią, z wydłużeniem odstępu QTc w wywiadzie lub predyspozycją do wydłużenia odstępu QTc, przyjmujących jednocześnie leki przeciwarytmiczne lub inne produkty lecznicze wydłużające odstępn QT oraz u chorych z występującą chorobą serca i (lub) zaburzeniami elektrolitowymi. Kryzotynib należy podawać ostrożnie u tych chorych i okresowo monitorować stan chorego badaniem EKG, oraz kontrolować stężenia elektrolitów i czynność nerek. • U chorych otrzymujących kryzotynib może wystąpić objawowa bradykardia (np. omdlenie, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze). Pełny wpływ kryzotynibu na zmniejszenie częstości rytmu serca może się ujawnić w ciągu kilku tygodni po rozpoczęciu leczenia. Należy w miarę możliwości unikać stosowania kryzotynibu w skojarzeniu z innymi lekami spowalniającymi czynność serca (np. beta-adrenolitykami, lekami blokującymi kanał wapniowy innymi niż pochodne dihydropirydyny, takimi jak werapamil i diltiazem, klonidyną, digoksyną) ze względu na zwiększone ryzyko objawowej bradykardii. • Chorzy, zarówno z występującymi wcześniej zaburzeniami serca, jak i bez nich, którzy otrzymują kryzotynib, powinni być monitorowani w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca (duszność, obrzęk, szybki przyrost masy ciała w wyniku zatrzymania płynów). W przypadku zaobserwowania takich objawów należy rozważyć tymczasowe odstawienie produktu, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. • Należy monitorować morfologię krwi z rozmazem zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, przy czym w przypadku nieprawidłowości stopnia 3. lub 4., gorączki lub infekcji konieczne jest częstsze powtarzanie badań. • Kryzotynib należy stosować z ostrożnością u chorych z ryzykiem perforacji w obrębie przewodu pokarmowego (np. z zapaleniem uchyłków jelita w wywiadzie, przerzutami nowotworowymi do przewodu pokarmowego, przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze o znanym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego). Należy przerwać podawanie kryzotynibu chorym, u których wystąpi perforacja w obrębie przewodu pokarmowego. Chorych należy poinformować, jakie są pierwsze objawy perforacji przewodu pokarmowego i zalecić niezwłoczne skonsultowanie się z lekarzem w razie ich wystąpienia.

	<ul style="list-style-type: none"> • W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotylibu obserwowano u chorych zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zmniejszenie klirensu kreatyniny. W badaniach klinicznych oraz powprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u chorych leczonych kryzotylibem zgłaszano niewydolność nerek oraz ostrą niewydolność nerek. Odnotowano również przypadki zgonów, przypadki wymagające hemodializy i przypadki hiperkaliemii stopnia 4. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek u chorych na początku oraz w trakcie leczenia kryzotylibem. • U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy, należy dostosować dawkę kryzotylibu. • W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotylibu ubytek pola widzenia w stopniu 4. z utratą wzroku zgłoszono u 4 (0,2%) chorych. Zgłaszano, że potencjalnymi przyczynami utraty wzroku są zanik nerwu wzrokowego i zaburzenia nerwu wzrokowego. Jeśli zaburzenia widzenia utrzymują się lub nasilają, zaleca się przeprowadzenie konsultacji okulistycznej. • Należy unikać jednoczesnego stosowania kryzotylibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4. • W trakcie leczenia kryzotylibem należy unikać grejpfrutów oraz soku grejpfrutowego.
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Xalkori® finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.6 - Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), poziom finansowania bezpłatny</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Xalkori® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. [ChPL Xalkori®]

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla Rozlytreku® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- jakość życia związana z chorobą (czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, obecność choroby resztkowej);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Zgodnie z wytycznymi FDA analiza OS (ang. *overall survival* – przeżycie całkowite), stanowi standardowy punkt końcowy do oceny korzyści klinicznych leków stosowanych wśród chorych na przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego NDRP [FDA 2015]. W badaniach klinicznych w onkologii OS jest nazywany złotym standardem, ponieważ nie podlega stronniczości w ocenie – zgon jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [Aggarwal 2017].

