

Analiza Problemu Decyzyjnego

Lorviqua[®] (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 sierpnia 2022 r.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.1 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34).....	15
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	18
2.3 Obraz kliniczny.....	19
2.4 Rozpoznanie	22
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	32
2.6 Epidemiologia	34
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	40
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	46
2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	47
2.10 Leczenie NDRP.....	49
2.10.1 Ogólne zasady leczenia	49
2.10.2 Leczenie celowane i immunoterapia.....	55
2.10.2.1 Badania konieczne do rozpoczęcia leczenia celowanego i immunoterapii	57
2.10.3 Leczenie finansowane ze środków publicznych	58
2.10.4 Wytyczne kliniczne.....	61
2.10.4.1 Wytyczne kliniczne krajowe	62
2.10.4.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.....	62
2.10.4.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne	62
2.10.4.2.1 National Comprehensive Cancer Network.....	62
2.10.4.2.2 American Society of Clinical Oncology.....	63
2.10.4.2.3 European Society of Medical Oncology	64
2.10.4.2.4 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	64
2.10.4.2.5 Italian Association of Medical Oncology	64
2.10.4.2.6 Spanish Society of Medical Oncology	65
2.10.4.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	66

3	Wybór populacji docelowej.....	68
4	Liczebność populacji docelowej	70
5	Opis ocenianej interwencji – Lorviqua (lorlatynib)	73
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	74
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	86
6	Rekomendacje agencji HTA.....	87
6.1	Rekomendacje AOTMiT	87
6.2	Rekomendacje zagraniczne	88
7	Dobór komparatorów.....	93
8	Dobór punktów końcowych	95
9	Zakres analiz.....	97
9.1	Analiza kliniczna.....	97
9.2	Analiza ekonomiczna	99
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	100
10	Załączniki.....	102
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	102
10.2	Leczenie oceniane przez AOTMiT	105
10.3	Opis komparatora – alektynib	107
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	112
10.4	Opis komparatora – brygatynib.....	113
10.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	120
10.5	Opis komparatora – cerytynib	121
10.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	127
10.6	Opis komparatora – kryzotylib	128
10.6.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	136
10.7	Leki refundowane w Polsce w leczeniu NDRP w ramach programu lekowego.....	137
10.8	Aktualnie obowiązujący program lekowy	140
10.9	Wnioskowany program lekowy	179
10.10	Wkład autorów w opracowanie analizy.....	185
	Spis Tabel	186
	Spis Wykresów	189
	Piśmiennictwo	190

Wykaz skrótów

ABPC	Atezolizumab, Bewacyzumab, Paklitaksel, Karboplatyna
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Acute Lymphoma Kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CEA	Antygen rakowo-płodowy (z ang. <i>Carcinoembryonic Antigen</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBUS	Ultrasonografia wewnątrzskrzelowa (z ang. <i>Endobronchial Ultrasound</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EML	<i>Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
EUS	Ultrasonografia wewnątrzprzełykowa (z ang. <i>Esophageal Ultrasound</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGN	Górnna granica normy
HAS	Haute Autorité de Santé
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Disease</i>)

IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
JLCS	<i>Japanese Lung Cancer Society</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LOH	Utrata heterozygotyczności (z ang. <i>Loss of Heterozygosity</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left-Ventricle Ejection Fraction</i>)
MR	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca (z ang. non-small cell lung cancer, NSCLC)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOS	Bez ustalonego podtypu (z ang. <i>Not Otherwise Specified</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy (z ang. <i>central nervous system, CNS</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PDC	<i>Platinum Doublet Chemotherapy</i>
PD-L1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa Tomografia Emisyjna (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	Czas przeżycia do progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire–Core 30</i>
QLQ-LC13	<i>Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer Module</i>
RCHT	Radiochemioterapia
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RT	Radioterapia
RTG	Radiogram
SEOM	<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	Scottish Medicines Consortium

SRBT	Radioterapia stereotaktyczna (z ang. <i>stereotactic body radiation therapy</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej (z ang. <i>tyrosine kinase inhibitors</i>)
TNM	System służący do określania stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu, który określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe (z ang. T – primary tumor, N - nearby [regional] lymph nodes, M - distant metastasis)
TTP	Czas do wystąpienia progresji choroby (z ang. <i>Time to Progression</i>)
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

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

Problem zdrowotny

Rak płuca stanowi około 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest uważany za najczęściej występujący nowotwór złośliwy na świecie. Zgodnie z najnowszymi danymi, w 2019 r. w Polsce odnotowano 22 271 nowych zachorowań na raka płuca oraz 23 107 zgonów z powodu tego rozpoznania. Umieralność z powodu nowotworów płuca w Polsce jest u obu płci wyższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej.

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

Istotne znaczenie w rozwoju raka płuca mają szlaki molekularne, w które zaangażowane są czynniki wzrostowe i regulujące szlaki sygnałowe poprzez receptory kinaz tyrozynowych.

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

Szacuje się, że odsetek przeżyć 5-letnich dla chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK* wynosi mniej niż 10%.

Oceniana interwencja

Lorlatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* III generacji, pierwotnie zarejestrowanym do leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby – w 2018 r. pod nazwą handlową Lorbreña na terenie Stanów Zjednoczonych, a w 2019 r. na terenie Unii Europejskiej pod nazwą handlową Lorviqua. 3 marca 2021 r. w Stanach Zjednoczonych i 28 stycznia 2022 r. w UE nastąpiło rozszerzenie wskazań rejestracyjnych dla tej substancji czynnej o leczenie w I linii pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK*.

Lorlatynib stanowi nowoczesną terapię odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby pacjentów z powyższym rozpoznaniem, dla których obecnie dostępne są wyłącznie leki I i II generacji o znanych mechanizmach prowadzących do szybkiego rozwoju oporności na leczenie. Jako lek III generacji, lorlatynib zdolny jest do „przełamania” tych mechanizmów w przypadku zastosowania w dalszych liniach leczenia, po progresji na TKI II generacji, a jego zastosowanie

w 1 linii leczenia umożliwiłoby uniknięcie powstawania oporności. Ponadto, ogromną zaletą terapii lorlatynibem jest jego wysoka aktywność w ośrodkowym układzie nerwowym i wyższa częstość uzyskiwania odpowiedzi zmian wewnętrzzaskowych, zarówno u chorych bez takich zmian wyjściowo, jak i u pacjentów z przerzutami do OUN w porównaniu do innych inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK* można zastosować jeden z dostępnych i zarejestrowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK. Należy jednak mieć na uwadze, że większość odnalezionych dokumentów została opracowana przed datami rejestracji lorlatynibu do stosowania w 1 linii leczenia chorych na NDRP ALK+, tj. przed 3 marca 2021 r. na terenie USA oraz przed 28 stycznia 2022 r. na terenie UE. Z uwagi na powyższe, wyłącznie najnowszy dokument amerykańskiego NCCN wskazuje na zasadność leczenia lorlatynibem w tej populacji pacjentów – jest on w nich wymieniany jako lek preferowany, na równi z alektynibem i brygatynibem (jeśli mutacja została wykryta przed 1 linią leczenia systemowego) oraz alektynibem, brygatynibem, cerytynibem (jeśli mutacja została wykryta w trakcie 1 linii leczenia systemowego). W pozostałych odnalezionych dokumentach wskazuje się na zastosowanie innych, wcześniej dopuszczonych do stosowania w tej linii leczenia, inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK: alektynibu, brygatynibu, cerytynibu i kryzotynibu. Obecnie wytyczne kliniczne nie wskazują na możliwość zastosowania u chorych z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego ALK chemioterapii.

W chwili obecnej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w ramach programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*” (załącznik B.6 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia) finansowaniem ze środków publicznych w 1 linii leczenia u chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu w stadiach zaawansowania miejscowego (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienia (stopień IV) objęte są u chorych z rearanżacją w genie *ALK* lub *ROS1* – kryzotynib, a u chorych z rearanżacją w genie *ALK* – alektynib, brygatynib, cerytynib.

Należy uznać, że zgodnie z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej algorytmem diagnostycznym wszyscy chorzy na NDRP powinni być kierowani na odpowiednie testy w kierunku wykrycia mutacji genu *EGFR* oraz rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*. Z tego względu nie należy przypuszczać, że w chwili obecnej w Polsce pacjenci z wykrytą już rearanżacją genu *ALK*, przy dostępie do refundowanych leków z grupy ALK TKI w dalszym ciągu leczeni są z zastosowaniem chemioterapii klasycznej. W trakcie najnowszej z ocen dla ALK TKI przeprowadzonych przez AOTMiT, tj. oceny dla brygatynibu zakończonej w 2021 r., jako komparatory wskazano wyłącznie inne leki z grupy ALKI TKI (alektynib i kryzotynib), a analitycy AOTMiT nie kwestionowali takiego doboru komparatorów, jak również nie wskazywali na zasadność porównania z chemioterapią.

Podsumowując, podstawowymi i najbardziej właściwymi komparatorami dla lorlatynibu są zarejestrowane do stosowania w 1 linii leczenia

oraz refundowane w Polsce inhibitory kinazy tyrozynowej ALK – alektynib, brygatynib, cerytynib oraz kryzotynib.

Ponadto, przy braku dowodów bezpośrednich i z uwagi na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, jako dodatkowy komparator należy uwzględnić chemioterapię.

Wybór populacji docelowej

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym populację docelową dla produktu leczniczego Lorviqua stanowią będą dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie *ALK* z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym: raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. *not otherwise specified – NOS*). Kolejnym istotnym kryterium kwalifikacji będzie brak wcześniejszego leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu.

Wymagana będzie obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych, a także nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia), jak również nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu. Do leczenia lorlatynibem kwalifikowani będą pacjenci

o sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których wcześniej nie stosowano leczenia systemowego w ramach proponowanego programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration*.

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

- **Populacja (P.** z ang. *Population*) – dorośli pacjenci (wiek powyżej 18 roku życia)

z gruczolakorakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego (NOS) z obecnością rearanżacji w genie ALK oraz zaawansowaniem miejscowym (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnieniem (stopień IV); wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu; z obecnością zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecnością policzalnych zmian niemierzalnych; nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecnością istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca;; o sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;

- **Interwencja (I. z ang. *Intervention*)** - lorlatynib stosowany zgodnie z zapisami ChPL;
- **Komparatory (C. z ang. *Comparison*)** – alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib stosowane zgodnie z zapisami

ChPL, w porównaniu pośrednim umożliwiono włączenie badań uwzględniających jako komparator chemioterapię standardową lub inhibitory ALK w dawkach niezarejestrowanych celem zamknięcia sieci porównania pośredniego;

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. *Outcomes*)** - przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby/czas do progresji choroby odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa), czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, odpowiedź zmian wewnątrzczaszkowych, przeżycie bez progresji zmian wewnątrzczaszkowych, jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S. z ang. *Study design*)** - Lorlatynib – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowe lub uaktualnione wyniki do włączonych badań pełnotekstowych. Porównanie pośrednie – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w postaci pełnotekstowej, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowe lub uaktualnione wyniki do włączonych badań pełnotekstowych

Ponadto przeprowadzona zostanie dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie danych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Lorviqua należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jednakże z powodu ograniczonych danych klinicznych, wynikających m.in. z niewielkiej liczebności populacji docelowej, konieczne będzie przeprowadzenie analizy wrażliwości uwzględniającej najważniejsze niepewności związane z oceną kliniczną produktu Lorviqua. W myśl założeń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego NDRP ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016). Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Lorviqua w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem spełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

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

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

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

Opracowanie analizy ekonomicznej będzie uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

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

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

refundacją będą obejmować instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie wykonana w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) stosowanego w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, z ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

2 Opis problemu zdrowotnego

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

Klasyfikacje

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 nowotwory złośliwe oskrzela i płuca oznaczane są kodem C34 (ICD-10 2019, natomiast według klasyfikacji ICD-11 kodem 2C25 (ICD-11 2022).

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (ICD-10 2019) oraz ICD-11 (ICD-11 2022).

ICD-10	Rozpoznanie
Klasyfikacja ICD-10	
C34	<u>Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca</u>
C34.0	Oskrzele główne
C34.01	Ostroga tchawicy
C34.02	Wnęka
C34.1	Płat górny płuca lub oskrzele płatowe górne
C34.2	Płat środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe
C34.3	Płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne
C34.8	Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca
C34.9	Oskrzele lub płuco, nieokreślone
Klasyfikacja ICD-11	
2C25	Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuc
2C25.1	Rak drobnokomórkowy oskrzeli i płuc

ICD-10	Rozpoznanie
2C25.2	Rak płaskonabłonkowy oskrzeli i płuc
2C25.4	Rakowiak lub inne złośliwe nowotwory neuroendokrynne oskrzeli i płuc
2C25.5	Nieokreślony złośliwy nowotwór nabłonkowy oskrzeli i płuc
2C25.Y	Inne nieokreślone nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc
2C25.Z	Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc

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

Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (*Jassem 2021, Travis 2015*).

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

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

Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2022).

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

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

- gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub
- raka wielkokomórkowego lub
- niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego (NOS) (z ang. *not otherwise specified* – NOS).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych (*Krzakowski 2022*). Prawdopodobnie rozwija się on z komórki macierzystej o zdolności do wielokierunkowego różnicowania, która pod wpływem substancji rakotwórczych ulega rozrostowi, metapłazji lub przemianie nowotworowej (*Jassem 2021*).

Dominującym czynnikiem ryzyka rozwoju raka płuca, z uwagi na substancje rakotwórcze zawarte w dymie tytoniowym, jest palenie. Ocenia się, że palenie czynne jest przyczyną około 90% zachorowań, natomiast palenie bierne około 1/3 zachorowań u osób niepalących mieszkających z palaczami tytoniu oraz około 1/4 zachorowań wśród pozostałych osób niepalących. Uważa się także, że istotne znaczenie w etiologii raka płuca w Polsce może mieć zanieczyszczenie powietrza. Ryzyko zachorowania zwiększa ponadto ekspozycja na radon w domach (uzależnione jest ono zarówno od konstrukcji budynków, jak i stężenia tego pierwiastka w powierzchniowych warstwach gleby). Mniejsze znaczenie przypisuje się innym czynnikom tj. predyspozycja genetyczna, promieniowanie jonizujące, narażenie na azbest, metale ciężkie i niektóre substancje chemiczne, jednak część z wymienionych substancji może nasilać rakotwórcze działanie substancji zawartych w dymie tytoniowym (*Jassem 2021*).

Za rozwój i progresję raka płuca odpowiedzialne są również liczne zaburzenia molekularne, zwłaszcza mutacje protoonkogenów – zwiększenia aktywności *KRAS* i *EGFR* i genów supresorowych – zmniejszenie aktywności *TP53*, *RB*, *LRP1B*. Typowa dla raka płuca jest również utrata heterozygotyczności (LOH, z ang. *loss of heterozygosity*) chromosomów 1p, 3p, 5q, 8p, 9p, 10q, 13q i 17p (*Jassem 2021*).

Istotne znaczenie w rozwoju raka płuca mają szlaki molekularne, w które zaangażowane są czynniki wzrostowe wiążące się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek i regulujące szlaki sygnałowe poprzez receptory kinaz tyrozynowych (Metro 2017). Rearanżacja genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, z ang. *acute lymphoma kinase*) najczęściej polega na fuzji domeny kinazowej tego genu z genem *EML-4* (z ang. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) w wyniku czego powstaje chimeryczne białko o właściwościach onkogennych, które w sposób ciągły pobudza komórki nowotworowe do wzrostu i podziałów (Metro 2017, Rosas 2019).

2.3 Obraz kliniczny

Rak płuca rozwija się centralnie — w okolicy dużych oskrzeli (tzw. zmiana „przywnękowa”) — lub obwodowo (Krzakowski 2022). Nowotwór ten rzadko występuje w postaci pojedynczej zmiany obwodowej bez powiększenia węzłów chłonnych (Krzakowski 2007).

Objawy podmiotowe można podzielić na ogólne, związane z miejscowym szerzeniem się nowotworu (naciekanie anatomicznych struktur śródpiersia oraz przepony, opłucnej i ściany klatki piersiowej), wynikające z rozwijających się przerzutów odległych oraz zespoły paranowotworowe (Tabela 4) (Krzakowski 2022, Jassem 2021).

Tabela 4. Objawy raka płuca (Krzakowski 2022, Jassem 2021).

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

Dominującymi objawami ogólnoustrojowymi zaawansowanego raka płuca są postępujące wychudzenie i osłabienie (*Jassem 2021*).

Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (w dalszej kolejności — w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, tkance podskórnej i szpiku kostnym). Przerzuty mogą także powstawać w narządach odległych bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (*Krzakowski 2022*).

Objawy związane z przerzutami do narządów odległych obejmują ból kości i rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe w przypadku przerzutów do kości; ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowań i osobowości w przypadku przerzutów do OUN; ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała, żółtaczkę w przypadku rozwoju przerzutów w wątrobie (*Jassem 2021*).

W przebiegu drobnokomórkowego raka płuca mogą występować także **zespoły paranowotworowe**, które mają związek z ektopowym wytwarzaniem hormonów peptydowych (np. hiponatremia lub zespół Cushinga) bądź powstają na tle mechanizmów immunologicznych (np. zespół Lamberta-Eatona) (*Krzakowski 2007*). Zespoły paranowotworowe, których wystąpienie związane jest z rakiem płuca zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca (*Jassem 2021*).

Rodzaj zaburzeń	Zespoły
endokrynologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • zespół Cushinga • hiperkalcemia • nadmierne wydzielanie wazopresyny (SIADH) • zespół rakowiaka
nerwowo-mięśniowe	<ul style="list-style-type: none"> • neuropatie obwodowe • encefalopatie • zwyrodnienie kory mózdzku • zespół miasteniczny Lamberta-Eatona • zapalenie wielomięśniowe
skórne	<ul style="list-style-type: none"> • rogowacenie brunatne • zapalenie skórno-mięśniowe • toczeń rumieniowaty układowy • twardzina układowa
kostne	<ul style="list-style-type: none"> • osteoartropatia przerostowa • palce pałeczkowate
naczyniowe	<ul style="list-style-type: none"> • wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych

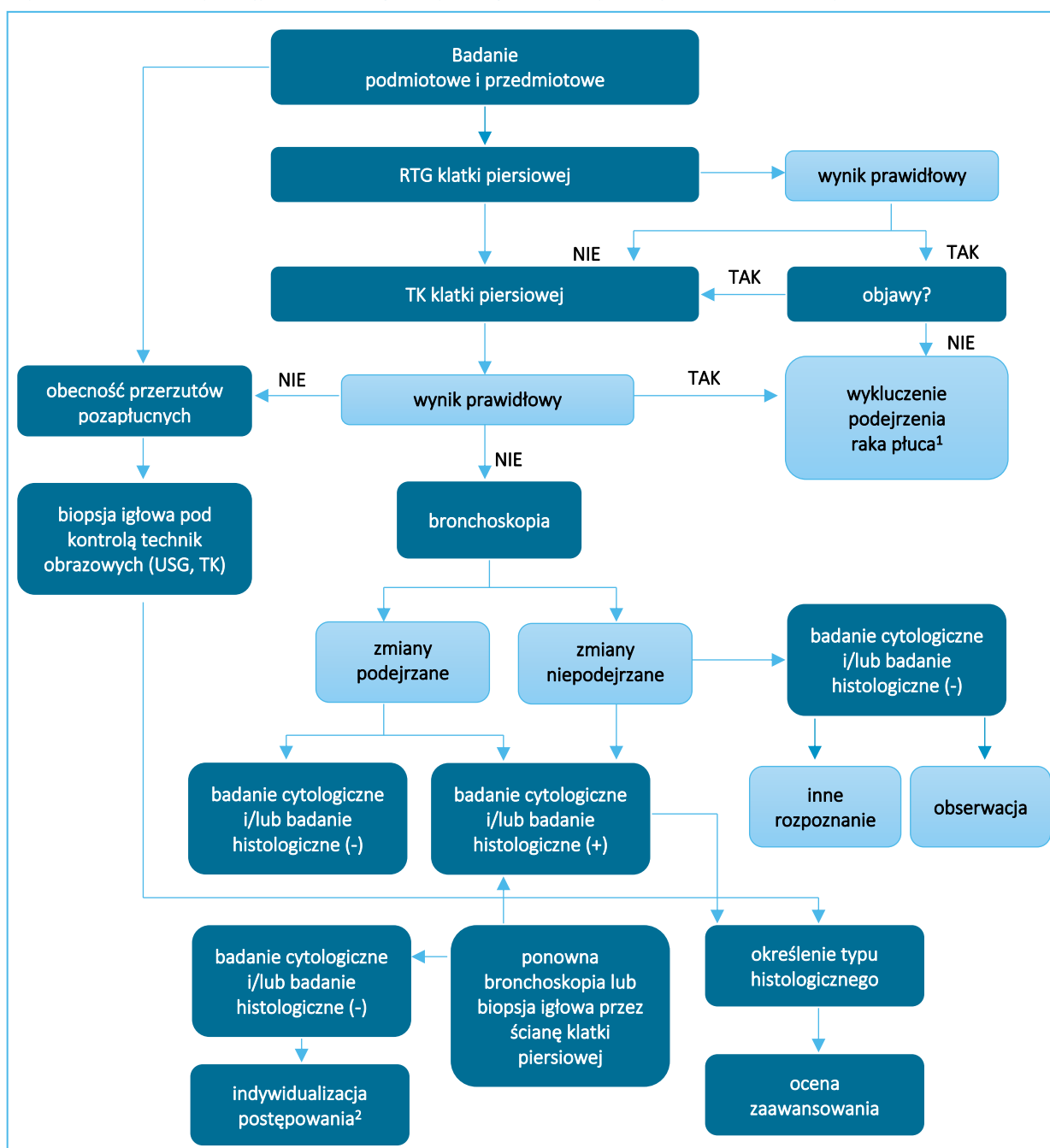
Rodzaj zaburzeń	Zespoły
hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia niedokrwistość rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (DIC)

Objawy przedmiotowe uzależnione są od zaawansowania i lokalizacji ognisk nowotworu. W zaawansowanych stadiach choroby mogą występować objawy zespołu żyły głównej górnej, płynu w jamie opłucnej lub w worku osierdziowym, niedodmy lub zapalenia płuc, powiększenia regionalnych (nadobojczykowych) i odległych (szyjnych, pachowych) węzłów chłonnych, powiększenia wątroby, objawy ogniskowe ze strony OUN, neuropatie obwodowe oraz bolesność uciskową kości. Stosunkowo częstym objawem są także palce pałeczkowate (*Jassem 2021*).

2.4 Rozpoznanie

Postępowanie diagnostyczne obejmuje ustalenie rozpoznania i określenie stopnia zaawansowania raka płuca (Wykres 1) (Krzakowski 2022).

Wykres 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (Krzakowski 2022).



1 – w niektórych przypadkach indywidualizacja postępowania np. kwalifikowanie do bronchoskopii chorych z sugestywnymi objawami klinicznymi (krwiopłucie) i dużym ryzykiem raka (starszy wiek, palenie tytoniu); 2 – indywidualizacja postępowania w zależności od wyników innych badań (np. PET) i ryzyka nowotworu.

W przypadku podejrzenia raka płuca **badanie podmiotowe** składa się z wywiadu w kierunku objawów oraz dokładnej oceny czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy, rodzinnego występowania nowotworów i ekspozycji na działanie szkodliwych czynników środowiskowych (Krzakowski 2022).

Bezwzględny wskazaniem do dalszej diagnostyki jest wystąpienie asymetrycznych objawów w **badaniu przedmiotowym** układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem raka płuca (Krzakowski 2022). W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy w szczególności uwzględnić objawy opisane w poniższej tabeli.

Tabela 6. Objawy uwzględniane w diagnostyce przedmiotowej raka płuca (Krzakowski 2022).

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

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

Tabela 7. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (Jassem 2021).

Badania obrazowe	Badania morfologiczne
<ul style="list-style-type: none"> • tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej – podstawowe badanie służące ocenie zmian nowotworowych w klatce piersiowej (zarówno ogniska pierwotne jak i przerzuty w węzłach chłonnych) • radiogram (RTG) klatki piersiowej – w większości przypadków pozwala ono ujawnić zmiany chorobowe, ocenić wstępnie ich zasięg i zaplanować dalsze postępowanie diagnostyczne; do typowych objawów należą: guz w miąższu płucnym, niedodma związana ze zwężeniem dróg oddechowych, powiększenie węzłów chłonnych węnkowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłucnej, uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany 	<ul style="list-style-type: none"> • bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę makroskopową zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie wycinków do badania histologicznego, jak również pobranie popłuczyn z drzewa oskrzelowego • biopsja przez ścianę klatki piersiowej – w odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płuc najbardziej przydatna jest biopsja cienkoigłowa i gruboigłową przez ścianę klatki piersiowej wykonywana pod kontrolą obrazu TK

Badania obrazowe	Badania morfologiczne
<p>wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach; badania należy zawsze wykonywać w projekcji tylnoprzodniej i bocznej</p> <ul style="list-style-type: none"> • pozytonowa tomografia emisyjna (PET) – zwykle wykonywana w połączeniu z TK; pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych, określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy oraz ujawnić ogniska raka poza klatką piersiową • rezonans magnetyczny (MR) – badania rzadko wykorzystywane w diagnostyce podstawowej, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz w przypadku guza szczytu płuca (guza Pancoasta) 	<ul style="list-style-type: none"> • biopsja endoskopowa pod kontrolą USG - wykorzystywana w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia; wykonuje się biopsję przez ścianę oskrzela lub przełyku odpowiednio pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzoskrzelowej (EBUS) lub wewnątrzprzełykowej (EUS) • badanie płynu z jamy opłucnej – płyn w jamie opłucnej może być materiałem do badania cytologicznego • badanie cytologiczne płwociny – obecnie rzadziej wykorzystywane; ma największą wartość w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach • inne metody pobrania materiału – rzadziej pobiera się materiał metodami chirurgicznymi (mediastinoskopia, mediastinomia, wideotorakoskopia, biopsja obwodowych węzłów chłonnych); jeśli nie można ustalić rozpoznania za pomocą wymienionych metod niezbędne jest wykonanie torakotomii

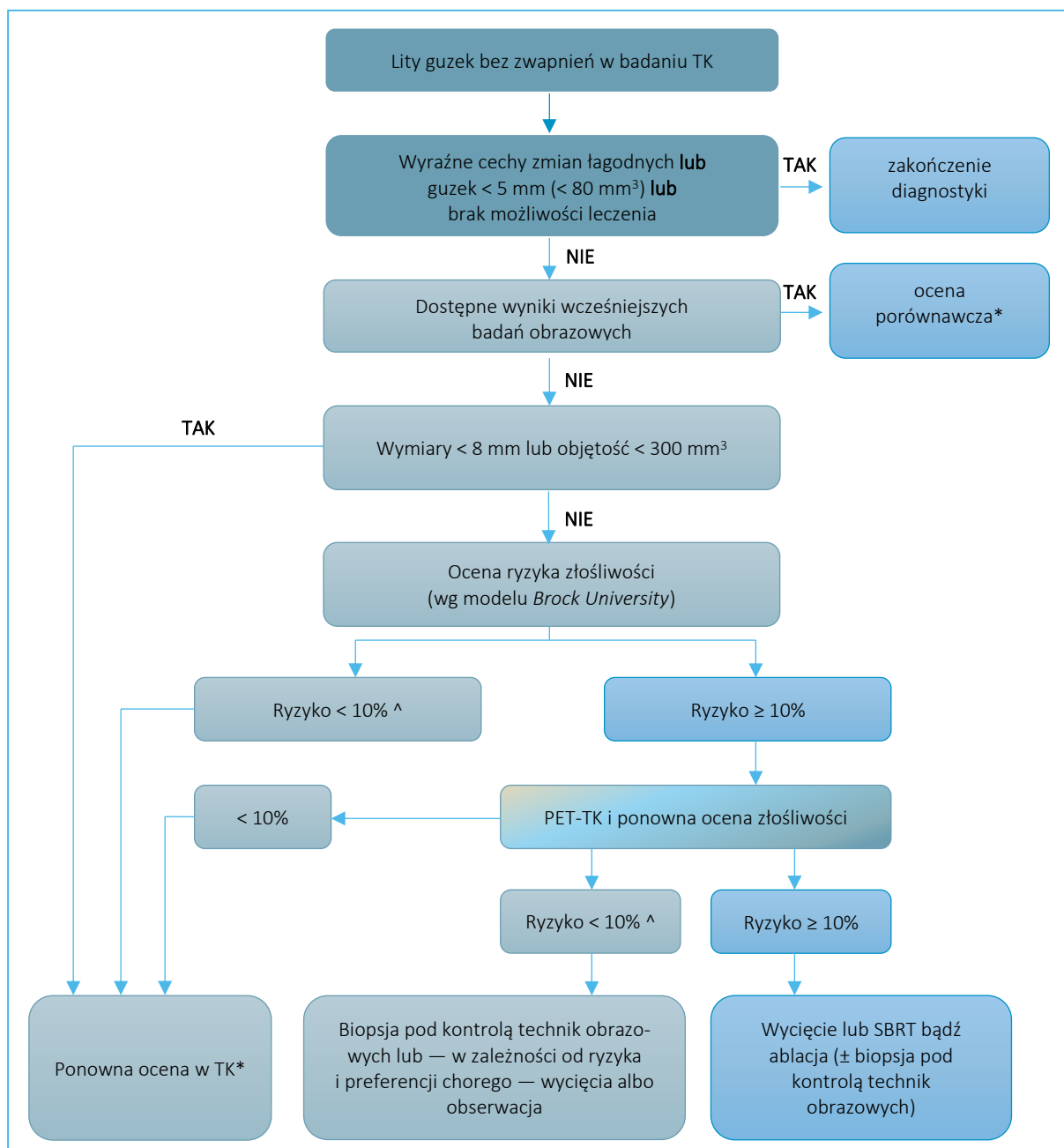
Badania obrazowe

Obrazy rentgenograficzne raka płuca mogą być bardzo zróżnicowane. Podejrzanie raka płuca powinno nasuwać zwłaszcza stwierdzenie w konwencjonalnym badaniu RTG klatki piersiowej cienia okrągłego (zmiana całkowicie lita, zmiana częściowo lita lub obraz tzw. mlecznej szyby); zmiany zarysu wnęki; zaburzeń powietrzności (asymetria, niedodma); zmiany naciekowej; wysięku w jamie opłucnej (*Krzakowski 2022*).

Prawidłowy wynik konwencjonalnego badania RTG nie wyklucza nowotworu umiejscowionego w okolicach o ograniczonej dostępności (np. szczyt płuca lub śródpiersie) lub obecności małej zmiany wewnątrzoskrzelowej. W związku z tym, u wszystkich chorych z podejrzanymi objawami należy wykonać badanie TK klatki piersiowej z użyciem podanego dożylnie środka cieniującego (badanie powinno dodatkowo obejmować górną część jamy brzusznej z nadnerczami). W szczególnych sytuacjach wykonuje się także badanie rezonansu magnetycznego (MR) klatki piersiowej, które może określić stan okolicznych struktur (np. szczyt płuca, ściana klatki piersiowej, przepona lub duże naczynia) (*Krzakowski 2022*).

W przypadku obecności w mięszu płucnym pojedynczego guzka o nieokreślonym charakterze i średnicy do 3 cm wskazane jest postępowanie proponowane przez *British Thoracic Society* (Wykres 2, Wykres 3 i Wykres 4), którego zasadniczymi elementami są określenie możliwości resekcji oraz prawdopodobieństwa złośliwego charakteru zmiany (*Krzakowski 2022*).

Wykres 2. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (Krzakowski 2022).

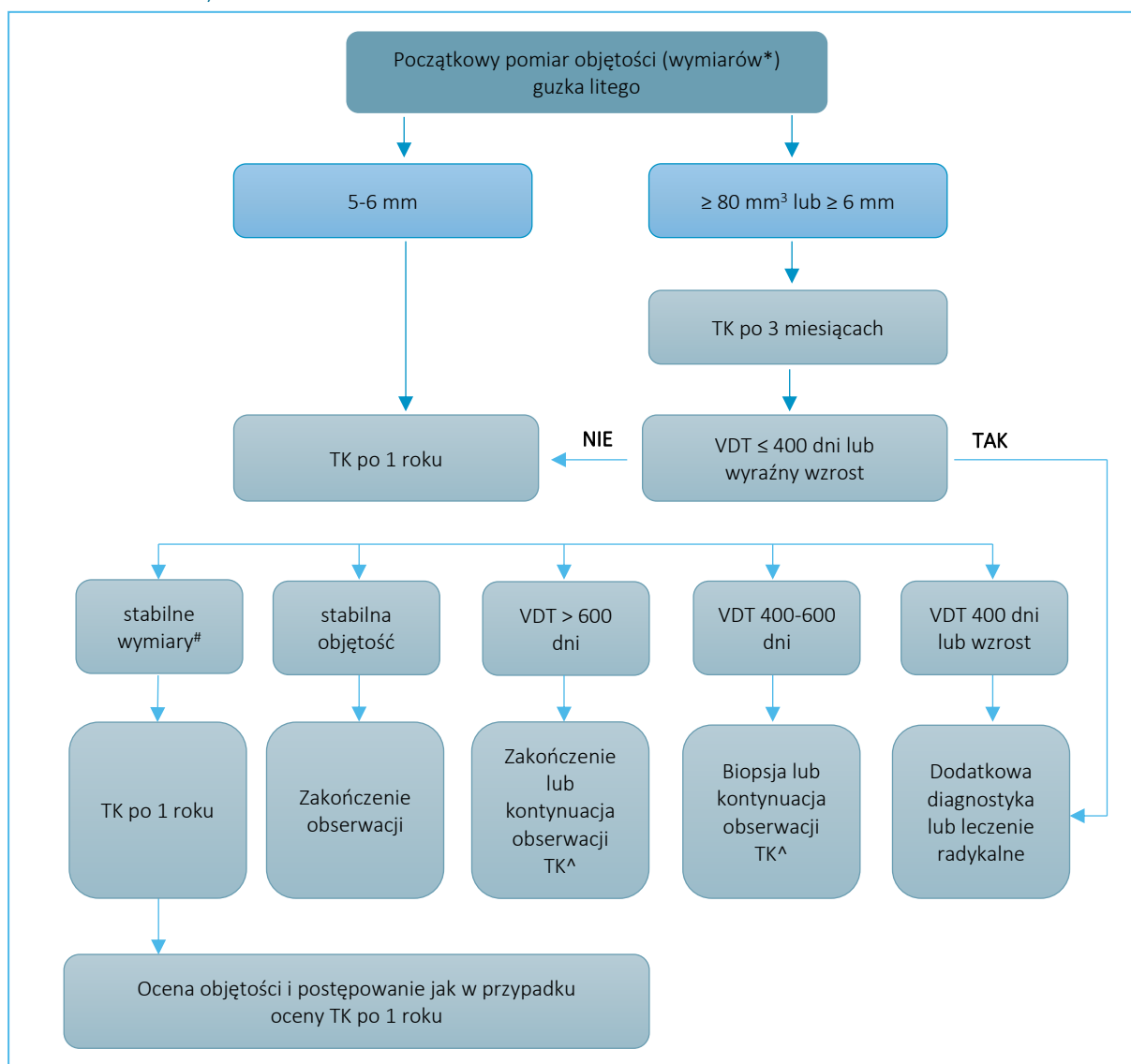


* według wskazówek przedstawionych na Wykres 3;

^ u osób młodszych z większym guzkiem do rozważenia badanie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową;

PET —pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. *positron emission tomography*); TK — tomografia komputerowa; SBRT — radioterapia stereotaktyczna (z ang. *stereotactic body radiation therapy*).

Wykres 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (Krzakowski 2022).



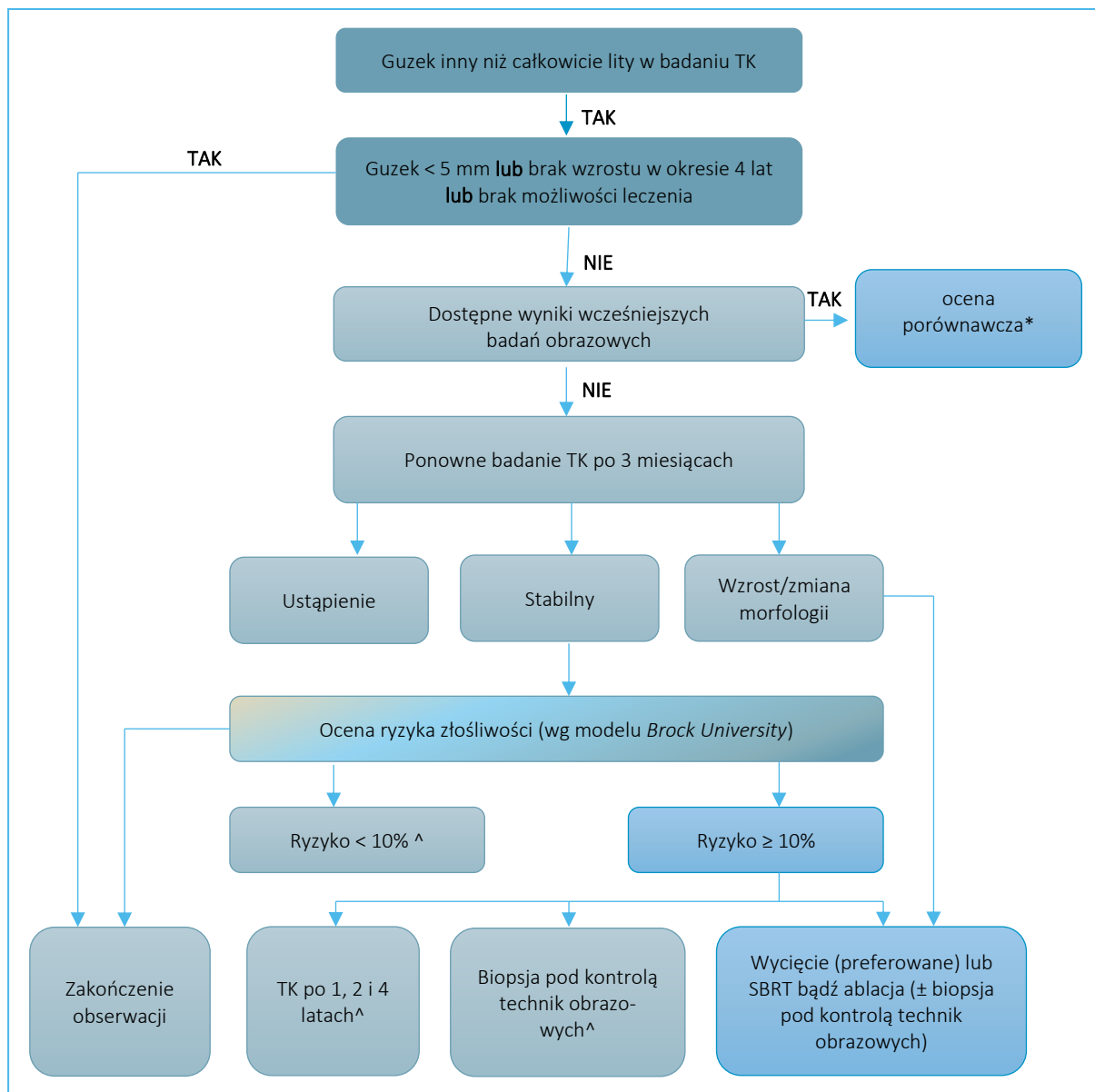
* Tylko w sytuacjach, gdy pomiar objętości nie jest możliwy;

Na podstawie manualnego pomiaru dwóch wymiarów (2D);

^ W zależności od preferencji osoby badanej;

TK — tomografia komputerowa; VDT — czas podwojenia objętości guzka (z ang. *volume doubling time*).