Długotrwały okres obserwacji niezbędny do zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń w celu sformułowania wniosków dotyczących istotności statystycznej stanowi jeden z głównych ograniczeń tego punktu końcowego. Ponadto dłuższy okres obserwacji na większych próbach chorych może wiązać się ze stosowaniem kolejnych terapii nowotworowych, które mogą mieć potencjalny wpływ na ocenę OS. W związku z tym wynik OS może nie być bezpośrednio związany z badaną interwencją, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą otrzymywać różne schematy terapeutyczne, inne niż badana terapia. Analiza OS wymaga prowadzenia dłuższej obserwacji niż inne punkty końcowe [Anagnostou 2017].

W niektórych przypadkach decyzje dopuszczające nowe leki do terapii schorzeń nowotworowych muszą być podejmowane szybciej, na podstawie surogatów OS o mniej udokumentowanym znaczeniu, pozwalające jednak z dużym prawdopodobieństwem przewidywać dłuższe lub lepsze jakościowo przeżycie [Lewandowski 2011].

Do kryteriów oceny przeżycia w chorobach nowotworowych należą m.in. kryteria oceniające objawy progresji choroby, w tym PFS (ang. – *progression free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby) oraz kryteria uwzględniające obecność objawów specyficznym powiązanych z aktywnością choroby nowotworowej, takie jak EFS (ang. *event-free survival* – przeżycie wolne od zdarzeń) [Lewandowski 2011].

Wytyczne FDA dotyczące stosowania punktów końcowych w procesie zatwierdzenia nowych terapii mówią, że PFS może być odpowiednim, pierwszorzędowym punktem końcowym, jeśli badania kliniczne zostało zaprojektowane do wykazania dużego efektu leczenia, mierzonego zarówno za pomocą HR jak i bezwzględnej różnicy median. Ze względu na subiektywność w pomiarach PFS oraz faktu, że oceny zależą od częstotliwości, dokładności, odtwarzalności i kompletności pomiarów, zaobserwowana wielkość efektu powinna być znacząca i statystycznie istotna. Jeżeli ocena PFS stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy do ustalenia skuteczności terapii, należy przedstawić dowody braku stronniczości badacza w ocenie tego punktu, na

przykład poprzez weryfikację oceny badacza na losowej próbie kontrolnej przeprowadzonej przez niezależny komitet [FDA 2015].

Zgodnie z wytycznymi FDA należy stosować dobrze zdefiniowane i niezawodne narzędzia do pomiaru jakości życia chorych, które rozróżniają podstawowe korzyści z leczenia w docelowej populacji. W celu interpretacji jakości życia raportowanej przez chorego przydatne jest zebranie pełnego rejestru wszystkich dawek jednocześnie stosowanych leków, takich jak leki przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, które mogą prowadzić do błędów w interpretacji jakości życia i ograniczać zdolność do różnicowania skutków leczenia przeciwnowotworowego oraz skutków wynikających z jednoczesnego przyjmowania leków. [FDA 2015].

Przy wyborze punktów końcowych dot. skuteczności należy mieć na uwadze, że NDRP jest heterogenną chorobą o różnej odpowiedzi na leczenie w odmiennych podgrupach molekularnych i histopatologicznych. Zalecane jest prospektywne zaplanowanie badań klinicznych w celu oceny ww. różnic w działaniu terapeutycznym badanych interwencji [FDA 2015].

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą

interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2012] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa entrektytibu oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS określonym w poniższych tabelach.

Tabela 12.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – etap I przeglądu

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja ¹³	Dorośli chorzy z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczeni wcześniej inhibitorami ROS1.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.
Interwencja	Entrektytib w postaci kapsułek twardych w dawce 600 mg przyjmowany doustnie raz na dobę (zgodnie z ChPL Rozlytrek®).	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Komparatory	<u>Kryzotylib</u> w postaci kapsułek twardych w dawce 500 mg przyjmowany doustnie 2 razy na dobę – po 250 mg (zgodnie z ChPL Xalkori®).	Niezgodny z założeniami.
	Dowolny w przypadku badań z grupą kontrolną. Komentarz: Jeśli konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących entrektytib z wybranymi komparatorami.	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • czas przeżycia całkowitego; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założeniami.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. ¹⁴	Badania nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodna z założeniami.