Wykres 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (Krzakowski 2022).



* Zwiększenie wymiarów, zwiększenie lub pojawienie się komponentu litego;

Lub dodatkowe cechy morfologiczne (duży komponent lity, zaciągnięcia opłucnej);

^ Wybór uwzględniający preferencje osoby badanej;

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

Badania obrazowe mózgu (najlepiej MR) wykonuje się przed planowanym leczeniem radykalnym (chorzy w stopniach II i III przed resekcją miąższu płucnego oraz chorzy w stopniu III przed skojarzoną radykalną RCHT; pozostali chorzy — jedynie w przypadku obecności podejrzanych objawów). Ocena stanu układu kostnego (scyntygrafia lub RTG) jest wskazana u chorych z objawami sugerującymi przerzuty (Krzakowski 2022).

Spośród **badania endoskopowych** u osób z podejrzeniem raka płuca wskazane jest wykonanie badania bronchofibroskopowego, które jest niezbędne w kwalifikowaniu do leczenia chirurgicznego i daje możliwość uzyskania materiału cytologicznego lub histologicznego oraz jest pomocne w ocenie zaawansowania raka. W trakcie badania zaleca się jednoczesne wykonanie biopsji, wymazu szczoteczkowego i pobranie popłuczyn oskrzelowych, co pozwala uzyskać czułość oceny cyto- i histologicznej w granicach 80%. W przypadku zmian centralnych podczas biopsji śródmiąższowej należy pobrać co najmniej 5 wycinków. Biopsja endoskopowa pod kontrolą USG (EBUS lub EUS) służy przede wszystkim ustaleniu rozpoznania i ocenie stopnia zaawansowania. Zaleca się pobranie co najmniej dwóch próbek z każdej lokalizacji (Krzakowski 2022).

W przypadku chorych na raka drobnokomórkowego szczególne znaczenie ma wykrycie ewentualnych ognisk poza klatką piersiową. Obowiązkowym badaniem przed rozpoczęciem leczenia jest TK klatki piersiowej i jamy brzusznej z podaniem środka cieniującego. Z uwagi na częste występowanie bezobjawowych przerzutów do OUN konieczne jest także wykonanie MR lub TK mózgu oraz badania scyntygraficznego kośćca z dodatkową oceną radiograficzną podejrzanych ognisk. W celu wykluczenia rozsiewu bywa również stosowana PET/TK (Jassem 2021).

W ramach **badania laboratoryjnych** wykonywanych w trakcie wstępnej diagnostyki raka płuca konieczne jest wykonanie badania morfologii krwi z rozmazem i wskaźników układu krzepnięcia, badań biochemicznych (stężenie w surowicy glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny oraz aktywność transaminaz, fosfatazy zasadowej i LDH) i badania ogólnego moczu. Inne badania wykonuje się w zależności od indywidualnych wskazań. Nie zaleca się oceny markerów surowiczych np. stężenia antygenu rakowo-płodowego (CEA, z ang. *carcinoembryonic antigen*) lub fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) w ramach diagnostyki wstępnej (Krzakowski 2022).

Istotne jest również przeprowadzenie **oceny patomorfologicznej i molekularnej**, która pozwala na ustalenie typu i podtypu histologicznego oraz zasięgu nowotworu, różnicowanie zmian pierwotnych i wtórnych, określenie stanu tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym

znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego. Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują: histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie bronchofiberoskopii, cytologiczną ocenę wymazu lub popłuczyn z oskrzeli; histologiczną lub cytologiczną ocenę materiału uzyskanego za pomocą biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przełyku, określenie cech neuroendokrynności na podstawie obrazu mikroskopowego, a także wykonanie badania IHC. Badanie to jest niezbędne w celu określenia typu i podtypu histologicznego raka płuca oraz pozwala różnicować pierwotne raki płuca i przerzuty nowotworów o innych umiejscowieniach, co w praktyce dotyczy w największym stopniu raków gruczołowych. W przypadkach uzasadnionych trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy jednoczesnych cechach klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo obecności nowotworu, konsylium wielospecjalistyczne może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego (*Krzakowski 2022*).

Współczesna diagnostyka raka płuca wymaga również wykonania **zaawansowanych badań molekularnych**. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić w materiale tkankowym i cytologicznym (np. w aspiracie uzyskanym za pomocą biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie (utkanie nowotworowe powinno stanowić przynajmniej 20%). Alternatywą dla badania genetycznego z użyciem materiału tkankowego lub cytologicznego jest wykorzystanie do oceny mutacji somatycznych obecnego w osoczu krwi cfDNA, które pochodzi z obumarłych komórek nowotworowych (tzw. biopsja płynna). Negatywny wynik analizy cfDNA nie jest rozstrzygający — zalecane jest wykonanie ponownej biopsji (*Krzakowski 2022*).

Ocena zaawansowania

Ocenę stopnia zaawansowania raka płuca opracowuje się w oparciu o skalę TNM, która określa trzy cechy guza: T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe. Poniższa tabela w szczegółowy sposób przedstawia klasyfikację stopnia zaawansowania TNM raka płuca (zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją *Union for International Cancer Control (UICC)* opracowaną w 2016 r.

Tabela 8. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2016 r. (*Krzakowski 2022*).

Cecha	Objaw
T – guz pierwotny	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym

Cecha	Objaw
T0	Nieobecność cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a(mi)	Rak gruczołowy minimalnie inwazyjny — pojedynczy guz — rak gruczołowy ≤ 3 cm, o przeważającym lepidycznym typie wzrostu, z komponentem inwazyjnym ≤ 5 mm w największym wymiarze
T1a	Guz o największym wymiarze 1 cm (również rzadko występujący guz pierwotny szerzący się powierzchownie, każdego wymiaru, którego składowa inwazyjna jest ograniczona do ściany oskrzela, nawet jeśli występuje w oskrzeli głównym)
T1b	Guz o największym wymiarze przekraczającym 1 cm, ale nie większym niż 2 cm
T1c	Guz o największym wymiarze przekraczającym 2 cm, ale nie większym niż 3 cm
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 5 cm lub guz z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: — zajęcie oskrzela głównego bez zajęcia ostrogi głównej — naciekanie opłucnej trzewnej — towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki, obejmujące zarówno część, jak i całe płuco
T2a	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 4 cm
T2b	Guz o średnicy większej niż 4 cm, ale nie większej niż 5 cm
T3	Guz o średnicy większej niż 5 cm, ale nie większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej) — nerw przeponowy — osierdzie ścienne lub Guz ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca
T4	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej spośród wymienionych okolic: — śródpiersie — przepona — serce — wielkie naczynia — tchawica — nerw krtaniowy wsteczny — przełyk — kręgi — ostroga główna lub Guz każdej wielkości ze współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca
N – regionalne węzły chłonne	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych

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

Tabela 9. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2016 r. (Krzakowski 2022).

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi), T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c	N1	M0
	T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T3, T4	N2	M0
	T1a, T1b, T1c, T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	każde T	każde N	M1a, M1b
IVB	każde T	każde N	M1c

U chorych na raka płuca poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) jest dokładniejszy i odzwierciedla rokowanie chorych lepiej niż stopień określony klinicznie (cTNM) (Krzakowski 2022).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny zależy od formy niedrobnokomórkowego raka płuca. W przypadku gruczolakoraka zmiany poprzedzające to kolejno: atypowa hiperplazja pęcherzykowa (AAH, z ang. *atypical alveolar hyperplasia*) i gruczolakorak *in situ* (AIS, z ang. *adenocarcinoma in situ*). Gruczolakorak ma kilka podtypów o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym) (Jassem 2021).

Gruczolakorak jest w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy i względnie często występuje u kobiet. W wielu krajach obserwuje się stopniowy wzrost udziału raków gruczołowych wśród pierwotnych nowotworów płuca (Jassem 2021).

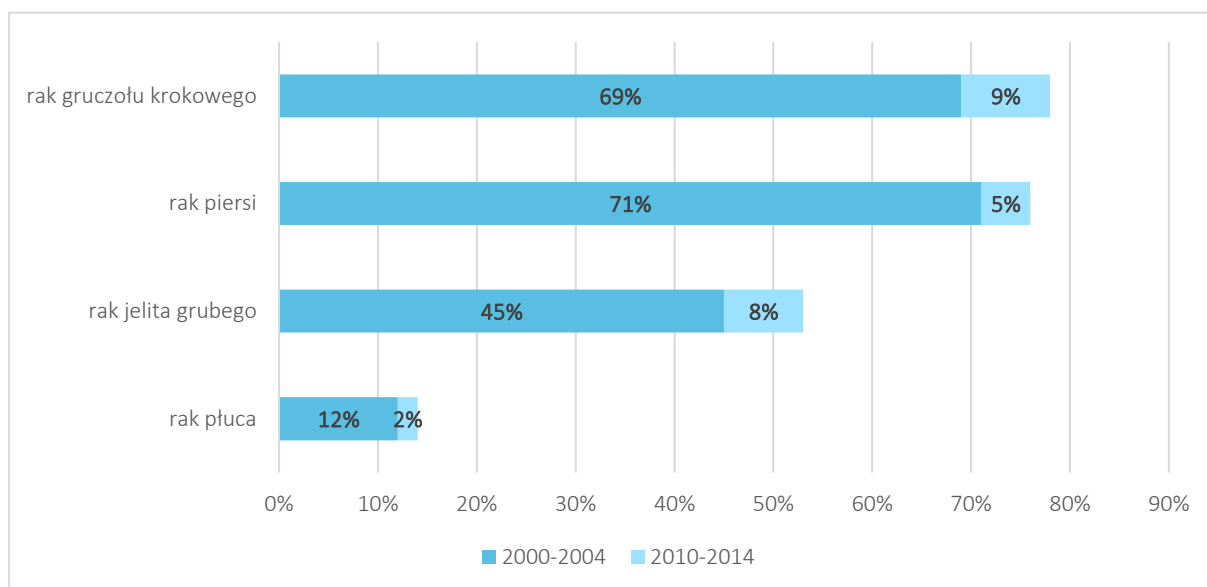
Płaskonabłonkowy rak płuca lokalizuje się najczęściej w dużych oskrzelach, co odpowiada radiologicznemu obrazowi guza przywnękowego. Jest bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy. Występuje znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Powstaje w wyniku płaskonabłonkowej metaplastji nabłonka gruczołowego wyściełającego oskrzela. Rozwój naciekającego raka poprzedza dysplazja nabłonka oskrzela, a następnie rak śródnabłonkowy (*carcinoma in situ*). Nowotwór ten rozwija się stosunkowo wolno. W jego przebiegu często dochodzi do zwężenia światła oskrzeli z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym. Nierzadko powstaje centralna martwica guza przypominająca ropień płuca (Jassem 2021).

Trzeci z typów niedrobnokomórkowego raka płuca, rak wielkokomórkowy, lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny jest podobny jak w gruczolakoraku (Jassem 2021).

Ogółem, **rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych** – przeżycie 5-letnie wynosi 14,4%, głównie z powodu rozpoznania w stadium zaawansowanym u większości chorych. Zgodnie z wynikami badania *CONCORD-3* wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych na raka płuca wynosi 14,4% i jest znacznie niższy w porównaniu do innych najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce, tj. raka gruczołu krokowego – 78,1%, raka piersi – 76,5% i raka jelita grubego – 52,9%. Przy względnie

wysokich wskaźnikach 5-letnich przeżyć u chorych na raka gruczołu krokowego, raka piersi i raka jelita grubego wartości te wzrosły na przestrzeni lat o odpowiednio 9%, 5% i 8%, podczas gdy wśród chorych na raka płuca wskaźnik ten wzrósł o zaledwie 2% (PKPO 2021).

Wykres 4. Odsetek 5-letnich przeżyć w przypadku najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce.



W niedrobnokomórkowym raku płuca najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium — stan sprawności i ubytek masy ciała. Jediną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko około 20% chorych kwalifikuje się do operacji. Ponadto w tej wyselekcjonowanej grupie 5 lat przeżywa jedynie około 40% chorych, na co w dużym stopniu składają się zgony z innych przyczyn (nowotwory wtórne, choroby układu sercowo-naczyniowego, POChP). Wyniki leczenia operacyjnego zależą od wyjściowego stopnia zaawansowania nowotworu. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętniej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-25%, a u chorych w stopniu w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię około 30%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie nie przekraczają kilkunastu procent. Nieco lepsze wyniki uzyskuje się, stosując leczenie celowane i immunoterapię (Jassem 2021).

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

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

2.6 Epidemiologia

Świat i Europa

Szacuje się, że w 2020 roku raka płuc zdiagnozowano u 2,2 miliona osób, co przyczyniło się do 1,8 miliona zgonów (*IARC 2020*). Standaryzowane wskaźniki zapadalności i śmiertelności na raka płuca, według płci, na podstawie danych GLOBOCAN 2020 (*Sung 2021*) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD 10: C33-34), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg GLOBOCAN 2020 (*Sung 2021*).

Wskaźnik epidemiologiczny	Mężczyźni	Kobiety
Zapadalność [liczba przypadków /100 tys.]	31,5	14,6
Umieralność [liczba zgonów /100 tys.]	25,9	11,2

Zapadalność na raka płuc i wskaźniki śmiertelności są najwyższe w krajach rozwiniętych, a zwłaszcza w Europie Środkowo-Wschodniej. Niższe wskaźniki obserwuje się w słabo rozwiniętych obszarach geograficznych, w tym w Ameryce Środkowej, Południowej i większości Afryki (*Duma 2019*). Podstawowe epidemiologiczne wskaźniki dotyczące raka płuca w poszczególnych regionach świata (zapadalność, umieralność i 5-letnią chorobowość) zestawiono w tabeli poniżej.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 11. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (IARC 2020).

Region	Chorobowość 5-letnia	Umieralność	Zapadalność
Ameryka Północna	89,0	19,3	32,6
Europa	77,8	22,6	29,4
Oceania	50,8	16,1	24,0
Azja	32,7	19,3	22,9
Ameryka Łacińska i Karaiby	16,3	10,5	12,0
Afryka	3,7	5,6	6,2

Szacuje się, że około 75% gruczolakoraków płuca ma zmiany genetyczne, które promują szlak sygnałowy RTK/RAS/RAF, w tym czynniki takie jak *KRAS*, *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *MET*, *NTRK* i *RET* (EPAR *Gavreto* 2021).

Polska

Rak płuca ogółem

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych (AWA *Tagrisso* 2021).

Aktualne dane dotyczące epidemiologii raka płuca w Polsce pochodzą z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Zgodnie z przedstawionymi danymi, w 2019 r. odnotowano 22 271 nowych zachorowań na raka płuca oraz 23 107 zgonów z powodu tego rozpoznania.

Tabela 12. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C34 w Polsce w latach 2010-2019 (KRN 2022).

Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
zachorowania										
kobiety	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730	7 747	7 801	8 469
mężczyźni	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466	13 798	13 425	13 802
łącznie	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196	21 545	21 226	22 271
zgony										
kobiety	7 635	7 475	7 349	6 647	6 434	6 255	6 161	7 825	8 076	8 205
mężczyźni	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238	16 177	15 499	15 619	14 902
łącznie	23 822	23 436	23 531	22 628	22 261	22 493	22 338	23 324	23 695	23 107

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

W Polsce w 2019 r. rak tchawicy, oskrzela i płuca (C33+C34) stanowił 16,1 % wszystkich zachorowań na nowotwory u mężczyzn i 9,9 % – u kobiet oraz były przyczyną 27,4 % wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,9 % – u kobiet. Poniższa tabela przedstawia współczynniki standaryzowane dotyczące zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce (KRN 2022).

Tabela 13. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2019 roku w podziale na płeć (KRN 2022).

	Zachorowania (na 100 000)		Zgony (na 100 000)	
	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy	współczynnik surowy	standaryzacja na populację Europy
ogółem	58,02	40,53	60,20	41,23
mężczyźni	74,33	58,08	80,25	62,66
kobiety	42,74	27,60	41,40	25,78

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez AOTMiT w Polsce w 2019 r. odnotowano łącznie 78,1/100 tys. ludności (95% CI: 65,4; 92,9) nowych przypadków rozpoznania raka tchawicy, oskrzela i płuca (kody wg klasyfikacji ICD-10: C33, C34-C34.92 oraz ICD-10-CM: Z12.2, Z80.1-Z80.2, Z85.1-Z85.20). Chorobowość związana z tym rozpoznaniem wynosiła odpowiednio 78,8 na 100 tys. ludności (95% CI: 65,8-94,0) u obu płci (AOTMiT 10/2022).

Chorobowość 5- i 10-letnia raka płuca wynosi w Polsce 49 662 i 61 267 (mężczyźni i kobiety, odpowiednio, 30 449 i 19 213 oraz 37 274 i 23 993) – wg oszacowań podanych w wytycznych praktyki klinicznej PTOK (Krzakowski 2022).

Zachorowalność prognozowana na raka płuca w Polsce według oszacowań Ministerstwa Zdrowia zawartych w Mapach Potrzeb Zdrowotnych wyniesie ponad 32,5 tys. nowych zachorowań w 2029 roku. Zgodnie z prognozami GLOBOCAN w 2040 roku w Polsce będzie 36,9 tys. nowych zachorowań na raka płuca oraz 34,7 tys. zgonów z powodu raka płuca (PKPO 2021). Również zgodnie z danymi NFZ liczba leczonych chorych na raka płuca w Polsce systematycznie rośnie – w ciągu 5 lat (lata 2012-2017) przybyło ok. 10% nowych pacjentów, przy czym należy pamiętać, że są to wszyscy chorzy na raka płuca bez względu na stopień zaawansowania i typ nowotworu, a więc w większości leczeni za pomocą metod chirurgicznych, chemioterapii i radioterapii (PKPO 2021).

Tabela 14. Liczba leczonych chorych na raka płuca w Polsce w latach 2012-2017 (PKPO 2021).

Rok	Liczba leczonych chorych
2017	63 229
2016	62 738
2015	61 800
2014	61 023
2013	59 267
2012	57 729

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów raportowanymi przez AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Tagrisso, rak niedrobnokomórkowy stanowił 88% spośród typów morfologicznych u polskich chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016 (AWA Tagrisso 2021). Udział pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym wśród pacjentów z rakiem płuca w oparciu o zidentyfikowane na stronach AOTMiT analizy wpływu na budżet dla leków Alecensa, Keytruda oraz Opdivo, których autorzy wykonali obszerne i nie budzące zastrzeżeń Agencji wyszukiwanie danych literaturowych, jest niższy – 80-85% przypadków; średnio 85,2% (AOTMiT Alecensa 2018, AOTMiT Keytruda 2019, AOTMiT Opdivo 2021). Na podstawie danych literaturowych szacuje się, że poszczególne typy histologiczne występują z następującą częstością:

- raki niepłatkonabłonkowe – około 60% zachorowań na NDRP,
- rak płaskonabłonkowy – około 25-40% chorych na NDRP (ESMO 2019a, Innowo 2021),
- rak wielkokomórkowy – od 10-15% zachorowań na NDRP wg starszych opracowań (ESMO 2019a) do 2% (Krzakowski 2022) – zauważalny jest spadek udziału rozpoznania tego podtypu po wprowadzeniu diagnostyki IHC (Krzakowski 2022).

Inne typy histologiczne stanowią mniej niż 1% wszystkich rozpoznanych pierwotnych nowotworów płuca (Krzakowski 2022).