¹³ pełna charakterystyka populacji docelowej została opisana zapisami wnioskowanego programu lekowego

¹⁴ do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane dla największej, dostępnej liczby chorych leczonych entrektytibem lub wyniki porównań bezpośrednich lub pośrednich ENT vs KRYZ.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodna z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Nie zgodne z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. Z rejestrów badań klinicznych uwzględniano wyniki badań tylko w przypadku, gdy z baz głównych włączono do analizy badania nieopublikowane – w analizie uwzględniano jedynie dane najwyższej jakości.	Nie zgodna z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodna z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodna z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁵ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla Rozlytreku® stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne są następujące badania:

- STARTRK-1 [Drilon 2020];
- STARTRK-2 [Drilon 2020];
- ALKA-372-001 [Drilon 2020].

Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

¹⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Rozlytrek® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [Rozporządzenie MZ 2012].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów

analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rozlytrek® (entrektytib) w leczeniu dorosłych chorych z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Rozlytrek® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Rozlytrek® w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 13.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

9.2. Opis rekomendacji i siły dowodów

AIOM 2020

Poziom rekomendacji:

- Wysoki (wysoki stopień ufności w wynikach badania): wysokie prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego.
- Umiarkowany (umiarkowany stopień zaufania do wyników badania): umiarkowane prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego, ale ograniczona możliwość, że jest on zasadniczo inny.
- Niski (niski stopień ufności w wynikach badania): ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego, z dużym prawdopodobieństwem, że jest zasadniczo różny.
- Bardzo niski (bardzo niski stopień ufności w wynikach badania): bardzo ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego, z bardzo wysokim prawdopodobieństwem, że jest on zasadniczo różny.

Siła dowodów:

- Mocne: Interwencja powinna być traktowana jako leczenie z wyboru (korzyści przewyższają ryzyko).
- Warunkowo: Interwencję można uznać za leczenie z wyboru (nie ma pewności, czy korzyści przewyższają ryzyko).
- Warunkowo przeciw: Interwencji nie należy traktować jako leczenia z wyboru, z wyjątkiem wybranych przypadków po dyskusji z chorym (nie ma pewności, czy korzyści przewyższają ryzyko).

NCCN 2020

Poziom rekomendacji:

- 1 – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednomyślnego stanowiska NCCN;
 - 2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednomyślnego stanowiska NCCN.
-

- 2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, interwencja zalecana na podstawie stanowiska NCCN.

ASCO i CCO 2019

Poziom rekomendacji:

- Wysoki – wysoki poziom ufności, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto, a dalsze badania bardzo nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.
- Średni – pośredni poziom ufności, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu, jednak mogą one zmienić wielkość efektu.
- Niski – niski poziom ufności, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i / lub kierunek tego efektu.
- Niewystarczający – dowody są niewystarczające, aby rozpoznać prawdziwą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą lepiej poinformować temat. Oparcie się na zgodnej opinii ekspertów może być uzasadnione, aby zapewnić wytyczne na ten temat, dopóki nie będą dostępne lepsze dowody.

Siła dowodów:

- Mocna – istnieje duża pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepsze praktyki. Jest to oparte na: a) mocnych dowodach prawdziwego efektu netto (np. korzyści przewyższają szkody); b) spójne wyniki, bez lub z niewielkimi wyjątkami; c) niewielkie lub żadne obawy dotyczące jakości studiów; i / lub d) zakres zgody panelu ekspertów. Inne ważne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) również mogą wymagać mocnej rekomendacji.
- Umiarkowana – istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepsze praktyki. Jest to oparte na: a) dobrych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają szkody); b) spójne wyniki, z drobnymi i / lub nielicznymi wyjątkami; c) niewielkie i / lub nieliczne obawy dotyczące jakości badań; i / lub d) zakres zgody panelu ekspertów. Inne ważne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać umiarkowane zalecenie.
- Słaba – istnieje pewna ufność, że zalecenie to oferuje najlepsze aktualne wytyczne dotyczące praktyki. Jest to oparte na: a) ograniczonych dowodach prawdziwego efektu netto (np. korzyści przewyższają szkody); b) spójne wyniki, ale z ważnymi wyjątkami; c)

obawy dotyczące jakości badań; i / lub d) zakres zgody panelu ekspertów. Inne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać słabą rekomendację.