Zgodnie z danymi z 2018 r., w ramach programów lekowych B.6. i B.63. (dedykowanych chorym na NDRP) leczonych było łącznie 1618 pacjentów, tj. ok. 2,5% wszystkich leczonych chorych na raka płuca (PKPO 2021).

Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie lekowym *Leczenie Niedrobnokomórkowego lub Drobnokomórkowego Raka Płuca* pochodzące od Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2017-2021 wskazują na zwiększającą się liczbę leczonych w latach 2018-2021.

Tabela 15. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego „Leczenie Niedrobnokomórkowego lub Drobnokomórkowego Raka Płuca” w latach 2017-2021 (JGP NFZ 2022; UR NFZ 3/2022).

Substancja czynna	2017	2018	2019	2020	2021
afatynib	-	-	261 ^a	398	279
alektynib	-	-	57	138	187
atezolizumab	-	-	692	1019	1 156
brygatynib	-	-	-	5	14
certynib	-	-	-	1	2
erlotynib	236	265	268	216	
durwalumab					336
gefitynib	165	188	185	117	
kryzotynib	60	75	132	104	85
lorlatynib					35
nintedanib	-	-	85 ^b	153	126
niwolumab	60	442	866	932	1 068
ozymertynib	17	108	162	199	472
pembrolizumab	-	228	627	976	2 335
pemetreksed	1 155	-	-	-	-
wszystkie leki łącznie*	1 693	1 306	3 335	4 258	6 095

* obliczono na podstawie dostępnych danych; w raporcie JGP podano następujące liczby pacjentów: 2017 – 1601; 2018 – 1264; 2019 – 3251; 2020 – 4151;

a do lipca 2019 r. afatynib był refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu”; w okresie od 1 stycznia 2019 r. do lipca 2019 r. leczenie afatynibem otrzymało 231 pacjentów; w roku 2017 i 2018 leczenie afatynibem w ramach tego programu lekowego otrzymywało odpowiednio 242 i 275 chorych;

b do lipca 2019 r. nintedanib był refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu”; w okresie od 1 stycznia 2019 r. do lipca 2019 r. leczenie nintedanibem otrzymało 79 pacjentów; w roku 2017 i 2018 leczenie nintedanibem w ramach tego programu lekowego otrzymywało odpowiednio 0 i 79 chorych.

Dokładniejsze dane (unikalne numery PESEL) o liczbie pacjentów leczonych w programie lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w latach 2012–2017, na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia pozyskanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AWA *Ale-censa 2018*) zaprezentowano poniżej.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 16. Liczba chorych z rakiem płuca (ICD-10 C34) zakwalifikowanych w latach 2012-2017 do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (AWA *Alecensa* 2018).

Rok	Liczba pacjentów (unikalne PESEL)
2017	1154
2016	1077
2015	1061
2014	967
2013	924
2012	379

Rozpowszechnienie rearanżacji genu *ALK*

Za zmiany molekularne o znaczeniu klinicznym uznaje się obecnie przede wszystkim mutacje w genie *EGFR*, rearanżacje genu *ALK* i *ROS1*, przy czym mutacje w genach *KRAS* i *EGFR* oraz translokacje genów *ALK* i *ROS1* wykluczają się wzajemnie (Dziadziuszko 2019, NCCN 3.2022).

Rearanżację genu *ALK* stwierdza się w 2–12% przypadków NDRP (Ryska 2018), jednak w literaturze częściej odnotowuje się wartości do maksymalnie 5% (Duma 2019, EPAR *Lorviqua* 2022, Rosas 2019). Rearanżacja genu *ALK* występuje najczęściej w typie gruczołowym, 4–6%, niezależnie od rasy (Pikor 2013, Potempa 2014). Nie jest ona odnotowywana u chorych na raka płaskonabłonkowego (Gerber 2014). Mutacja ta dotyczy zwykle osób w młodszym wieku i wcześniej niepalących (Remon 2021, Zysk 2018).

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

Tabela 17. Liczebność populacji chorych na NDRP *ALK+* w Polsce na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez AOTMiT (AWA *Zykadia* 2018, AWA *Alecensa* 2018, AWA *Alunbrig* 2019).

	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski (AWA <i>Alecensa</i> 2018) (AWA <i>Alunbrig</i> 2019)		Ekspert kliniczny (dane niejawne) (AWA <i>Alecensa</i> 2018)	Prof. dr hab. n med. Paweł Krawczyk (AWA <i>Zykadia</i> 2018)	Dr n med. Joanna Streb (AWA <i>Zykadia</i> 2018)	Dr n. med. Wiesław Bał (AWA <i>Alunbrig</i> 2019)
Obecna liczba chorych						
Liczba dorosłych chorych na NDRP <i>ALK+</i> w ciągu roku w Polsce	300	150	320	320	Rocznie około 18-20 tys. chorych, z tego <i>ALK</i> -dodatnich 2-4%	1500
Liczba dorosłych chorych na NDRP <i>ALK+</i> uprzednio nieleczonych systemowo (I linia)	300	-	300	300		-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski (AWA Ale- censa 2018)	(AWA Alunbrig 2019)	Ekspert kli- niczny (dane nie- jawne) (AWA Ale- censa 2018)	Prof. dr hab. n med. Pa- weł Kraw- czyk (AWA Zykadia 2018)	Dr n med. Jo- anna Streb (AWA Zykadia 2018)	Dr n. med. Wiesław Bal (AWA Alunbrig 2019)
Chorzy nowozdiagnozowani						
Liczba dorosłych chorych na NDRP ALK+ w ciągu roku w Polsce	250	300	300	300	ok. 300	900
Liczba dorosłych chorych na NDRP ALK+ uprzednio nieleczonych systemowo (I linia)	250	-	300	300 (w tej grupie również chorzy z przeciwskazaniami do leczenia)	ok.300	-

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez polskie społeczeństwo w związku z chorobowością na niedrobnokomórkowego raka płuca stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na fakt, iż instytucje gromadzące informacje nt. obciążenia chorobami przedstawiają dane dotyczące nowotworów oskrzeli i płuca ogółem. Jednakże można uznać, iż te wartości w dużej mierze odpowiadają liczbom związanym z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, gdyż wśród nowotworów płuca NDRP ma największy udział.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez AOTMiT pochodzącymi z przeprowadzonego przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportu dot. globalnego obciążenia chorobami obciążenie chorobowe tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niepełnością spowodowaną rozpoznaniem raka tchawicy, oskrzeli i płuca w Polsce w 2019 roku wynosiło ogółem 709 154,4 (95% CI: 585 977,9; 846 722,8) DALY oraz 702 584,7 (579 778,4; 839 729,5) YLL (AOTMiT 10/2022). Szczegółowe dane w podziale na płeć prezentuje tabela poniżej.

Tabela 18. Obciążenie chorobowe wynikające z rozpoznania raka tchawicy, oskrzeli i płuca w Polsce w 2019 r. (AOTMiT 10/2022).

Parametr	DALY [liczba bezwzględna]	YLL liczba bezwzględna]
kobiety	209 754,9 (95% CI: 165 023,1; 266 829,9);	207 717,7 (95% CI: 163 187,6; 265 054,7)
mężczyźni	499 399,5 (95% CI: 388 812,2; 626 534,7)	494 867,0 (95% CI: 384 736,8; 621 947,5)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Parametr	DALY [liczba bezwzględna]	YLL liczba bezwzględna]
ogółem	709 154,4 (95% CI: 585 977,9; 846 722,8)	702 584,7 (95% CI: 579 778,4; 839 729,5)
DALY	lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>);	
YLL	utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (z ang. <i>Years of Life Lost</i>).	

Dostępne opracowania wskazują na wzrost wydatków na leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w zależności od stadium choroby – im dalsze stadium tym koszt leczenia jest wyższy (*Buja 2021*).

Koszty bezpośrednie

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji „Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze” wartość nakładów na finansowanie przez NFZ głównych świadczeń opieki zdrowotnej sprawozdawanych w związku z rozpoznaniem raka płuca (kod ICD-10 C.34 z rozszerzeniami) systematycznie wzrasta – o 32% w roku 2017 w porównaniu do 2015 r. (*Śliwczyński 2019*) (patrz także tabela poniżej).

Tabela 19. Koszty finansowania głównych świadczeń opieki zdrowotnej wykazywanych z rozpoznaniem „C34.X” [zł] (*Śliwczyński 2019*).

	2012	2015	2017
Ambulatoryjne świadczenia specjalistyczne	20 400 000	28 064 000	29 742 000
Leczenie szpitalne	264 493 000	306 375 000	335 220 000
Rehabilitacja lecznicza	385 000	458 000	230 000
Świadczenia odrębnie kontraktowane	16 690 000	17 516 000	17 517 000
Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuncze	392 000	287 000	259 000
Opieka paliatywna i hospicyjna	43 357 000	53 254 000	73 348 000
Ogółem	345 717 000	405 953 000	456 317 000

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono również analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę chorych na choroby układu oddechowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę D28 – choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej, na podstawie której oszacowano koszty związane z leczeniem raka płuca ogólnie, gdyż nie jest możliwe na podstawie zawartych tam danych oszacowanie liczby chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. W roku 2020 w stosunku do roku 2019 zmniejszyła się liczba pacjentów hospitalizowanych, jak i liczba hospitalizacji, co przełożyło się na zmniejszenie całkowitego kosztu w związku z rozpoznaniem ICD-10: C34, co jak wydaje się jest związane z trwającą pandemią COVID-19. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 20. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (NFZ 2021).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C34	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C34 [zł]
2020	37 329	49 850	3 908,89	25 624	100 161 397,36
2019	46 587	62 712	3 885,77	30 247	118 232 195,83
2018	46 542	63 160	3 857,25	31 108	119 991 333
2017	46 590	63 910	2 910,56	31 548	91 822 346,88
2016	47 452	64 894	1 077,24	32 291	34 785 156,84
2015	46 149	62 118	1 266,92	30 734	38 937 519,28
2014	47 768	6 925	1 578,05	30 770	48 556 598,5

Dane NFZ dotyczące finansowania leczenia w ramach programu lekowego *Leczenie Niedrobnokomórkowego i Drobnokomórkowego Raka Płuca* w latach 2017-2020 wskazują na znaczący wzrost wydatków publicznych w analizowanym okresie (JGP NFZ 2022).

Tabela 21. Kwoty refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca” w latach 2017-2020 (JGP NFZ 2022).

Nazwa programu lekowego	Kwota refundacji NFZ [zł]			
	2017	2018	2019	2020
Leki w programie lekowym – Leczenie Niedrobnokomórkowego lub Drobnokomórkowego Raka Płuca	28 750 889,83	64 380 514,92	212 510 421,01	315 456 519,37

Informacje dotyczące kosztów refundacji leków w programach lekowych znaleziono także w raporcie przygotowanym przez Uczelnię Łazarskiego *Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów*, które porównały wydatki na leki w poszczególnych typach nowotworów (Łazarski 2019).

Tabela 22. Wartości refundacji NFZ na leki w programach lekowych i w ramach katalogu chemioterapii (rak pęcherza moczowego) (Łazarski 2019).

Nazwa programu	Kod załącznika	Liczba pacjentów w programie (numery PESEL)	Wartość umowy z NFZ w 2018 r., [zł]	Wartość refundacji na lek, [zł]	Średni koszt terapii rocznej na pacjenta na podstawie realnej wartości refundacji rozliczonych wg leku, [zł]
Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego	B.4	3941	174 855 148	158 537 832	40 146
Leczenie NDRP	B.6	1308	63 146 312	46 122 248	35 262

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Nazwa programu	Kod załącznika	Liczba pacjentów w programie (numery PESEL)	Wartość umowy z NFZ w 2018 r., [zł]	Wartość refundacji na lek, [zł]	Średni koszt terapii rocznej na pacjenta na podstawie realnej wartości refundacji rozliczonych wg leku, [zł]
Leczenie raka piersi	B.10	4955	143 686 885	134 971 840	46 398
Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	B.56	2175	83 236 587	73 666 989	33 870
Leczenie raka pęcherza moczowego^^	-	70 000	-	106 091 964	1 516
Leczenie raka pęcherza moczowego^^^	-	230	-	6 016 267	26 158

^^ na podstawie rzeczywistych kosztów refundacji leków z katalogu chemioterapii;

^^^ na podstawie aktualnego kosztu refundacji leku stosowanego w raku płuca, wskazanego również do leczenia pęcherza moczowego.

Koszty pośrednie

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu nowotworu płuc i oskrzeli w 2020 roku wydano 13 128 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 338 977. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (ZUS 2022).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	338 977	13 128
2019	383 290	14 910
2018	413 124	15 365
2017	426 030	15 892
2016	448 280	16 919
2015	438 578	16 714
2014	448 075	16 888

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C34 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 591 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 178 osób. Zanotowano, że w 2020 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

uprawnających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 24. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (ZUS 2022).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	591	396	176	19	178	123	48	7
2019	584	407	166	11	169	102	65	2
2018	568	375	186	7	151	89	59	3
2017	547	317	224	6	145	73	68	4
2016	569	352	212	5	147	107	40	-
2015	532	340	189	3	94	54	40	-
2014	477	307	166	4	104	55	49	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2020 ogółem wydano 996 pierwszorazowych i 1383 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest wyższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Tabela 25. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuca (ZUS 2022).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2020	996	669	227	100	1383	1048	271	64
2019	1161	832	228	101	1350	1012	257	81
2018	1203	871	247	85	1624	1233	316	75
2017	1319	903	338	78	1962	1459	421	82

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2016	1485	1017	364	104	2076	1535	450	91
2015	1576	1067	402	107	2190	1619	478	93
2014	1548	1054	416	78	2207	1632	488	87
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2020	315	208	65	42	548	396	107	45
2019	430	295	84	51	692	498	130	64
2018	431	313	81	37	795	573	165	57
2017	514	336	131	47	996	724	211	61
2016	592	381	156	55	1096	801	224	71
2015	595	404	137	54	1170	860	235	75
2014	620	412	169	39	1128	836	220	72
całkowita niezdolność do pracy								
2020	624	419	148	57	629	491	119	19
2019	675	497	128	50	471	374	81	16
2018	728	531	149	48	615	497	101	17
2017	772	545	196	31	719	558	140	21
2016	846	602	196	48	754	569	165	20
2015	936	634	250	52	775	590	167	18
2014	895	623	233	39	821	606	201	14
częściowa niezdolność do pracy								
2020	57	42	14	1	206	161	45	-
2019	56	40	16	-	187	140	46	1
2018	44	27	17	-	214	163	50	1
2017	33	22	11	-	247	177	70	-
2016	47	34	12	1	226	165	61	-
2015	45	29	15	1	245	169	76	-
2014	33	19	14	-	258	190	67	1

Chorzy z rozpoznaniem raka płuc mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10: C34 przyznano 13 osobom, w tym 6 kobietom i 7 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2019, kiedy rentę przyznano 5 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2022).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 26. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C34 (ZUS 2022).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	13	7	6	-
2019	5	3	2	-
2018	10	5	5	-
2017	9	2	7	-
2016	6	4	1	1
2015	3	-	3	-
2014	9	7	2	-

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

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

Chorych na raka płuca bardzo często dotyka depresja (występująca u 23-40% chorych) oraz strach i przygnębienie (16-23%); poziom niepokoju wzrasta zwłaszcza podczas wydłużającej się chemioterapii (*Polanski 2016*). Istotnym zagadnieniem jest również wycofywanie się chorych na raka płuca z życia społecznego, które może być wytłumaczone przewlekłym zmęczeniem, wynikającym zarówno z uciążliwych objawów choroby, jak i skutków ubocznych zastosowanego leczenia. Jak wykazano, zmęczenie było określane jako najpoważniejszy skutek uboczny leczenia onkologicznego przez 70% chorych, a 66% wskazywało, że ma ono większy wpływ na codzienną aktywność niż dolegliwości bólowe (*Polanski 2016*).

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

2.9 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Rak płuca należy do najpowszechniej występujących nowotworów na świecie, z czego ponad 80% przypadków stanowi typ niedrobnokomórkowy. Zaawansowany rak płuca wiąże się z występowaniem istotnych objawów klinicznych, które wpływają na jakość życia chorych (*Trippoli 2001, WALKer 2018*) oraz z nieuchronną progresją choroby. Z tego względu celem nowoczesnego leczenia tej jednostki powinno być wydłużenie czasu życia pacjentów przy jednoczesnym zachowaniu dobrej jakości życia.

Dzięki rozwojowi badań molekularnych pacjenci uzyskali większy dostęp do leczenia celowanego i w chwili obecnej standardowym postępowaniem jest leczenie prowadzone jest w oparciu o ocenę typu histologicznego nowotworu oraz jego charakterystyki bio(molekularnej). Wykazano, że w przypadku chorych z rozpoznaną rearanżacją genu *ALK*, wykrywaną u 3-5% chorych na NDRP, na znaczne wydłużenie przeżycia całkowitego wpływa zastosowanie terapii celowanych z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* zamiast stosowanej wcześniej chemioterapii. Pierwszym dostępnym dla chorych na NDRP lekiem z tej grupy był kryzotynib, należący do *ALK* TKI I generacji, a w toku dalszych badań do użytku wprowadzono leki II generacji (alektynib, brygatynib i cerytynib) i należący do III generacji *ALK* TKI – lorlatynib.

Lorlatynib stanowi nowoczesną terapię odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby polskich pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, nieleczonych wcześniej systemowo. Dla chorych tych dostępne, w ramach refundacji w I linii leczenia, są bowiem wyłącznie leki I i II generacji, dla których znane są mechanizmy prowadzące do szybkiego rozwoju oporności na leczenie.

Jako lek III generacji, lorlatynib zdolny jest do „przełamania” tych mechanizmów w przypadku zastosowania w dalszych liniach leczenia (*Pan 2021*), a jego zastosowanie w 1 linii leczenia, umożliwiłoby uniknięcie powstawania oporności.

Szczególnym problemem występującym u chorych na NDRP z rearanżacją genu *ALK* jest wysokie ryzyko rozwoju przerzutów w obrębie OUN. Ich obecność stwierdza się w momencie diagnozy już u 10-20%, a w dowolnym momencie choroby u 25-50% pacjentów (*Thomas 2022, Yun 2022*). Z uwagi na mechanizm działania pozwalający na penetrację bariery krew-mózg ALK TKI są skuteczne w leczeniu tego typu zmian, jednak poszczególne generacje znacząco różnią się poziomem skuteczności. W badaniach wykazano, że leczenie lorlatynibem, w porównaniu z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK wiązało się z wyższą częstością uzyskiwania odpowiedzi zmian wewnątrzczaszkowych, zarówno u chorych bez takich zmian wyjściowo, jak i u pacjentów z przerzutami do OUN (*Yun 2022*).

Ogółem, lorlatynib stanowi technologię medyczną, która istotnie poprawia odpowiedź na leczenie, długość trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas przeżycia bez progresji choroby u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego przy korzystnym profilu bezpieczeństwa, jest zatem lekiem który odpowiada na aktualne, niezaspokojone potrzeby pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*.

2.10 Leczenie NDRP

2.10.1 Ogólne zasady leczenia

Zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi leczenia raka płuca, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2021 r. (*Krzakowski 2022*), leczenie chorych na NDRP powinno zostać zaplanowane przez zespół wielospecjalistyczny, obejmujący specjalistów z dziedziny torakochirurgii i radioterapii, onkologa klinicznego, pneumonologa, radiodiagnostę i patomorfologa. Leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach zapewniających pełną dostępność do obowiązujących współcześnie metod diagnostyki, leczenia chirurgicznego, radioterapii i leczenia systemowego, a także posiadających odpowiednie doświadczenie w stosowaniu leczenia skojarzonego.

Ogólne zasady doboru terapii, odpowiednio do stopnia zaawansowania nowotworu, stanu ogólnego oraz wydolności narządowej pacjenta wg wytycznych PTOK przedstawiono na wykresie poniżej.

jedynie po wykluczeniu możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego oraz radioterapii. Uzupełniająca RT jest wskazana w przypadku stwierdzenia obecności komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym, nie jest natomiast zalecana po doszczętnym wycięciu nowotworu ani w przypadku obecności cech pN0 lub pN1, pod warunkiem wiarygodnego oznaczenia cechy pN. W uzupełniającej RT stosuje się dawki 60–66 Gy. Korzyści z zastosowania uzupełniającej CHT dotyczą wyłącznie chorych w stopniu II i IIIA (w tym również chorych poddanych pooperacyjnej RT). Pooperacyjną CHT można stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, z pełną rekonwalescencją po operacji oraz bez istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań medycznych. Pooperacyjna CHT powinna obejmować 3–4 cykle schematu złożonego z cisplatyny w dawce 80–100 mg/m² w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbiną w dawce 25–30 mg/m² w dniach 1. i 8. (częstotliwość co 3 tygodnie) (Krzakowski 2022).

U chorych nieoperacyjnych w stopniu IIA oraz chorych w stopniu IIIB leczeniem z wyboru jest RT lub RCHT (pierwotne leczenie chirurgiczne, według zasad postępowania u chorych w stopniach II–IIIA, można rozważyć u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do resekcji).

Skojarzenie RT z CHT jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną RT, a równoczesna RCHT ma większą wartość niż sekwencyjne stosowanie obu metod, jednak kosztem większego ryzyka powikłań (głównie ostrego zapalenia przetyku). Radiochemioterapię (szczególnie równoczesną) można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, z ograniczoną masą nowotworu i odpowiednią wydolnością oddechową. U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCHT (np. z powodu zbyt rozległego nowotworu), można rozważyć zastosowanie 2–4 cykli CHT poprzedzających RT. U wybranych chorych w wieku powyżej 70 lat w bardzo dobrym stanie sprawności, z prawidłową wydolnością krążeniowo-oddechową oraz bez poważnych chorób współwystępujących, można zastosować sekwencyjną CHT i RT. W przypadku wystąpienia progresji w trakcie CHT należy ją zakończyć i niezwłocznie rozpocząć radykalną RT. Nie jest natomiast zalecane stosowanie CHT przed lub po równoczesnej RCHT, tj. jako leczenia indukującego lub konsolidującego. W leczeniu konsolidującym wykazano natomiast skuteczność immunoterapii durwalumabem (przeciwciało monoklonalne anty-PD-L1). W radykalnej RT (wyłącznej lub w skojarzeniu z CHT) stosuje się dawkę 60–66 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8–2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem; zalecane jest stosowanie nowoczesnych technik RT. W przypadkach przeciwwskazań do radykalnej RT lub RCHT zastosowanie znajdują paliatywna RT lub CHT (Krzakowski 2022).

U chorych na NDRP w stadium IV leczenie ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków ukierunkowanych molekularnie, immunoterapii, immunochemioterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego (Krzakowski 2022).

Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu. U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W wyborze leczenia należy uwzględnić wiek i stan sprawności chorych oraz obecność współwystępujących chorób. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. genu *EGFR*, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów *ALK* i *ROS1*. Wymienione oznaczenia najlepiej wykonać w ramach jednego zlecenia lekarskiego. Określenie ekspresji PD-L1 za pomocą walidowanej metody IHC — wykonywane w celu kwalifikowania chorych na raki płaskonabłonkowe i niepłaskonabłonkowe do immunoterapii — może być przeprowadzone przy wykorzystaniu materiału tkankowego lub komórkowego (w przypadku rozpoznania raków niepłaskonabłonkowych powinno być poprzedzone oceną stanu genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1*) (Krzakowski 2022).

Jeżeli w przypadku nawrotu nowotworu nie można wykonać badania genetycznego w archiwalnym materiale z guza, wskazane jest wykonanie ponownej biopsji. U chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR konieczne jest ponowne pobranie materiału do badań molekularnych w celu oceny mechanizmu oporności (ewentualna obecność mutacji T790M). W pierwszej kolejności zaleca się przeprowadzenie oceny obecności tej mutacji w krążącym DNA (cfDNA, z ang. *circulating free DNA*; biopsja płynna), a w przypadku uzyskania ujemnego wyniku — wykonanie ponownej biopsji wykinkowej lub igłowej. Przy wyborze postępowania należy uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu — na podstawie decyzji zespołu wielodyscyplinarnego — można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie ogniska pierwotnego i przerzutowego (Krzakowski 2022).

Pierwsza linia leczenia systemowego

Wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia pod wpływem paliatywnej CHT u chorych na zaawansowanego NDRP wykazano w licznych badaniach z losowym doбором chorych oraz w metaanalizach. W zaawansowanym NDRP stosuje się CHT zawierającą cisplatynę (75–80 mg/m² dożylnie — dzień 1.) w skojarzeniu z jednym spośród następujących leków: etopozyd (100–120 mg/m² dożylnie — dzień

1., 2. i 3.), winorelbina (30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 8. lub 30 mg/m² dożylnie — dzień 1. i 60 mg/m² doustnie — dzień 8. lub 60 mg/m² doustnie — dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000 mg/m² — dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m² — dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m² — dzień 1.) lub pemetreksed (500 mg/m² — dzień 1.), przy czym w skojarzeniu z pemetreksedem zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² (1. dzień cyklu) (Krzakowski 2022).

Paliatywną chemioterapię u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego można zastosować pod warunkiem:

- bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO);
- należytej 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 (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) w wersji 1.1 (Krzakowski 2022).

Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych wyżej warunków, mogą — w zależności od indywidualnej sytuacji — otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię. Paliatywna RT, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwioplucie, dysfagia, ból). Napromienianie jest również przydatne u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (Krzakowski 2022).

U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi i/lub zmianami cytochemicznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie lub immunoterapia. Rekomenduje się stosowanie w I linii leczenia: jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z obecnością mutacji w genie *EGFR* (I, A); jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK u chorych z rearanżacją genu *ALK* [I,A]; inhibitora kinazy tyrozynowej ROS1 u chorych z rearanżacją genu *ROS1* [II, A]; pembrolizumabu u chorych z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ komórek i bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji

genów *ALK* oraz *ROS1* [I, A]; pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioterapii (schematy dwulekowe z cisplatyną lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną; monoterapia może być rozważana jedynie w wybranych sytuacjach klinicznych) u chorych z ekspresją PD-L1 < 50%, bez obecności mutacji genu *EGFR* i rearanżacji genów *ALK* oraz *ROS1* [I, A] (Krzakowski 2022). U pacjentów z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej, a także z objawowymi przerzutami w kościach lub OUN można zastosować paliatywną RT (Krzakowski 2022).

Druga linia leczenia systemowego

U wybranych chorych bez zaburzeń genów *EGFR*, *ALK* i *ROS1* oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć zastosowanie w drugiej linii leczenia chemioterapii – docetakselu lub pemetreksedu. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CHT. Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie w drugiej linii po CHT jest uzasadnione jedynie u chorych, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii. Możliwe jest również zastosowanie immunoterapii. Postępowanie w II linii leczenia chorych zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. W tej grupie można rozważyć zastosowanie: inhibitorów EGFR u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii; ozymertynybu u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji; inhibitorów ALK w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu *ALK*; immunoterapii (niwolumab lub atezolizumab); radioterapii paliatywnej lub postępowania objawowego [I, A]. W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK/*ROS1*, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) [III, B]. U chorych na zaawansowanego NDRP z dolegliwościami w obrębie klatki piersiowej dobry efekt przynosi paliatywna RT, którą można stosować w różnych schematach (np. 20 Gy w 5 frakcjach w ciągu 5 dni, 30 Gy w 10 frakcjach w ciągu 12 dni lub 16 Gy w 2 frakcjach po 8 Gy w odstępie tygodniowym). Wskazaniem do paliatywnej RT są również objawowe przerzuty w OUN lub w kościach. W wybranych przypadkach objawów towarzyszących obturacji dróg oddechowych spowodowanej wewnątrzoskrzelowym wzrostem nowotworu wartościowym postępowaniem paliatywnym może być brachyterapia śródoskrzelowa, resekcja obliterującej masy przy użyciu lasera lub założenie protezy wewnątrzoskrzelowej (stent), którą można wykorzystać również w przypadku

ucisku oskrzela z zewnątrz. U chorych z nawracającym wysiękiem w jamie opłucnej dobry efekt paliatywny daje pleurodeza (zwłaszcza przy użyciu talku). W przypadku przerzutów do kości wskazane jest zastosowanie leczenia antyosteolitycznego (kwas zoledronowy, denosumab), a u chorych z nawracającym wysiękiem w jamie opłucnej – pleurodezy (Krzakowski 2022).

Leczenie chorych z pojedynczym przerzutem

W przypadku rozpoznania nowotworu pierwotnego oraz pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z intencją radykalną, po przeprowadzeniu szczegółowej oceny zasięgu choroby przy zastosowaniu badania PET-TK (Krzakowski 2022).

2.10.2 Leczenie celowane i immunoterapia

W leczeniu chorych na NDRP znalazło zastosowanie leczenie ukierunkowane molekularnie oraz immunoterapia tj. leczenie wykorzystujące jako swoisty cel zmiany molekularne w komórkach nowotworowych. W tabeli poniżej podsumowano terapie zarejestrowane na terenie USA oraz UE w podziale na cele molekularne.

Tabela 27. Aktualnie stosowane i/lub rekomendowane*, terapie celowane i immunoterapie w leczeniu zaawansowanego NDRP.

Substancja czynna	Cel/e molekularny/e	Rejestracja	
		EMA [^]	FDA [^]
alektynib	ALK	P	P
brygatynib	ALK	P	P
certynib	ALK, ROS1	P	P
lorlatynib	ALK, ROS1	P	P
kryzotynib	ALK, ROS1, METex14	P	P
wemurafenib	BRAF V600E		
dabrafenib	BRAF V600E		P
dabrafenib + trametynib	BRAF V600E / MEK	P	P
afatynib	EGFR	P	P
dakomitynib	EGFR	P	P
erlotynib	EGFR	P	P
gefitynib	EGFR	P	P
erlotynib + ramucyrumab	EGFR	P	P
ensartynib	EGFR		
erlotynib + bewacyzumab	EGFR		
ozymertynib	EGFR, EGFR T790M	P	P
amiwantamab	EGFRex20 ins		P
trastuzumab derukstekan	ERBB2		
trastuzumab emtanzyna	ERBB2		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Substancja czynna	Cel/e molekularny/e	Rejestracja	
		EMA [^]	FDA [^]
sotorasib	KRAS G12C	P	P
tepotynib	METex14	P	P
kapmatynib	METex14, wysoki poz. ampl.	P	P
larotrektytib	NTRK1/2/3	P	P
niwolumab	PD-1	P	P
pembrolizumab	PD-1	P	P
cemiplimab	PD-1	P	P
atezolizumab	PD-L1	P	P
cemiplimab-rwlc	PD-L1	P	P
niwolumab + ipilimumab	PD-L1 / CTLA-4	P	P
selperkatynib	RET	P	P
pralsetynib	RET	P	P
kabozantynib	RET		
repretrektytib	ROS1		
entrektytib	ROS1, NTRK1/2/3	P	P

* wykaz substancji czynnych w oparciu o wytyczne NCCN 3.2022;

[^] stan na dzień 06.07.2022 r.; obejmuje również leki z pozytywną opinią CHMP.

U chorych z rearanżacją genu *ALK* w komórkach nowotworowych stosowane są inhibitory kinazy *ALK* (*ALK* TKI; z ang. *tyrosine kinase inhibitor*). Wśród nich wyróżnia się trzy generacje preparatów. Do I generacji należy kryzotynib, a do II generacji inhibitorów *ALK* należą alektytib, brygatynib oraz certytib (*NCCN 3.2022, Yun 2022*). Nowym lekiem należącym do grupy inhibitorów kinazy *ALK* jest lorlatynib, który jest cząsteczką III generacji (*Solomon 2018, Yun 2022*). W poniższej tabeli podsumowano zakres wskazań rejestracyjnych dla wymienionych terapii.

Tabela 28. Zakres wskazań rejestracyjnych inhibitorów kinazy *ALK* stosowanych w leczeniu NDRP.

Produkt leczniczy	Zakres wskazania rejestracyjnego
Inhibitory kinaz białkowych anty-<i>ALK</i>/anty-<i>ROS1</i>	
Lorviqua (lorlatynib)	<p>Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i>, wcześniej nieleczonych inhibitorem <i>ALK</i>.</p> <p>Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i>, u których doszło do progresji choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po leczeniu alektytibem lub certytibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej <i>ALK</i>; lub • po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej <i>ALK</i>.
Xalkori (kryzotynib)	<p>XALKORI w monoterapii jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z <i>ALK</i>-dodatnim zaawansowanym NDRP, • leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym <i>ALK</i>-dodatnim zaawansowanym NDRP, • leczeniu dorosłych pacjentów z <i>ROS1</i>-dodatnim zaawansowanym NDRP.
Alecensa (alektytib)	Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym <i>ALK</i> -dodatnim NDRP.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Produkt leczniczy	Zakres wskazania rejestracyjnego
	Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, wcześniej leczonych kryzotynibem.
Zykadia (certynib)	Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP. Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim, zaawansowanym NDRP, wcześniej leczonych kryzotynibem.
Alunbrig (brygatynib)	Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (zaawansowanym NDRP, nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK). Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, leczonych wcześniej kryzotynibem.

2.10.2.1 Badania konieczne do rozpoczęcia leczenia celowanego i immunoterapii

Wykonanie badań molekularnych oraz badań immunochemicznych i ich wynik jest szczególnie istotny w procesie wyboru właściwej ścieżki leczenia.

Zgodnie zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) w pierwszej kolejności wykonywana jest ocena obecności istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu *EGFR* (aktywujących i odpowiadających za oporność), która jest niezbędna do zakwalifikowania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP. Ocenę genu *EGFR* w zakresie eksonów 18.–21. należy przeprowadzać z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości (najlepiej za pomocą testu certyfikowanego do diagnostyki klinicznej). Test musi wykrywać mutacje w genie *EGFR*, które występują z częstością przynajmniej 1% spośród znanych zaburzeń wymienionego genu. W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności mutacji T790M w genie *EGFR* (mutacja oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR) (Krzakowski 2022).

Zgodnie z wytycznymi PTOK u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonego NDRP bez obecności mutacji aktywujących w genie *EGFR* należy przeprowadzić ocenę stanu genów *ALK* i *ROS1* w celu wykrycia rearanżacji (Krzakowski 2022). Obecność rearanżacji genu *ALK* można stwierdzić bezpośrednio metodami fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, z ang. *fluorescence in situ hybridization*) i sekwencjonowania następnej generacji (NGS, z ang. *next-generation sequencing*) lub pośrednio z wy-

korzystaniem badania ekspresji błonowego białka fuzyjnego ALK metodą IHC (Krzakowski 2022). W niektórych przypadkach wykorzystywana jest reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (*real-time PCR*), jednak metoda ta nie zapewnia wykrycia nowych fuzji genu *ALK* (NCCN 3.2022).

W ocenie rearanżacji genu *ROS1* zalecana jest metoda FISH lub NGS z możliwością wstępnej selekcji za pomocą ekspresji białka fuzyjnego *ROS1* metodą IHC. Obecność rearanżacji obu genów lub odpowiednich białek fuzyjnych jest wskazaniem do stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK* lub *ROS1* (Krzakowski 2022).

W kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka płuca do immunoterapii za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych należy określić ekspresję białka PD-L1 (Krzakowski 2022), gdyż aktualne wytyczne praktyki klinicznej różnicują sposób postępowania w zależności od stopnia ekspresji tego białka.

W wytycznych PTOK zaznaczono, że w przypadku wprowadzania nowych leków ukierunkowanych na cele molekularne oraz objęcia ich refundacją konieczne będzie rozszerzenie panelu badanych markerów predykcyjnych w NDRP o wykrywanie zaburzeń genów *BRAF*, *MET*, *RET*, *NTRK*, *HER2* i *KRAS* (Krzakowski 2022).

2.10.3 Leczenie finansowane ze środków publicznych

Leczenie celowane finansowane w ramach programu lekowego

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia chorym na niedrobnokomórkowego raka płuca dedykowany jest program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 22/08/2022).

W ramach programu tego finansowanych jest szereg substancji czynnych z różnych grup:

- inhibitory *ALK/ROS1* – alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib, lorlatynib;
- inhibitory *EGFR* – afatynib, dakomitynib, ozymertynib;
- inhibitory *PD-1/PD-L1* – atezolizumab, durwalumab, pembrolizumab, niwolumab;
- inhibitory angiogenezy – nintedanib.

Leki te są finansowane w różnych liniach leczenia NDRP oraz w ramach leczenia konsolidującego, u których spełniających określone zapisami programu kryteria dotyczące charakterystyk histologiczno-cytochemicznych guza oraz po wykryciu/stwierdzeniu braku aberracji genetycznych i/lub cech cytochemicznych. Poziom finansowania poszczególnych leków uwzględnionych w tym programie przedstawiono w załączniku 10.7. W poniższej tabeli zebrano terapie finansowane w ramach poszczególnych linii leczenia, a pogrubioną czcionką zaznaczono leki objęte refundacją w populacji NDRP ALK+.

Tabela 29. Leki finansowane w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 22/08/2022).

Grupa leków	Substancja czynna	I linia leczenia	II/III linia leczenia	leczenie konsolidujące
inhibitory EGFR	afatynib	wykryta mutacja w genie <i>EGFR</i>		
	dakomitynib	wykryta mutacja w genie <i>EGFR</i>		
	ozymertynib	wykryta mutacja w genie <i>EGFR</i>	wykryta mutacja <i>T790M</i> w genie <i>EGFR</i>	
	alektynib	wykryta rearanżacja genu <i>ALK</i>	wykryta rearanżacja genu <i>ALK</i>	
	brygatynib	wykryta rearanżacja genu <i>ALK</i>	wykryta rearanżacja genu <i>ALK</i>	
	cerytynib	wykryta rearanżacja genu <i>ALK</i>	wykryta rearanżacja genu <i>ALK</i>	
inhibitory ALK/ROS1	kryzotynib	wykryta rearanżacja genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>	wykryta rearanżacja genów <i>ALK</i> lub <i>ROS1</i>	
	lorlatynib		wykryta rearanżacja genu <i>ALK</i>	
inhibitory PD-1/PD-L1	atezolizumab		wykluczone mutacje w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacje genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> ; niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1	
	durwalumab			+
	pembrolizumab	wykluczone mutacje w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacje genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> <ul style="list-style-type: none"> • z PD-L1 \geq 50% - w monoterapii; • z PD-L1 < 50%: <ul style="list-style-type: none"> ○ w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny; ○ w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną 		
	niwolumab		wykluczenie mutacji w genie <i>EGFR</i> oraz rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> ; niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1	
inhibitory angiogenezy	nintedanib		+ ^	

^ leczenie raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

W I linii leczenia raka niedrobnokomórkowego w stadium miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym, z wykrytą rearanżacją genu *ALK* finansowaniem w ramach wspomnianego programu lekowego objęte są alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib (refundowany dodatkowo dla chorych z rearanżacją genu *ROS1*).

Brygatynib, cerytynib i kryzotynib mogą otrzymać pacjenci z rozpoznaniem gruczolaka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkania gruczolaka, a alektynib dodatkowo chorzy na raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS. Wymagane jest miejscowe zaawansowanie nowotworu (III stopień, z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub jego uogólnienie (IV stopień). Ponadto wymagana jest nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu.

Dla wszystkich leków wymagane jest potwierdzenie obecności rearanżacji w genie *ALK* w badaniu IHC, FISH lub NGS z wykorzystaniem zwalidowanego testu.