ESMO 2019

Poziom rekomendacji:

- A – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazującymi korzyści istotne klinicznie – stanowczo rekomendowane;
- B – rekomendacja oparta na dowodach o średniej lub wysokiej jakości wykazującymi ograniczone korzyści kliniczne – ogólnie rekomendowane.

Siła dowodów:

- I – dowody naukowe z co najmniej 1 dużego randomizowanego badania klinicznego dobrej jakości (niskie ryzyko błędów metodologicznych) lub z metaanaliz opartych na dobrze zaprojektowanych, homogenicznych randomizowanych badaniach klinicznych;
- II – dowody naukowe z kilku randomizowanych badań klinicznych z niską próbą z ryzykiem występowania błędów metodologicznych (niska jakość badań) lub z metaanaliz opartych na takich badaniach ze stwierdzoną ich heterogenicznością.
- III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych

SEOM 2019

Poziom rekomendacji:

- A – rekomendacja oparta na dowodach dobrej jakości;
- B – rekomendacja oparta na dowodach umiarkowanej jakości

Siła dowodów:

- I – dowody naukowe z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania randomizowanego;
 - II – dowody naukowe z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania, z badania kohortowego lub badania kliniczno-kontrolnego (najlepiej przeprowadzonego w więcej niż 1 ośrodku), z serii przypadków lub istotne wyniki na podstawie eksperymentalnych badań jednoramiennych
-

ASCO 2017

Poziom rekomendacji:

- mocna – istnieje wysoka pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na: (1) – mocnym dowodzie o prawdziwym efekcie netto, np. korzyści przeważają nad ryzykiem; (2) – zgodnych wynikach bez wyjątków (lub z nielicznymi wyjątkami); (3) – nielicznych lub braku wątpliwości dotyczących jakości badań; (4) – zgody Zespołu Ekspertów;
- umiarkowana – istnieje umiarkowana pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na: (1) – dobrych dowodach o prawdziwym efekcie netto, np. korzyści przeważają nad ryzykiem; (2) – zgodnych wynikach z nielicznymi lub kilkoma wyjątkami; (3) – kilku lub nielicznych wątpliwościach dotyczących jakości badań; (4) – zgody Zespołu Ekspertów.

Siła dowodów:

- wysoka – istnieje wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i właściwy kierunek korzyści netto, istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania zmienią wielkość i kierunek korzyści netto;
- średnia – istnieje umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i właściwy kierunek korzyści netto, istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania zmienią kierunek korzyści netto, możliwe jest jednak, że wpłyną na jego wielkość.

ESMO 2017

Poziom rekomendacji:

- A – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości wykazującymi korzyści istotne klinicznie – stanowczo rekomendowane;
- B – rekomendacja oparta na dowodach o średniej lub wysokiej jakości wykazującymi ograniczone korzyści kliniczne – ogólnie rekomendowane.

Siła dowodów:

- I – dowody naukowe z co najmniej 1 dużego randomizowanego badania klinicznego jakości (niskie ryzyko błędów metodologicznych) lub z metaanaliz opartych na dobrze zaprojektowanych, homogenicznych randomizowanych badaniach klinicznych;
-

- II – dowody naukowe z kilku randomizowanych badań klinicznych z niską próbą z ryzykiem występowania błędów metodologicznych (niska jakość badań) lub z metaanaliz opartych na takich badaniach ze stwierdzoną ich heterogenicznością.
- III – dowody naukowe z prospektywnych badań kohortowych

SIGN 2014

Poziom rekomendacji:

- A – rekomendacja oparta na co najmniej 1 metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub randomizowanym badaniu klinicznym o poziomie dowodów 1++ (badania o wysokiej jakości z bardzo niskim ryzykiem błędów metodologicznych), przeprowadzonych na populacji docelowej lub na dowodach naukowych opartych o badania o jakości 1+ (prawidłowo zaprojektowane badania z niskim ryzykiem błędów metodologicznych), przeprowadzonych na populacji docelowej prezentujących spójne wyniki;
- B – rekomendacja oparta na dowodach naukowych z badań o jakości 2++ (przeglądy systematyczne o wysokiej jakości oparte na kliniczno-kontrolnych lub kohortowych badaniach klinicznych lub badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o wysokiej jakości z bardzo niskim ryzykiem błędów metodologicznych oraz z wysokim prawdopodobieństwem zaobserwowania zależności), przeprowadzonych na populacji docelowej prezentujących spójne wyniki lub oparta o wyniki ekstrapolowane z badań o jakości 1++ lub 1+.

PTOK 2019

Poziom rekomendacji:

- A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
- B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.
- C – wskazania określane indywidualnie

Siła dowodów:

- I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją;
- II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru);

-
- III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych;
 - IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.
-

10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO z 2015 roku.....	14
Tabela 2. Częstość występowania zaburzeń genetycznych w NDRP	16
Tabela 3. Skala sprawności ECOG	18
Tabela 4. Charakterystyka poszczególnych poziomów zaawansowania guza pierwotnego (T), zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (N) i narządów, w których mogą być zlokalizowane przerzuty odległe (M) w raku płuca	20
Tabela 5. Stopnie zaawansowania raka płuca	21
Tabela 6. Charakterystyka ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1	26
Tabela 7. Podsumowanie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1.....	32
Tabela 8. Charakterystyka produktu leczniczego Rozlytrek®	44
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	49
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	53
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Xalkori®	84
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – etap I przeglądu	93
Tabela 13. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	98

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AJCC 2018	Wspólny Amerykański Komitet nad Rakiem, https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf (data dostępu: 30.06.2020 r.)
Anagnostou 2017	Anagnostou V., Yarchoan M., Hansen A.R. i in., <i>Immuno-oncology Trial Endpoints: Capturing Clinically Meaningful Activity</i> , Clin Cancer Res. 2017; 23(17): 4959–4969
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
AOTMiT SRP Xalkori 2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Xalkori (kryzotynib), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)
ChPL Rozlytrek®	Charakterystyka Produktu Leczniczego ChPL Rozlytrek®
ChPL Xalkori®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_pl.pdf (data dostępu: 10.07.2020 r.)
Didkowska 2019	Didkowska J., Wojciechowska U., Czaderny K. i in., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku</i> , KRN i Centrum Onkologii 2019
Didkowska 2019a	Didkowska J., Wojciechowska U., Śliwczyński A., <i>Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016</i> , KRN i Centrum Onkologii 2019
Drilon 2020	Drilon A., Siena S., Dziadziuszko R. i in., <i>Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials</i> , Lancet Oncol 2020, 21(2):261-270
Dylewska 2016	Dylewska M., Mikułowska M., Nowak S., Falkiewicz B., <i>Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna 2016</i> , Bristol-Myers Squibb, Sequence HC Partners Sp. z o.o. i Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelnia Łazarskiego, 2016
Dziadziuszko 2016	Dziadziuszko R., Le A.T., Wrona A. i in., <i>An Activating KIT Mutation Induces Crizotinib Resistance in ROS1-Positive Lung Cancer</i> , Journal of Thoracic Oncology 2016; 11(8):1273-1281
Eisenhauer 2009	Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. <i>New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)</i> . Eur J Cancer. 2009;45(2):228-247.
FDA 2015	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2015
Griffiths 1999	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21367/ (data dostępu: 31.08.2020 r.)
Han 2018	Han J., Lee J., <i>Unmet Needs in the Treatment of Metastatic Non-small-cell Lung Cancer</i> , Asia-Pacific Oncology & Haematology 2008,1(1):41-4
Higgins 2011	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook (data dostępu: 30.06.2020)
Jackman 2005	Jackman D.M., Johnson B.E., <i>Small-cell lung cancer</i> , Lancet. 2005; 366(9494): 1385-1396
Jassem 2012	Jassem J., Interna Szczeklika. <i>Podręcznik chorób wewnętrznych, Stan wiedzy na rok 2012, Rozdział: Nowotwory płuca i opłucnej</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, ISBN 978-83-7430-335-4