Tabela poniżej przedstawia najważniejsze kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w obowiązującym programie lekowym odnoszące się do leczenia I linii pacjentów z NDRP *ALK+* (pełen zapis tego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.8).

Tabela 30. Podstawowe kryteria kwalifikacji w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” dotyczące leczenia I linii pacjentów NDRP *ALK+* (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 22/08/2022).

Substancja czynna	Charakterystyka histologiczna/cytologiczna		Obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i>	Stopień		Brak wcześniejszego leczenia systemowego	Nieobecność objawowych przerzutów w OUN	Nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększenia dawki GKS
	gruczolakorak ¹	rak wielkokomórkowy lub NOS		III ²	IV			
alektynib	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
brygatynib	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
cerytynib	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
kryzotynib	✓		✓ ³	✓	✓	✓	✓	✓

1 lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą tkania gruczolaka;

2 z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia;

3 lub *ROS1*.

Leczenie finansowane w ramach katalogu chemioterapii

W ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka płuca (ICD-10 C 34) finansowane są:

- EGFR TKI pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib (załącznik C.81 i C.80) w leczeniu NRDP w terapii pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu);
- karpoblatyna (załącznik C.6), cisplatyna (załącznik C.11), cyklofosfamid (załącznik C.13), docetaksel (załącznik C.19), doksorubicyna (załącznik C.20), epirubicyna (załącznik C.23), etopozyd (załącznik C.24), gemcytabina (załącznik C.28), ifosfamid (załącznik C.31), irynotekan (załącznik C.35), lanreotyd (załącznik C.37.a), metotreksat (załącznik C.41), mitomycyna (załącznik C.42), oktreotyd (załącznik C.45.a), paklitaksel (załącznik C.47), topotekan p.o. (załącznik C.57.1.) i inj. (załącznik C.57.2), winkrystyna (załącznik C.61), winorelbina (załącznik C.63);
- pemetreksed (załącznik C.49) we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkokomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych.

2.10.4 Wytyczne kliniczne

W poniższym rozdziale zaprezentowano wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia celowanego/systemowego chorych stosowanego w I linii u chorych na nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NRDP z obecnością rearanżacji genu *ALK*. W celu odnalezienia najbardziej aktualnych zaleceń uwzględniono dokumenty opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat tj. począwszy od roku 2017 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez następujące towarzystwa / organizacje:

- wytyczne krajowe:
 - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)– 2022;*

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

- wytyczne zagraniczne:
 - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* – 3.2022;
 - *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* – 2021;
 - *European Society of Medical Oncology (ESMO)* – 2020, 2021;
 - *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)* – 2021;
 - *Italian Association of Medical Oncology (AIOM)* – 2019;
 - *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)* – 2018.

Data ostatniego wyszukiwania: 25.08.2022 r.

2.10.4.1 Wytyczne kliniczne krajowe

2.10.4.1.1 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej opublikowanymi online w 2021 r. leczenie chorych na NDRP w stadium IV ma charakter paliatywny. Poniżej omówiono zalecenia dotyczące zasad rozpoczynania i prowadzenia leczenia ukierunkowanego molekularnie, immunoterapii immunochemioterapii (Krzakowski 2022).

U chorych z rearanżacją genu *ALK* rekomenduje się stosowanie w I linii leczenia **jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK [I, A]** (Krzakowski 2022).

Należy jednak zauważyć, że w wytycznych PTOK wymieniane są jedynie, jako zalecane, terapie refundowane już w Polsce w danym wskazaniu – w przypadku leczenia I linii w momencie ich tworzenia były to alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib.

2.10.4.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.10.4.2.1 National Comprehensive Cancer Network

Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* opublikowane w marcu 2022 r. (wersja 3.2022) wskazują, że punktem wyjściowym przy wyborze terapii u chorych na NDRP w IV stadium zaawansowania jest ocena obecności zmian molekularnych (mutacji genu EGFR, ALK, KRAS, ROS1, BRAF, NTRK1/2/3, mutacji skaczących METex14, RET) oraz zmian immunochemicznych (ekspresji PD-L1) [kategoria 1] (NCCN 3.2022).

U chorych z wykrytą rearanżacją genu *ALK* w ramach I linii zaleca się leczenie prowadzone w zależności od momentu wykrycia mutacji:

- jeśli była ona wykryta przed I linią leczenia systemowego – preferowane: alektynib [kategoria 1] lub brygatynib [kategoria 1] lub **lorlatynib** [kategoria 1]; opcje alternatywne: cerytynib [kategoria 1]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: kryzotynib [kategoria 1];
- jeśli była ona wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego – kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwanie, następnie alektynib [preferowane] lub brygatynib [preferowane] lub **lorlatynib** [preferowane] lub cerytynib [preferowane] lub kryzotynib [kategoria 2A] (*NCCN 3.2022*).

2.10.4.2.2 American Society of Clinical Oncology

Wytyczne przygotowane przez *American Society of Clinical Oncology* opublikowane w 2021 roku odnosiły się do leczenia celowanego NDRP w stadium IV, u chorych z mutacjami kierującymi (z ang. *driver mutations*) tj. mutacjami genów EGFR, ALK, BRAFV600e, „mutacją skaczącą” (z ang. *skipping mutation*) w eksonie 14 genu MET czy fuzji genu ROS-1, RET lub NTRK (*ASCO 2021*).

W ramach I linii leczenia pacjentów z wykrytą rearanżacją ALK zaleca się stosowanie alektynibu lub brygatynibu [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]. Jeżeli te terapie są niedostępne należy zastosować cerytynib lub kryzotynib [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna] (*ASCO 2021*).

Należy jednak podkreślić, że wspomniane wytyczne zostały opracowane przed datą rejestracji produktu leczniczego Lorbrena przez FDA w tej grupie chorych.

W grudniu 2021 r. opublikowano również wytyczne dotyczące postępowania u chorych na NDRP w stadium III, wyróżniając w nich rekomendacje dotyczące chorych na raka miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego. W dokumencie tym nie sformułowano zaleceń w odniesieniu do obecności mutacji kierujących, lecz rekomendacje ogólne (*ASCO 2021a*).

Zaleca się, aby chorym w dobrym stanie ogólnym oferować jednoczasową chemio- i radioterapię [jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna]. Rekomendowane są schematy dwulekowe CHT oparte na związkach platyny z preferowanymi skojarzeniami: cisplatyna + etopozyd, karboplatyna + paklitaksel, cisplatyna + pemetreksed (wyłącznie u chorych na raka płaskonabłonkowego) lub cisplatyna + winorel-

bina [jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna]. W przypadku przeciwwskazań do leczenia cisplatiną dopuszcza się możliwość zastosowania karboplatyny. Chorym, u których niemożliwe jest zastosowanie jednoczesowej chemio- i radioterapii zaleca się leczenie sekwencyjne zamiast wyłącznej radioterapii [jakość dowodu: wysoka, siła rekomendacji: silna] (ASCO 2021a).

2.10.4.2.3 European Society of Medical Oncology

W 2020 r. opublikowano aktualizację wytycznych *European Society of Medical Oncology* dotyczących terapii zaawansowanego/przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (ESMO 2020). Wytyczne odnoszą się do chorych z PS 0-2, chyba że wskazano inaczej.

W I linii leczenia pacjentów z rearanżacją genu *ALK* zaleca się ALK TKI w tym: kryzotynib [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4], cerytynib [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4], alektynib [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4] lub brygatynib [I, A]. U chorych ze zmianami w OUN zaleca się ALK TKI w tym alektynib [III, A], brygatynib [III, B] lub cerytynib [IV, B].

Należy jednak podkreślić, że wspomniane wytyczne zostały opracowane przed datą rejestracji produktu leczniczego Lorviqua przez EMA w tej grupie chorych.

2.10.4.2.4 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

W opracowanych w 2021 r. pod auspicjum *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.* wytycznych dotyczących terapii chorych na NDRP wskazano, że w I linii leczenia pacjentów z rearanżacją genu *ALK* obecnie zatwierdzone są cztery terapie: alektynib, brygatynib, cerytynib oraz kryzotynib. W wytycznych w odniesieniu do lorlatynibu wzmiankowano jedynie wyniki badania *CROWN* (DGHO 2021).

Należy jednak podkreślić, że wspomniane wytyczne zostały opracowane przed datą rejestracji produktu leczniczego Lorviqua przez EMA w tej grupie chorych.

2.10.4.2.5 Italian Association of Medical Oncology

W wytycznych *Italian Association of Medical Oncology* na rok 2019 r. w grupie pacjentów z rearanżacją genu *ALK* wskazano, że opcją z wyboru jest alektynib zamiast kryzotynibu [jakość dowodów wg GRADE umiarkowana; silna rekomendacja za stosowaniem]. Z kolei stosowanie kryzotynibu lub cerytynibu jest

opcją z wyboru zamiast CHT [jakość dowodów wg GRADE bardzo umiarkowana; silna rekomendacja za stosowaniem] (*AJOM 2019*).

Należy jednak podkreślić, że wspomniane wytyczne zostały opracowane przed datą rejestracji produktu leczniczego Lorviqua przez EMA w tej grupie chorych.

2.10.4.2.6 Spanish Society of Medical Oncology

Opracowane w 2018 r. wytyczne *Spanish Society of Medical Oncology* dotyczące leczenia chorych na NDRP. Eksperti tej organizacji zalecają, aby u pacjentów z rearanżacją genu *ALK* stosować alektynib [I, A] lub brygatynib [I, B] lub cerytynib [I, A] lub kryzotynib [I, A] (*SEOM 2018*).

Należy jednak podkreślić, że wspomniane wytyczne zostały opracowane przed datą rejestracji produktu leczniczego Lorviqua przez EMA w tej grupie chorych.

2.10.4.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W odniesieniu do I linii leczenia chorych na NDRP odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na konieczność indywidualizacji postępowania, dla której punktem wyjściowym jest diagnostyka cytochemiczna (poziom ekspresji PD-L1) i molekularna/genetyczna (mutacje *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF V600E*, *NTRK1/2/3*, *MET* w eksonie 14, *RET*).

W leczeniu I linii pacjentów z rearanżacją genu *ALK* we wszystkich wytycznych, w tym polskich, wskazano, że właściwe postępowanie stanowi leczenie z zastosowaniem jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK*.

Należy jednak mieć na uwadze, że większość odnalezionych dokumentów została opracowana przed datami rejestracji lorlatynibu do stosowania w tej linii leczenia chorych na NDRP *ALK+*, tj. odpowiednio przed 3 marca 2021 r. na terenie USA oraz przed 28 stycznia 2022 r. na terenie UE. Z uwagi na powyższe, wyłącznie najnowszy dokument amerykańskiego NCCN wskazuje na zasadność leczenia lorlatynibem w tej populacji pacjentów – jest on w nich wymieniany jako lek preferowany, na równi z alektynibem i brygatynibem (jeśli mutacja została wykryta przez I linię leczenia systemowego) oraz alektynibem, brygatynibem i cerytynibem (jeśli mutacja została wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego).

W pozostałych odnalezionych dokumentach wskazuje się na zastosowanie innych, wcześniej dopuszczonych do stosowania w tej linii leczenia, inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK*: alektynibu, brygatynibu, cerytynibu i kryzotynibu.

Terapie rekomendowane w I linii leczenia chorych na NDRP, u których stwierdza się rearanżację genu *ALK* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Terapie rekomendowane w I linii leczenia chorych na NDRP, u których stwierdza się rearanżację genu *ALK*.

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie
wytyczne krajowe, Polska	Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2022 (Krzakowski 2022)	<ul style="list-style-type: none"> rekomenduje się stosowanie jednego z <i>ALK</i> TKI u chorych z rearanżacją genu <i>ALK</i> [I, A];
wytyczne krajowe, USA	<i>National Comprehensive Cancer Network</i> ,	Zaleca się leczenie prowadzone w zależności od momentu wykrycia mutacji: <ul style="list-style-type: none"> jeśli wykryta przez I linię leczenia systemowego –preferowane: alektynib [kategoria 1] lub brygatynib [kategoria 1] lub lorlatynib [kategoria 1]; opcje alternatywne: cerytynib [kategoria 1]; przydatne w szczególnych sytuacjach klinicznych: kryzotynib [kategoria 1];

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Kraj/region	Towarzystwo, rok	Rekomendowane terapie
	2022 (NCCN 3.2022)	<ul style="list-style-type: none"> jeśli wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego – kontynuacja dotychczasowego leczenia, w tym leczenia podtrzymującego lub jego przerwanie, następnie alektynib [preferowane] lub brygatynib [preferowane] lub lorlatynib [preferowane] lub cerytynib [preferowane] lub kryzotynib [kategoria 2A]
wytyczne krajowe, USA	American Society of Clinical Oncology, 2020/2021 (ASCO 2021, ASCO 2021a)	<ul style="list-style-type: none"> zaleca się stosowanie ALK TKI: alektynibu lub brygatynibu (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna); jeżeli te terapie są niedostępne należy zastosować inny ALK TKI: cerytynib lub kryzotynib (jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna);
wytyczne międzynarodowe, Europa	European Society of Medical Oncology, 2020 (ESMO 2020)	<ul style="list-style-type: none"> Rekomenduje się zastosowanie ALK TKI w tym kryzotynib [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4], cerytynib [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4], alektynib [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4] lub brygatynib [I, A]; U chorych ze zmianami w OUN zaleca się ALK TKI w tym alektynib [III, A], brygatynib [III, B] lub cerytynib [IV, B];
wytyczne krajowe, Niemcy	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2021 (DGHO 2021)	Rekomenduje się zastosowanie jednego z ALK TKI : alektynibu, brygatynibu, cerytynibu oraz kryzotynibu;
wytyczne krajowe, Włochy	Italian Association of Medical Oncology, 2019 (AIOM 2019)	<p>Rekomenduje się zastosowanie jednego z ALK TKI:</p> <ul style="list-style-type: none"> opcją z wyboru jest alektynib zamiast kryzotynibu [jakość dowodów wg GRADE umiarkowana; silna rekomendacja za stosowaniem]; stosowanie kryzotynibu lub cerytynibu jest opcją z wyboru zamiast CHT [jakość dowodów wg GRADE bardzo umiarkowana; silna rekomendacja za stosowaniem];
wytyczne krajowe, Hiszpania	Spanish Society of Medical Oncology, 2018 (SEOM 2018)	<ul style="list-style-type: none"> rekomenduje się zastosowanie jednego z ALK TKI: alektynibu [I, A] lub brygatynibu [I, B] lub cerytynibu [I, A] lub kryzotynibu [I, A].

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy *ALK*, wcześniej nieleczonych inhibitorem *ALK* – wskazanie do którego odnoszą się przedłożone analizy;
- w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby:
 - po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* lub
 - po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej *ALK* (*ChPL Lorviqua 2022*).

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

- z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego (NOS);
- z obecnością rearanżacji w genie *ALK* na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (z ang. *fluorescence in situ hybridization* - FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. *new-generation sequencing* - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;
- wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu;
- z obecnością zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecnością policzalnych zmian niemierzalnych;
- z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecnością istotnych klinicznie objawów

neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;

- o sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Szczegółowo program lekowy opisano w rozdziale 10.9 w załączniku.

4 Liczebność populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 32. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej na 2022 rok.

Kryterium	2022 r.
Liczba nowych zachorowań na raka płuca (KRN)	22 470
<i>Udział chorych z NDRP</i>	85,2%
Liczba nowych zachorowań na NDRP	19 151
<i>Udział pacjentów z npNDRP</i>	60,0%
Liczba pacjentów z npNDRP	11 490
<i>Udział pacjentów w stadium zaawansowania IIIb/IV</i>	70%
Liczba pacjentów w stadium zaawansowania IIIb/IV	8 043
<i>Udział pacjentów testowanych na obecność mutacji ALK</i>	100%
Liczba pacjentów testowana na obecność mutacji ALK	8 043
<i>Udział pacjentów z obecnością rearanżacji w genie ALK</i>	3,86%
Liczba pacjentów z obecnością rearanżacji w genie ALK	311
<i>Udział pacjentów z ECOG 0-2</i>	91,30%
Liczba pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-2	284
Liczebność populacji docelowej	284

Łączna liczebność populacji docelowej w rozważanym wskazaniu oszacowana na 2022 rok wynosi 284 chorych.

5 Opis ocenianej interwencji – Lorviqua (lorlatynib)

Lorlatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK III generacji. Pierwotnie lorlatynib został zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby – w 2018 r. pod nazwą handlową Lorbreña na terenie Stanów Zjednoczonych, a w 2019 r. na terenie Unii Europejskiej pod nazwą handlową Lorviqua.

16 grudnia 2021 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) przy EMA wydał pozytywną opinię dotyczącą rozszerzenia wskazania rejestracyjnego dla leku Lorviqua o leczenie I linii. Następnie w dniu 28 stycznia 2022 r., decyzją Komisji Europejskiej produkt leczniczy Lorviqua został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK*, wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK (*ChPL Lorviqua 2022, KE Lorviqua 2022*).

Wcześniej, 3 marca 2021 r., rozszerzenia wskazania rejestracyjnego dla lorlatynibu dokonało FDA. Od tej pory lek ten może być stosowany w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego przerzutowego NDRP.

Tabela 33. Status rejestracyjny ocenianej interwencji w EMA i FDA.

Organ rejestracyjny	Data rejestracji	Wskazanie
EMA	– 28.02.2019 r. – pozytywna decyzja CHMP (<i>CHMP Lorviqua 2019</i>) – 06.05.2019 r. – decyzja Komisji Europejskiej (<i>KE Lorviqua 2019</i>)	w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> , u których doszło do progresji choroby: <ul style="list-style-type: none"> • po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK; lub • po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK
	– 16.12.2021 r. – pozytywna decyzja CHMP (<i>CHMP Lorviqua 2021</i>) – 28.01.2022 r. – decyzja Komisji Europejskiej (<i>KE Lorviqua 2022</i>)	w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> , wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK
FDA [^]	– 02.11.2018 r. (<i>FDA Lorbreña 2018</i>)	w leczeniu chorych na ALK-dodatniego NDRP z progresją po leczeniu kryzotynibem i przynajmniej jednym inhibitorem ALK w leczeniu choroby przerzutowej lub z progresją po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako I linii leczenia inhibitorami ALK choroby przerzutowej
	– 03.03.2021 r. (<i>FDA Lorbreña 2021</i>)	w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego przerzutowego NDRP

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *Food and Drug Administration*; KE – Komisja Europejska;

[^] pod nazwą handlową Lorbreña.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 7 kwietnia 2022 r. (*ChPL Lorviqua 2022*).

Tabela 34. Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib).

Opis ocenianej interwencji- Lorviqua (lorlatynib)		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/19/1355/002 EU/1/19/1355/003
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	6 maja 2019 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	7 kwietnia 2022 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
	Kod ATC	L01XE44
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> Lorviqua 25 mg tabletki powlekane- każda tabletki powlekana zawiera 25 mg lorlatynibu. Lorviqua 100 mg tabletki powlekane- każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lorlatynibu 	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne
Właściwości farmakodynamiczne
Mechanizm działania

Lorlatynib jest selektywnym, kompetencyjnym względem ATP inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK i inhibitorem kinazy tyrozynowej onkogenu ROS1 (c-ros onkogenu 1).

W badaniach nieklinicznych lorlatynib wykazywał inhibicję aktywności katalitycznej produktu niezmienionego molekularnie genu *ALK* i klinicznie istotnych kinaz będących produktami zmienionego molekularnie genu *ALK* w testach wykorzystujących rekombinowane enzymy i hodowle komórkowe. Lorlatynib wykazywał znaczną aktywność przeciwnowotworową u myszy po ksenogenicznych transformacjach guzów nowotworowych wykazujących ekspresję fuzji EML4 (ang. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) z ALK w wariacie 1 (v1), w tym mutacje ALK: L1196M, G1269A, G1202R i I1171T. Dwie z tych mutacji w genie ALK, G1202R i I1171T, powodują oporność na alektynib, brygatynib, cerytynib i kryzotynib. Lorlatynib wykazywał również zdolność przenikania przez barierę krew–mózg. Lorlatynib wykazywał aktywność u myszy z ortotopowymi wszczepami nowotworowymi w mózgu z EML4-ALK lub EML4-ALK^{L1196M}.