Kerr 2014	Kerr K.M., Bubendorf L., Edelman M.J. i in., <i>Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer</i> . Ann Oncol. 2014; 25(9): 1681–1690
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 30.06.2020)
Krawczyk 2015	Krawczyk P., Ramlau R, Spychalski Ł. i in., <i>Rak płucastandardy diagnostyki i leczenia w Polsce</i> . Raport, Warszawa: Fundacja Wygrajmy Zdrowie, 2015
Krzakowski 2017	Krzakowski M.,
Kutkowska 2017	Kutkowska J., Porębska I., Rapak A., <i>Niedrobnokomórkowy rak płuca – mutacje, celowane i skojarzone terapie</i> , Postepy Hig Med Dosw (online) 2017, 71: 431-445
Leppert 2010	Leppert W., <i>Jakość życia chorych na zaawansowanego raka płuca objętych opieką paliatywną, stacjonarną i domową</i> , Medycyna paliatywna 2010, 1: 25-34
Lindeman 2018	Lindeman N.I., Cagle P.T., Aisner D.L. i in., <i>Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology</i> . J Mol Diagn. 2018;20(2):129-159
Nojszewska 2019	Nojszewska E., Łyszczasz B., <i>Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze</i> , Raport, 2019
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24.08.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 31.08.2020 r.
Oken 1982	Oken MM, http://www.npcrc.org/files/news/ECOG_performance_status.pdf (data dostępu: 02.07.2020 r.)
Pękała 2016	Pękała M., Kozaka J., <i>Jakość życia chorych na raka płuca</i> , Psychoonkologia 2016; 20 (2): 90-97
Piekarski 2010	Piekarski J., <i>TNM, klasyfikacja nowotworów złośliwych, International Union Against Cancer</i> , wyd. Via Medica 2010
Płużański 2014	Płużański A., <i>Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1</i> , Journal of Oncology 2014, 64 (4), 331–335
Potempa 2014	Potempa M., Jonczyk P., Zalewska-Ziob M., <i>Molekularne uwarunkowania raka płuca</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej 2014, tom 10, nr 4, 199–211
PTOK 2019	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i in., <i>Cancer of the lung, pleura and mediastinum</i> . Oncol Clin Pract 2019; 15 http://onkologia.zalencenia.med.pl/pdf/zalencenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf , data dostępu: 07.07.2020
PUO 2013	PUO 2013; Krzakowski M., Jassem J., Dziadziuszko R. i in., <i>Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013</i> , 69-101
Rossi 2017	Rossi G., Jocolle G., Conti A. i in., <i>Detection of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: current and future perspectives</i> . Lung Cancer (Auckl). 2017;8:45-55
Rozlytrek® BIA	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rzyman 2008	Rzyman W., <i>Rak płuca</i> , Forum Medycyny Rodzinnej 2008, 2 (6): 407-419
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika. <i>Podręcznik chorób wewnętrznych, Rozdział: Nowotwory płuca i opłucnej</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2017

Szczeklik 2018	Gajewski P., Interna Szczeklika, <i>Podręcznik Chorób Wewnętrznych</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Travis 2015	Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. i in., <i>The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors</i> , J Thorac Oncol. 2015; 10(9):1243–1260
Uguen 2016	Uguen A, <i>De Braekeleer, ROS1 fusions in cancer: a review</i> , Future Oncol. 2016; 12(16): 1911–1928
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Zhu 2015	Zhu Q., Zhan P., Zhang X. i in., <i>Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis</i> . Transl Lung Cancer Res. 2015;4(3):300-309
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AIOM 2020	Passiglia F., Pilotto S., Facchinetti F. i in., <i>Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines</i> , Critical Reviews in Oncology 2020, Hematology 146:102858
AOTMiT OP Alecensa_2019	AOTMiT OP Alecensa_2019 Opinia Prezesa nr 29/2019 z dnia 12 kwietnia 2019 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Alecensa (alektytib) we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
AOTMiT OP Imfinzi_2020a	AOTMiT OP Imfinzi_2020a Opinia Prezesa nr 61/2020 z dnia 1 czerwca 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
AOTMiT OP Imfinzi_2020b	AOTMiT OP Imfinzi_2020b Opinia Prezesa nr 18/2020 z dnia 27 lutego 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy, nieoperacyjny rak płuca PD-L1 pozytywny (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
AOTMiT OP Keytruda_2020a	AOTMiT OP Keytruda_2020a Opinia Prezesa nr 56/2020 z dnia 25 maja 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
AOTMiT OP Mekinist_2019	AOTMiT OP Mekinist_2019 Opinia Prezesa nr 41/2019 z dnia 23 maja 2019 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mekinist (trametytib) w skojarzeniu z Tafinlar (dabrafenib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
AOTMiT OP Mekinist_2018	AOTMiT OP Mekinist_2018 Opinia Prezesa nr 21/2018 z dnia 12 lipca 2018 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Mekinist (trametytib), we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
AOTMiT OP Opdivo_2020	AOTMiT OP Opdivo_2020 Opinia Prezesa nr 33/2020 z dnia 9 kwietnia 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: rak drobnokomórkowy płuca prawego (ICD-10: C34.9) w IV stopniu zaawansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
AOTMiT OP Tafinlar_2019b	AOTMiT OP Tafinlar_2019b Opinia Prezesa nr 42/2019 z dnia 23 maja 2019 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tafinlar (dabrafenib) w skojarzeniu z Mekinist (trametytib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) w I linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
AOTMiT OP Tafinlar_2018	AOTMiT OP Tafinlar_2018 Opinia Prezesa nr 20/2018 z dnia 12 lipca 2018 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Tafinlar (dabrafenib), we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

AOTMiT OP Tagrisso_2019b	AOTMiT OP Tagrisso_2019b Opinia Prezesa nr 81/2019 z dnia 8 października 2019 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) –rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
AOTMiT OP Tecentriq_2020b	AOTMiT OP Tecentriq_2020b Opinia Prezesa nr 31/2020 z dnia 25 marca 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tecentriq (atezolizumab) we wskazaniu: drobnokomórkowy rak płuca –choroba rozległa (ICD10: C34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
AOTMiT RP Alecensa_2018a	AOTMiT RP Alecensa_2018a Rekomendacja Prezesa nr 95/2018 z dnia 12 października w sprawie objęcia refundacją produktu Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"
AOTMiT RP Alecensa_2018b	AOTMiT RP Alecensa_2018 Rekomendacja Prezesa nr 94/2018 z dnia 12 października w sprawie objęcia refundacją produktu Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"
AOTMiT RP Alunbrig_2019	AOTMiT RP Alunbrig_2019 Rekomendacja Prezesa nr 75/2019 z dnia 3 września 2019 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
AOTMiT RP Imfinzi_2019	AOTMiT RP Imfinzi_2019 Rekomendacja Prezesa nr 94/2019 z dnia 31 października 2019 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Imfinzi (durwalumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
AOTMiT RP Iressa_2013	AOTMiT RP Iressa_2013 Rekomendacja Prezesa nr 116/2013 z dnia 9 września 2013 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa, (gefitynibum), tabl. powł. 250 mg, 30 tabl., we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34)
AOTMiT RP Keytruda_2020b	AOTMiT RP Keytruda_2020b Rekomendacja Prezesa nr 7/2020 z dnia 30 stycznia 2020 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10 C34)”
AOTMiT RP Keytruda_2019	AOTMiT RP Keytruda_2019 Rekomendacja Prezesa nr 73/2019 z dnia 27 sierpnia 2019 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
AOTMiT RP Keytruda_2017a	AOTMiT RP Keytruda_2017a Rekomendacja Prezesa nr 37/2017 z dnia 23 czerwca 2017 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
AOTMiT RP Keytruda_2017b	AOTMiT RP Keytruda_2017b Rekomendacja Prezesa nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
AOTMiT RP Keytruda_2016	AOTMiT RP Keytruda_2016 Rekomendacja Prezesa nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”
AOTMiT RP Opdivo_2017	AOTMiT RP Opdivo_2017 Rekomendacja Prezesa nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10