Właściwości farmakokinetyczne
Wchłanianie

Maksymalne stężenia lorlatynibu w osoczu są szybko osiągnane. Mediana T_{max} wyniosła 1,2 godziny po podaniu pojedynczej dawki 100 mg i 2,0 godziny po podawaniu wielokrotnym dawki 100 mg raz na dobę. Po doustnym podaniu tabletek lorlatynibu średnia bezwzględna dostępność biologiczna wyniosła 80,8% (90% CI: 75,7; 86,2) w porównaniu z podaniem dożylnym. Podawanie lorlatynibu z bogatotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłkiem powodowało zwiększenie ekspozycji o 5% w porównaniu z ekspozycją po podaniu tego produktu na czczo. Lorlatynib można podawać z posiłkiem lub bez niego. W dawce 100 mg raz na dobę średnia geometryczna (% współczynnik zmienności [CV]) maksymalnego stężenia w osoczu u pacjentów z nowotworem wyniosła 577 (42) ng/ml, a wartość AUC wyniosła 5650 (39) ng·h/ml. Średnia geometryczna (% CV) klirensu po podaniu doustnym wyniosła 17,7 (39) l/h.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* lorlatynib wiąże się z białkami ludzkiego osocza w 66%; w umiarkowanym stopniu wiąże się z albuminą lub α_1 -kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ lorlatynib jest metabolizowany w wątrobie, jego stężenie w osoczu może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Do przeprowadzonych badań klinicznych nie włączano pacjentów z $AspAT$ lub $AlAT > 2,5 \times GGN$ lub jeśli te parametry były zwiększone z powodu choroby nowotworowej $> 5,0 \times GGN$ oraz pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej $> 1,5 \times GGN$. Analizy farmakokinetyczne populacji wykazały, że ekspozycja na lorlatynib u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby ($n = 50$) nie uległa istotnej klinicznie zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania tego produktu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Z moczem w postaci niezmienionej wydalane jest mniej niż 1% podanej dawki lorlatynibu. Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały, że ekspozycja na lorlatynib u pacjentów z łagodnymi ($n = 103$) lub umiarkowanymi ($n = 41$) zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} > 30$ ml/min) nie uległa istotnej klinicznie zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Informacje na temat stosowania lorlatynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} < 30$ ml/min) są ograniczone ($n = 1$).

Wiek, płeć, rasa, masa ciała i fenotyp

Populacyjne analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaawansowanym NDRP i u zdrowych ochotników wskazują, że w przypadku enzymów CYP3A5 i CYP2C19 wiek, płeć, rasa, masa ciała i fenotypy nie mają wpływu istotnego klinicznie.

Elektrofizjologia serca

W badaniu A u 2 pacjentów (0,7%) stwierdzono bezwzględne wartości odstępu QTc skorygowane według wzoru Fridericii (QTcF) > 500 ms, a u 5 pacjentów (1,8%) zmianę odstępu QTcF w stosunku do wartości wyjściowej > 60 ms. Ponadto wpływ pojedynczej doustnej dawki lorlatynibu (50 mg, 75 mg i 100 mg) w monoterapii oraz w skojarzeniu z itrakonazolem w dawce 200 mg raz na dobę oceniano w badaniu w grupach skrzyżowanych naprzemiennie (*cross-over*) z udziałem 16 zdrowych ochotników. W badaniu tym nie stwierdzono wzrostu średnich długości odstępu QTc przy średnich obserwowanych stężeniach lorlatynibu. W badaniu A u 295 pacjentów otrzymujących lorlatynib w zalecanej dawce 100 mg raz na dobę i poddawanych badaniu EKG lorlatynib był badany w populacji pacjentów, z której wyłączono osoby z odstępem QTc > 470 ms. W badanej populacji maksymalna średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej dla odstępu PR wyniosła 16,4 ms (górną granicą 90% przedziału ufności w teście dwustronnym była równa 19,4 ms). U 7 spośród tych pacjentów wyjściowa wartość odstępu PR > 200 ms. Wśród 284 pacjentów z odstępem PR < 200 ms u 14% stwierdzono wydłużenie odstępu PR ≥ 200 ms po rozpoczęciu leczenia lorlatynibem. Wydłużenie

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis ocenianej interwencji- Lorviqua (lorlatynib)	
Wskazanie	<p>odstępu PR było zależne od stężenia. U 1% pacjentów wystąpił blok przedsionkowo-komorowy. U pacjentów, u których wystąpi wydłużenie odstępu PR może być konieczna modyfikacja dawki.</p> <p>Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>), wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK.</p> <p>Produkt leczniczy Lorviqua w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK, ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>), u których doszło do progresji choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po leczeniu alektynibem lub cerytynibem jako pierwszej terapii inhibitorem kinazytyrozynowej ALK (TKI, ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>); lub • po leczeniu kryzotynibem oraz przynajmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Leczenie lorlatynibem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Rozpoznanie NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK jest koniecznym warunkiem podczas doboru pacjentów do leczenia lorlatynibem, ponieważ wyłącznie u tych pacjentów wykazano korzyści z leczenia. Ocena pod kątem występowania NDRP z obecnością rearanżacji genu ALK powinna być przeprowadzana przez laboratoria, które wykazały się biegłością w stosowaniu określonej technologii. Nieprawidłowe wykonanie testu może prowadzić do niezetelnych wyników.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka to 100 mg lorlatynibu przyjmowanego doustnie raz na dobę.</p> <p><i>Czas trwania leczenia</i></p> <p>Leczenie lorlatynibem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub objawów nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><i>Opóźnione lub pominięte dawki</i></p> <p>W przypadku pominięcia dawki Lorviqua dawkę pominiętą należy przyjąć jak najszybciej, chyba że do kolejnej dawki pozostały mniej niż 4 godziny. Wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować 2 dawek jednocześnie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><i>Modyfikacje dawki</i></p> <p>Może zaistnieć konieczność przerwania przyjmowania lorlatynibu lub zmniejszenia jego dawki u danego pacjenta ze względów bezpieczeństwa lub z powodu nietolerancji. Schemat stopniowego zmniejszania dawki lorlatynibu przedstawiono poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsze zmniejszenie dawki: 75 mg doustnie raz na dobę • drugie zmniejszenie dawki: 50 mg doustnie raz na dobę.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis ocenianej interwencji- Lorviqua (lorlatynib)

Jeśli pacjent nie będzie tolerować dawki 50 mg doustnie raz na dobę, należy zakończyć leczenie lorlatynibem.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki z powodu wystąpieniu objawów toksyczności oraz u pacjentów, u których wystąpił blok przedsionkowo-komorowy, podano w tabeli poniżej.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki lorlatynibu z powodu działań niepożądanych:

Działanie niepożądane ^a	Dawkowanie lorlatynibu
Hipercholesterolemia lub hipertriglicerydemia	
Łagodna hipercholesterolemia (stężenie cholesterolu od GGN do 300 mg/dl lub od GGN do 7,75 mmol/l) LUB Umiarkowana hipercholesterolemia (stężenie cholesterolu od 301 do 400 mg/dl lub od 7,76 do 10,34 mmol/l) LUB Łagodna hipertriglicerydemia (stężenie triglicerydów od 150 do 300 mg/dl lub od 1,71 do 3,42 mmol/l) LUB Umiarkowana hipertriglicerydemia (stężenie triglicerydów od 301 do 500 mg/dl lub od 3,43 do 5,7 mmol/l)	Należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące lub zmodyfikować leczenie już stosowane ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych; kontynuować stosowanie lorlatynibu w tej samej dawce.
Ciężka hipercholesterolemia (stężenie cholesterolu od 401 do 500 mg/dl lub od 10,35 do 12,92 mmol/l) LUB Ciężka hipertriglicerydemia (stężenie triglicerydów od 501 do 1000 mg/dl lub od 5,71 do 11,4 mmol/l)	Należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące ^b ; jeżeli pacjent już przyjmuje leki hipolipemizujące, należy zwiększyć ich dawkę ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych lub należy zmienić na nowe leki hipolipemizujące ^b . Kontynuować stosowanie lorlatynibu, bez przerw w leczeniu, w tej samej dawce.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis ocenianej interwencji- Lorviqua (lorlatynib)	
Hipercholesterolemia zagrażająca życiu (stężenie cholesterolu powyżej 500 mg/dl lub powyżej 12,92 mmol/l) LUB Hipertriglicydemia zagrażająca życiu (stężenie triglicerydów powyżej 1000 mg/dl lub powyżej 11,4 mmol/l)	Należy rozpocząć leczenie hipolipemizujące ^b lub zwiększyć dawkę już przyjmowanych leków hipolipemizujących ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych lub należy zmienić na nowe leki hipolipemizujące ^b . Wstrzymać stosowanie lorlatynibu do czasu zmniejszenia nasilenia hipercholesterolemii i (lub) hipertriglicydemii do stopnia umiarkowanego lub łagodnego. Wznowić stosowanie lorlatynibu w tej samej dawce, jednocześnie maksymalnie zwiększając dawkę leków hipolipemizujących ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych. W przypadku ponownego wystąpienia ciężkiej hipercholesterolemii i (lub) hipertriglicydemii, pomimo stosowania maksymalnej dawki leków hipolipemizujących ^b zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych odpowiednich produktów leczniczych, należy zmniejszyć dawkę lorlatynibu o 1 poziom.
Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (zaburzenia funkcji poznawczych, nastroju lub mowy)	
Stopień 2: umiarkowany LUB Stopień 3: ciężki	Wstrzymać leczenie aż do zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia mniejszego lub równego 1. Następnie wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.
Stopień 4: stan zagrożenia życia i (lub) wymagana pilna interwencja	Zakończyć leczenie lorlatynibem.
Zwiększenie aktywności lipazy i (lub) amylazy	
Stopień 3: ciężki LUB Stopień 4: stan zagrożenia życia i (lub) wymagana pilna interwencja	Wstrzymać leczenie lorlatynibem do czasu powrotu aktywności lipazy lub amylazy do wartości wyjściowych. Następnie wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.
Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) i (lub) zapalenie płuc	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis ocenianej interwencji- Lorviqua (lorlatynib)	
Stopień 1: łagodny LUB Stopień 2: umiarkowany	Wstrzymać leczenie lorlatynibem do momentu powrotu objawów do stanu wyjściowego i rozważyć zastosowanie kortykosteroidów. Wznówić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom. Zakończyć leczenie lorlatynibem w razie ponownego wystąpieniaILD i (lub) zapalenia płuc albo jeśli stan zdrowia pacjenta nie poprawi się w ciągu 6 tygodni od wstrzymania stosowania lorlatynibu i włączenia steroidu.
Stopień 3: ciężki LUB Stopień 4: stan zagrożenia życia i (lub) wymagana pilna interwencja	Zakończyć leczenie lorlatynibem.
Wydłużenie odstępu PR i (lub) blok przedsionkowo-komorowy	
Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia: bezobjawowy	Kontynuować stosowanie lorlatynibu, bez przerw, w tej samej dawce. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Ściśle monitorować pracę serca pacjenta za pomocą EKG i obserwować go pod kątem objawów potencjalnie związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym.
Blok przedsionkowo-komorowy I stopnia: objawowy	Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Ściśle monitorować pracę serca pacjenta za pomocą EKG i obserwować go pod kątem objawów potencjalnie związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym. Po ustąpieniu objawów wznówić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.
Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia bezobjawowy	Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Ściśle monitorować pracę serca pacjenta za pomocą EKG i obserwować go pod kątem objawów potencjalnie związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym. Jeśli kolejne badanie EKG nie wykaże bloku przedsionkowo-komorowego II stopnia, wznówić stosowanie lorlatynibu w dawce zmniejszonej o 1 poziom.
Blok przedsionkowo-komorowy II stopnia objawowy	Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Skierować na obserwację kardiologiczną. Jeśli objawowy blok przedsionkowo-komorowy będzie się

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis ocenianej interwencji- Lorviqua (lorlatynib)	
	utrzymywał, rozważyć wszczepienie rozrusznika serca. Jeśli objawy i blok przedsionkowo-komorowy II stopnia ustąpią lub jeśli powróci bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, należy wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.
Całkowity blok przedsionkowo-komorowy	<p>Wstrzymać leczenie lorlatynibem. Rozważyć wpływ innych stosowanych produktów leczniczych i wyrównać ewentualne zaburzenia równowagi elektrolitowej, które mogą wydłużać odstęp PR. Skierować na obserwację kardiologiczną. Przy ciężkich objawach związanych z blokiem przedsionkowo-komorowym może być wskazane wszczepienie rozrusznika serca. Jeśli blok przedsionkowo-komorowy nie ustąpi, rozważyć wszczepienie rozrusznika na stałe.</p> <p>Po wszczepieniu rozrusznika serca należy wznowić leczenie lorlatynibem w pełnej dawce. Jeśli rozrusznik nie zostanie wszczepiony, należy wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom tylko po ustąpieniu objawów oraz jeśli odstęp PR będzie krótszy niż 200 ms.</p>
Nadciśnienie tętnicze	
Stopień 3 (wartość SBP większa lub równa 160 mmHg lub wartość DBP większa lub równa 100 mmHg; wskazana interwencja medyczna; wskazane stosowanie więcej niż jednego leku hipotensyjnego lub bardziej intensywnej terapii niż wcześniej)	<p>Wstrzymać leczenie lorlatynibem do czasu obniżenia nadciśnienia tętniczego do co najmniej 1. stopnia (wartość SBP poniżej 140 mmHg i wartość DBP poniżej 90 mmHg), a następnie wznowić leczenie lorlatynibem w tej samej dawce.</p> <p>Jeśli ponownie wystąpi nadciśnienie tętnicze 3. stopnia, należy wstrzymać stosowanie lorlatynibu do czasu obniżenia nadciśnienia do 1. stopnia lub mniejszego, po czym wznowić leczenie zmniejszoną dawką.</p> <p>Jeśli nie można uzyskać odpowiedniej kontroli nadciśnienia tętniczego przy optymalnym postępowaniu medycznym, leczenie lorlatynibem należy zakończyć.</p>
Stopień 4 (następstwa zagrażające życiu, wskazane przeprowadzenie pilnej interwencji medycznej)	<p>Wstrzymać leczenie lorlatynibem do czasu obniżenia nadciśnienia tętniczego do stopnia 1. lub mniejszego, po czym wznowić leczenie zmniejszoną dawką lub zakończyć stosowanie lorlatynibu.</p> <p>Jeśli ponownie wystąpi nadciśnienie tętnicze 4. stopnia, leczenie lorlatynibem należy zakończyć.</p>
Hiperglikemia	
Stopień 3	Wstrzymać leczenie lorlatynibem do czasu uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, a następnie wznowić leczenie lorlatynibem w mniejszej dawce.
LUB	Jeśli nie można osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii przy optymalnym postępowaniu medycznym, leczenie lorlatynibem należy zakończyć.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis ocenianej interwencji- Lorviqua (lorlatynib)

Stopień 4 (utrzymująca się hiperglikemia, powyżej 250 mg/dl pomimo optymalnego leczenia antyhiperglikemicznego)

Inne działania niepożądane

Stopień 1: łagodny

LUB

Stopień 2: umiarkowany

Rozważyć niemodyfikowanie dawki lub zmniejszyć ją o 1 poziom, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Stopień 3 lub większy: ciężki

Wstrzymać leczenie lorlatynibem, aż objawy wrócą do stopnia co najwyżej 2 lub wyjściowego. Następnie wznowić leczenie lorlatynibem w dawce zmniejszonej o 1 poziom.

a- kategorie stopni nasilenia oparte są na klasyfikacji CTCAE opracowanej przez NC; b- leczenie hipolipemizujące może obejmować: inhibitor reduktazy HMG CoA, kwas nikotynowy, pochodne kwasu fibrynowego lub estry etylowe kwasów tłuszczowych omega-3.

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis ocenianej interwencji- Lorviqua (lorlatynib)	
Przeciwwskazania	<p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest dostępnych informacji dotyczących stosowania lorlatynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania lorlatynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lorlatynibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt Lorviqua jest przeznaczony do stosowania doustnego.</p> <p>Pacjentom należy zalecić przyjmowanie dawki lorlatynibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać w całości (nie należy ich rozgryzać, kruszyć ani dzielić przed połknięciem). Tabletek nie należy przyjmować, jeśli są uszkodzone, popękane lub w inny sposób naruszone.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na lorlatynib lub na którąkolwiek substancję. • Jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A4/5
	<p>Hiperlipidemia</p> <p>Stosowanie lorlatynibu wiąże się ze zwiększeniem stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy. Mediana czasu do wystąpienia ciężkiego zwiększenia stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy wynosi odpowiednio 201 dni (zakres: od 42 do 518 dni) i 127 dni (zakres: od 15 do 358 dni). Stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy należy monitorować przed rozpoczęciem stosowania lorlatynibu, 2, 4 i 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie regularnie. Jeśli będzie wskazane, to należy rozpocząć podawanie hipolipemizujących produktów leczniczych lub zwiększyć ich dawki.</p> <p>Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy</p> <p>U pacjentów leczonych lorlatynibem obserwowano wpływ produktu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), w tym zaburzenia funkcji poznawczych, nastroju oraz mowy. U pacjentów, u których wystąpią działania niepożądane ze strony OUN, może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki lub zakończenia leczenia.</p> <p>Blok przedsionkowo-komorowy</p> <p>Stosowanie lorlatynibu badano w populacji pacjentów, z której wykluczono osoby z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia (chyba że wszczepiono u nich rozrusznik serca) oraz osoby z blokiem przedsionkowo-komorowym dowolnego stopnia z odstępem PR > 220 ms. U pacjentów leczonych lorlatynibem zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu PR oraz bloku przedsionkowo-komorowego. Przed rozpoczęciem stosowania lorlatynibu należy przeprowadzić badanie elektrokardiografii (EKG), szczególnie u pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych a następnie wykonywać je co miesiąc. U pacjentów, u których wystąpi blok przedsionkowo-komorowy, może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i>, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu</p>

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory

Zmniejszenie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) opisywano u pacjentów, którzy otrzymywali lorlatynib i u których LVEF oceniano przed rozpoczęciem leczenia i co najmniej raz w ramach oceny kontrolnej. Na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych nie jest możliwe ustalenie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem lorlatynibu a zmianami kurczliwości mięśnia sercowego. U pacjentów z czynnikami ryzyka chorób serca i pacjentów z chorobami mogącymi wpływać na LVEF należy rozważyć monitorowanie pracy serca, w tym ocenę LVEF na początku i w trakcie leczenia. U pacjentów, u których w czasie leczenia pojawią się istotne objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe ze strony serca, należy rozważyć monitorowanie pracy serca, w tym ocenę LVEF.