	mg/ml, koncentratu o sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”
AOTMiT RP Opdivo_2016	AOTMiT RP Opdivo_2016 Rekomendacja Prezesa nr 41/2016 z dnia 12 lipca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiołka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10C34)”
AOTMiT RP Tafinlar_2019a	AOTMiT RP Tafinlar_2019a Rekomendacja Prezesa nr 47/2019 z dnia 17 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leku Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametytib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca skojarzoną terapią dabrafenibem i trametytibem (ICD-10C34)”
AOTMiT RP Tagrisso_2019a	AOTMiT RP Tagrisso_2019a Rekomendacja Prezesa nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertytib) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”
AOTMiT RP Tagrisso_2017	AOTMiT RP Tagrisso_2017 Rekomendacja Prezesa nr 30/2017 z dnia 26 maja 2017 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tagrisso, ozymertytib, tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł., Tagrisso, ozymertytib, tabl. powł. 80 mg, 30 tabl. powł., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertytibu (ICD-10 C 34.0)”
AOTMiT RP Tarceva_2015	AOTMiT RP Tarceva_2015 Rekomendacja Prezesa nr 55/2015 z dnia 22 czerwca 2015 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”
AOTMiT RP Tarceva_2012a	AOTMiT RP Tarceva_2012a Rekomendacja Prezesa nr 94/2012 z dnia 30 października 2012 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl. powł., 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285, w ramach programu lekowego Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”
AOTMiT RP Tecentriq_2020a	AOTMiT RP Tecentriq_2020a Rekomendacja Prezesa nr 33/2020 z dnia 30 czerwca 2020 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
AOTMiT RP Tecentriq_2018	AOTMiT RP Tecentriq_2018 Rekomendacja Prezesa nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”
AOTMiT RP Vargatef_2015	AOTMiT RP Vargatef_2015 Rekomendacja Prezesa nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk, Vargatef (nintedanib), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”
AOTMiT RP Xalkori_2017a	AOTMiT RP Xalkori_2017a Rekomendacja Prezesa nr 45/2017 z dnia 19 lipca 2017 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twardych, Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek twardych, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotybinu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
AOTMiT RP Xalkori_2017b	AOTMiT RP Xalkori_2017b Rekomendacja Prezesa nr 10/2018 z dnia 18 stycznia 2018 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xalkori (kryzotybin), kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze, Xalkori (kryzotybin), kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

AOTMiT RP Zykadia_2018a	AOTMiT RP Zykadia_2018a Rekomendacja Prezesa nr 111/2018 z dnia 16 listopada 2018 roku w sprawie objęcia refundacją produktu Zykadia (cerytynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"
AOTMiT RP Zykadia_2018b	AOTMiT RP Zykadia_2018b Rekomendacja Prezesa nr 112/2018 z dnia 16 listopada 2018 roku w sprawie objęcia refundacją produktu Zykadia (cerytynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"
ASCO i CCO 2020	Hanna N., Schneider B.J., Temin S. i in., <i>Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update</i> , Journal of Clinical Oncology 2020; 38(14):1608-1633
ASCO 2017	Hanna N., Johnson D., Temin S. i in., <i>Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, ASCO 2017</i> , Journal of Clinical Oncology 2017; 35(30):3484-3517
ESMO 2019	Planchard D., Popat S., Kerr K. i in., <i>CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, ESMO 2019</i> , Ann Oncol 2018; 29 (suppl 4): iv192–iv237
ESMO 2017	Postmus P.E., Kerr K., Oudkerk M. I in., <i>CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, ESMO 2017</i> , Annals of Oncology 2017; 28 (Supplement 4): iv1–iv21
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer r, Version 6.2020, 2020 Jun 15.
NICE 2020	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, <i>Final appraisal document, Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10414/documents/final-appraisal-determination-document , data dostępu: 07.07.2020
PTOK 2019	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i in., <i>Cancer of the lung, pleura and mediastinum</i> . Oncol Clin Pract 2019; 15 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej_20190517.pdf , data dostępu: 07.07.2020
SEOM 2019	Majem M., Juan O., Insa A. i in., <i>SEOM Clinical Guidelines for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (2018)</i> , Clin Transl Oncol. 2019; 21(1):3-17
SIGN 2014	SIGN 137, Management of lung cancer, A national clinical guideline, Evidence 2014, https://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf , data dostępu: 07.07.2020