Zwiększenie aktywności lipazy i amylazy

U pacjentów leczonych lorlatynibem występowały przypadki zwiększenia aktywności lipazy i (lub) amylazy. Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności lipazy i amylazy w surowicy wynosi odpowiednio 70 dni (zakres: od 7 do 696 dni) i 41 dni (zakres: od 7 do 498 dni). U pacjentów otrzymujących lorlatynib należy liczyć się z ryzykiem zapalenia trzustki z powodu współwystępującej hipertriglicydemii i (lub) możliwości wywołania tego zaburzenia przez potencjalny mechanizm wewnętrzny. Pacjentów należy monitorować pod kątem zwiększenia aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia lorlatynibem, a następnie regularnie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) i (lub) zapalenie płuc

U pacjentów leczonych lorlatynibem dochodziło do ciężkich lub zagrażających życiu działań niepożądanych ze strony układu oddechowego, wskazujących na ILD i (lub) zapalenie płuc. Każdy pacjent zgłaszający zaostrzenie objawów ze strony układu oddechowego sugerujących ILD i (lub) zapalenie płuc (np. duszność, kaszel i gorączkę) powinien być niezwłocznie przebadany pod kątem wystąpienia tych chorób. W zależności od nasilenia objawów leczenie lorlatynibem należy wstrzymać i (lub) zakończyć.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych lorlatynibem zgłaszano przypadki nadciśnienia tętniczego. Przed rozpoczęciem stosowania lorlatynibu u pacjentów należy monitorować ciśnienie krwi. Pomiar ciśnienia krwi należy przeprowadzić po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie kontrolować je co najmniej raz w miesiącu w trakcie leczenia lorlatynibem. Leczenie lorlatynibem należy wstrzymać, po czym wznowić w zmniejszonej dawce albo zakończyć, w zależności od nasilenia objawów.

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych lorlatynibem zgłaszano przypadki hiperglikemii (patrz punkt 4.8). Pomiar stężenia glukozy w surowicy na czczo należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia lorlatynibem, a następnie należy je monitorować okresowo, zgodnie z wytycznymi krajowymi. Leczenie lorlatynibem należy wstrzymać, po czym wznowić w zmniejszonej dawce albo zakończyć, w zależności od nasilenia objawów.

Interakcje międzylekowe

W badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie lorlatynibu i ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4/5, wiązało się ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), bez zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej i aktywności fosfatazy alkalicznej. Jednoczesne stosowanie silnego induktora CYP3A4/5 jest przeciwwskazane. Należy w miarę możliwości unikać jednoczesnego stosowania lorlatynibu z umiarkowanymi induktorami CYP3A4/5, ponieważ także one mogą zmniejszać stężenie lorlatynibu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania lorlatynibu z substratami CYP3A4/5 o wąskim

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis ocenianej interwencji- Lorviqua (lorlatynib)

indeksie terapeutycznym, w tym między innymi alfentanylem, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, fentanylem, hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, pimozydem, chinidyną, syrolimusem i takrolimusem, ponieważ lorlatynib może zmniejszać stężenie tych produktów leczniczych.

Wpływ na płodność i ciążę

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

Nietolerancja laktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Dieta niskosodowa

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach 25 mg lub 100 mg. Pacjenci będący na diecie niskosodowej powinni być poinformowani, że produkt ten uznaje się za „wolny od sodu”.

Leczenie lorlatynibem powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Rozpoznanie NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK* jest koniecznym warunkiem podczas doboru pacjentów do leczenia lorlatynibem, ponieważ wyłącznie u tych pacjentów wykazano korzyści z leczenia. Ocena pod kątem występowania NDRP z obecnością rearanżacji genu *ALK* powinna być przeprowadzana przez laboratoria, które wykazały się biegłością w stosowaniu określonej technologii. Nieprawidłowe wykonanie testu może prowadzić do niezetelnych wyników.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Lorviqua jest finansowany ze środków publicznych w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 22/08/2022) dla chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego NDRP z rearanżacją genu *ALK*, z progresją po zastosowaniu inhibitorów *ALK* drugiej generacji.

Tabela 35. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Lorlatinibum	Lorviqua, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	1225.0, Lorlatynib	21747,53	22834,91	22834,91	B.6.	bezpłatny
Lorlatinibum	Lorviqua, tabl. powl., 25 mg	90 szt.	1225.0, Lorlatynib	16310,65	17126,18	17126,18	B.6.	bezpłatny

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

6 Rekomendacje agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Lorviqua podlegał do tej pory ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2020 r. w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w populacji pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji. Wyniki oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje AOTMiT dla produktu leczniczego Lorviqua.

Dokument, data wydania (źródło)	Stanowisko/rekomendacja
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 44/2020, 27 lipca 2020 r. (AOTMiT SRP 44/2020)	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją, w ramach istniejącego programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc inhibitorami ALK II generacji takimi jak certynib i alektynib i wydawanie ich bezpłatnie. Rada proponuje połączenie wszystkich trzech inhibitorów ALK w jedną grupę limitową
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 44/2020, 24 sierpnia 2020 r. (AOTMiT RP 44/2020)	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją na dotychczas proponowanych warunkach. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją pod warunkiem włączenia produktu leczniczego Lorviqua do istniejącego programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca inhibitorami ALK oraz obniżenia kosztów stosowania lorlatynibu do poziomu najtańszego z aktualnie finansowanych ALK. Ponadto, Prezes Agencji, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości uznaje za zasadne włączenie wszystkich trzech inhibitorów ALK do jednej grupy limitowej z limitem ustalonym na poziomie najtańszego inhibitora ALK.

Zarówno członkowie Rady Przejrzystości jak i Prezes Agencji opowiedzieli się za refundacją produktu leczniczego Lorviqua w ramach istniejącego w momencie oceny programu lekowego dot. leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc inhibitorami ALK II generacji oraz wnioskowali o połączenie wszystkich trzech inhibitorów ALK w jedną grupę limitową, z limitem ustalonym na poziomie najtańszego inhibitora ALK (AOTMiT SRP 44/2020, AOTMiT RP 44/2020).

W związku z wydaniem pozytywnych decyzji o objęciu refundacją przez Ministra Zdrowia od 1 lipca 2021 r. lek Lorviqua jest finansowany w II i kolejnych liniach leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ w ramach programu lekowego.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

6.2 Rekomendacje zagraniczne

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

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

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Lorviqua odnaleziono na stronach: CADTH, HAS, IQWiG, NCPE, PBAC i SMC. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 25.08.2022 r.

Tabela 37. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Lorviqua w leczeniu wcześniej nieleczzonego systemowo niedrobnokomórkowego raka płuca.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	2022	negatywna	Wskazanie: leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK Ostateczną decyzję o refundacji podejmuje G-BA.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	2022	pozytywna z ograniczeniami	Wskazanie: monoterapia w leczeniu I linii pacjentów z ALK+ miejscowo zaawansowanym (nieodpowiadającym na leczenie multimodalne) lub przerzutowym NDRP
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	2022	negatywna	Wskazanie: monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
				Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (<i>rapid review</i>) nie rekomenduje się objęcia refundacją przy obecnie zaproponowanej cenie.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2022	pozytywna	Wskazanie: monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK W odniesieniu dopuszczenia do <i>NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS)</i> po dostarczeniu raportu efektywności kosztowej lub po uzgodnieniu ceny niższej lub równej zawartej w liście PAS
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2021	pozytywna	Wskazanie: leczenie miejscowo zaawansowanego (stopień IIIB) lub przerzutowego (stopień IV) NDRP ALK+ u pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorem kinazy tyrozynowej ALK.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		w toku	Wskazanie: Pacjenci z nieleczonym NDRP ALK+ Data zakładanej publikacji: 25.01.2023 r.
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)		zawieszona	Oczekuje na ocenę NICE
Francja	Haute Autorite de Sante (HAS)			Brak rekomendacji
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)			Brak rekomendacji

Eksperci niemieckiej agencji *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* oceniali lorlatynib w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK* wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK. Jako komparatory wskazano brygatynib oraz alektynib, jednak w raporcie przedstawiono jedynie wyniki porównania pośredniego vs brygatynib (przez wspólny komparator jakim był kryzotynib). Na tej podstawie stwierdzono brak dodatkowych korzyści z terapii lorlatynibem wobec zdefiniowanych komparatorów (*IQWiG 2022*). Ostateczną decyzję o refundacji podejmuje G-BA – zakończenie procesu przewidziane jest na wrzesień 2022 r. (*G-BA 2022*).

Kanadyjska agencja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* opublikowała dokument, w którym zamieszczono pozytywną rekomendację dla stosowania leku Lorbrena (nazwa handlowana dla

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

lorlatynibu na rynku kanadyjskim) w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK* u osób dorosłych w stopniu IIIB nieodpowiadających na leczenie multimodalne lub w stopniu IV, pod warunkiem wynegocjowania ceny niższej bądź równej cenie obecnie stosowanych komparatorów i spełniania warunków określonym poniżej.

Tabela 38. Warunki refundacyjne określone w rekomendacji CADTH (CADTH 2022).

Warunki	
Rozpoczęcia leczenia:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie zostanie rozpoczęte wyłącznie u osób dorosłych (≥ 18 lat) z NDRP z potwierdzoną rearanżacją genu <i>ALK</i>, które spełniają następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> 1.1. stopień IIIB choroby nieodpowiadający na leczenie multimodalne lub przerzutowy NDRP w stopniu IV; 1.2. braku wcześniejszego leczenia systemowego dla zaawansowanego lub przerzutowego NDRP 2. Pacjenci muszą być w dobrym stanie sprawności 3. Pacjenci nie powinni być w następującym stanie lub mieć choroby współistniejące: <ol style="list-style-type: none"> 3.1. ciężkie lub chroniczne zaburzenia medyczne lub psychiczne
Odnowienia decyzji o refundacji leczenia:	<ol style="list-style-type: none"> 4. Decyzja o kontynuacji leczenia powinna zostać podjęta w oparciu o badanie radiograficzne wykonywane co 2-6 miesięcy oraz ocenę kliniczną przeprowadzaną co 2-3 miesiące
Przerwania leczenia:	<ol style="list-style-type: none"> 5. Leczenie powinno być wstrzymane w przypadku wystąpienia dowolnego z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> 5.1. progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 lub progresja kliniczna; 5.2. toksyczności, która nie może być opanowana poprzez obniżenie dawki
Przepisywania leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 6. Lorlatynib powinien być przepisywany przez onkologów z doświadczeniem w leczeniu NDRP <i>ALK+</i>, jednak później może być podawany przez zespół opiekujący się pacjentem
Kosztowe:	<ol style="list-style-type: none"> 7. Cena lorlatynibu powinna zostać ustalona w taki sposób, by nie przekraczała progu dla programu leczenia alektynibem lub brygatynibem w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego NDRP <i>ALK+</i> 8. Konieczne jest ponowne określenie wpływu wdrożenia leku na budżet

W przedłożonej analizie dokonano porównania lorlatynib vs kryzotynib w oparciu o badanie RCT bez zaślepienia, *CROWN*. Badanie to przeprowadzono na grupie dorosłych pacjentów ($n = 296$) z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP *ALK+*. Mediana PFS nie została osiągnięta przez grupę leczoną lorlatynibem, a w grupie leczonej kryzotynibem wynosiła 9,3 miesiąca (95% CI: 7,6; 11,1), HR = 0,28 (95% CI: 0,19; 0,41, $p < 0,0001$). Różnica między grupami przekroczyła wcześniej określony próg dla istotności statystycznej. Wyniki czasu przeżycia całkowitego nie wykazały różnicy między badanymi grupami (HR = 0,72 [95% CI: 0,41; 1,25]). Dodatkowo prowadzono ocenę skuteczności pośród chorych ze zmianami w OUN (np. odsetek odpowiedzi obiektywnych wewnątrzczaszkowych IC-ORR [*intracranial objective response rate*], czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowych IC-DOR, [*intracranial duration of response*], czas do wystąpienia progresji wewnątrzczaszkowej [*time to intracranial progression*]), która

wykazała korzystniejsze działanie lorlatynibu. Ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia (*health-related quality of life*) nie wykazała różnicy między porównywanymi lekami. W zakresie oceny bezpieczeństwa poszczególne zdarzenia niepożądane występowały na ogół częściej w trakcie terapii lorlatynibem w porównaniu do kryzotynibu, jednak nie przyczyniały się do zwiększonej konieczności modyfikacji dawkowania leku lub przerwania leczenia, dlatego w ocenie pERC (*pCODR Expert Review Committee*) były łatwe w zarządzaniu. Ocena porównawcza lorlatynibu z najważniejszymi komparatorami dla populacji kanadyjskiej (tj. alektynibem i brygatynibem) była obarczona wysoką niepewnością z uwagi na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. Eksperti pERC stwierdzili, że lorlatynib odpowiada na niektóre niezaspokojone potrzeby pacjentów takie jak opóźnienie progresji choroby i progresji w OUN. Nie odnotowano wpływu na jakość życia, a powstałe skutki uboczne można było złagodzić. Biorąc pod uwagę formę doustną leku pERC uznało, że lorlatynib może przyczynić się do odciążenia opiekunów, co również jest istotne dla pacjentów (*CADTH 2022*).

Australijska komisja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* w lipcu 2021 r. zawiesiła wydawanie rekomendacji dla stosowania lorlatynibu w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ALK* w III lub IV stopniu zaawansowania. Jak zauważyli eksperci PBAC wnioskowane wskazanie nie precyzowało linii terapii, w której miałby zostać zastosowany lorlatynib (*line-agnostic listing*), podobnie jak w przypadku prowadzonej wcześniej oceny dla brygatynibu. Eksperti PBAC przypomnieli, że w przypadku oceny PBAC dla brygatynibu w momencie jej rozpoczęcia nie były dostępne materiały prezentujące stanowisko delegatów TGA, a pomimo to lek otrzymał pozytywną rekomendację. Podobnie w przypadku lorlatynibu brak jest materiałów opracowanych przez delegatów TGA, jednak obecnie lek ten dostępny jest już w ramach drugiej linii leczenia, co wskazuje, że nie ma pilnych klinicznych powodów opowiadających się za wprowadzeniem lorlatynibu w pierwszej linii leczenia. Jako komparator wnioskodawca wskazał alektynib, jednak w ocenie PBAC zasadne jest również porównanie z brygatynibem i cerytynibem. Do oceny nie zostały przedstawione dowody z badań oceniających wyższość (*superiority*) stosowania lorlatynibu względem komparatorów, co w ocenie ekspertów PBAC powoduje, że decyzja rekomendacyjna może zostać rozpatrzona pozytywnie, jeżeli koszt leku nie będzie przekraczał kosztu najtańszej alternatywnej terapii. W rekomendacji przytoczono natomiast wyniki porównania pośredniego lorlatynib vs alektynib. Jako punkt odniesienia wybrano kryzotynib w pierwszej linii leczenia. W porównaniu pośrednim hazard względny (HR, *hazard ratio*) czasu przeżycia wolnego od progresji (*progression-free survival*) wyniósł HR = 0,56 (95%: 0,34; 0,93) z korzyścią dla lorlatynibu. Z kolei HR w pośrednim porównaniu czasu przeżycia całkowitego (*overall survival*) wynosi 0,95 (95% CI: 0,47; 1,90),

również z korzyścią dla lorlatynibu. Wpływ na wyniki porównania może mieć różnica w czasie prowadzenia badań i różnica w doborze grupy badawczej (początkowe przerzuty do OUN, stan sprawności, wcześniejsza radioterapia mózgu) (PBAC 2021). W grudniu 2021 r., z uwagi na wcześniejsze dopuszczenie do stosowania leku Lorviqua przez TGA we wskazaniu: do leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP z rearanżacją genu ALK wykrytą w walidowanym teście” eksperci PBAC przychyliłi się do finansowania leku w zakresie całego wskazania, bez określania linii leczenia. Rekomendację oparto o wyniki analizy minimalizacji kosztów dla lorlatynibu (PBAC 2021a).

Szkocka agencja **Scottish Medicines Consortium** pozytywnie zaopiniowała stosowanie Lorviqua jako monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu *ALK* nieleczonych wcześniej inhibitorami ALK. Zdaniem agencji lorlatynib stanowi alternatywę dla innych leków będących inhibitorami kinazy tyrozynowej. Pozytywna rekomendacja została wydana jedynie w kontekście dopuszczenia do *NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS)* pod warunkiem dostarczenia raportu o efektywności kosztowej i ustaleniu ceny niższej bądź równej w porównaniu z listą cen *PAS* (SMC 2022).

Irlandzka agencja **National Centre for Pharmacoeconomics** wydała negatywną opinię dla objęcia refundacją produktu leczniczego Lorviqua stosowanego jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu *ALK*, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami ALK. Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (*rapid review*), w opinii agencji zaproponowana cena leku jest zbyt wysoka, by rozważyć jego zastosowanie we wnioskowanym wskazaniu (NCPE 2022).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zakres wskazania rejestracyjnego dla leku Lorviqua obejmuje chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK*, wcześniej nieleczonych inhibitorem *ALK* (*ChPL Lorviqua 2022*). W ramach wnioskowanego programu lekowego lek Lorviqua będzie stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego *ALK*, wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu *ALK* można zastosować jeden z dostępnych i zarejestrowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK*. Należy jednak mieć na uwadze, że większość odnalezionych dokumentów została opracowana przed datami rejestracji lorlatynibu do stosowania w tej linii leczenia chorych na NDRP *ALK+*, tj. odpowiednio przed 3 marca 2021 r. na terenie USA oraz przed 28 stycznia 2021 r. na terenie UE. Z uwagi na powyższe, wyłącznie najnowszy dokument amerykańskiego NCCN wskazuje na zasadność leczenia lorlatynibem w tej populacji pacjentów – jest on w nich wymieniany jako lek preferowany, na równi z alektynibem i brygatynibem (jeśli mutacja została wykryta przed I linią leczenia systemowego) oraz alektynibem, brygatynibem i cerytynibem (jeśli mutacja została wykryta w trakcie I linii leczenia systemowego). W pozostałych odnalezionych dokumentach wskazuje się na zastosowanie innych, wcześniej dopuszczonych do stosowania w tej linii leczenia, inhibitorów kinazy tyrozynowej *ALK*: alektynibu, brygatynibu, cerytynibu i kryzotynibu. Obecnie wytyczne kliniczne nie wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii u chorych z obecnością rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego *ALK*.

W chwili obecnej zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w ramach programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 22/08/2022) finansowaniem ze środków publicznych w I linii leczenia u chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu w stadiach zaawansowania miejscowego (stopień III – z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienia (stopień IV) objęte są u chorych z rearanżacją w genie *ALK* lub *ROS1* – kryzotyrib, a u chorych z rearanżacją w genie *ALK* – alektynib, brygatynib, cerytynib.

Należy uznać, że zgodnie z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej algorytmem diagnostycznym wszyscy chorzy na NDRP powinni być kierowani na odpowiednie testy w kierunku wykrycia mutacji genu *EGFR* oraz oceny stanu genów *ALK* i *ROS1*. Z tego względu nie należy przypuszczać, że w chwili obecnej w Polsce pacjenci z wykrytą już rearanżacją genu *ALK*, przy dostępie do refundowanych leków z grupy *ALK* TKI w dalszym ciągu leczeni są z zastosowaniem klasycznej chemioterapii. W trakcie najnowszej z ocen dla *ALK* TKI przeprowadzonych przez AOTMiT (podsumowanych w rozdziale 10.2), tj. oceny dla brygatynibu zakończonej w 2021 r., jako komparatory wskazano wyłącznie inne leki z grupy *ALK* TKI (alektynib i kryzotyrib), a analitycy AOTMiT nie kwestionowali takiego doboru komparatorów, jak również nie wskazywali na zasadność porównania z chemioterapią.

Podsumowując, podstawowymi i najbardziej właściwymi komparatorami dla lorlatynibu są zarejestrowane oraz refundowane w Polsce inhibitory kinazy tyrozynowej *ALK* w populacji dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, wcześniej nie poddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu – alektynib, brygatynib, cerytynib oraz kryzotyrib.

Ponadto, przy braku dowodów bezpośrednich i z uwagi na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego, dodatkowo do analizy będą włączane próby porównujące wybrane komparatory z chemioterapią.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Rak płuca w stadiach nieoperacyjnego zaawansowania jest nowotworem o postępującym przebiegu klinicznym, który skraca przeżycie chorych, jednocześnie pogarszając jego jakość. Z tego względu w zakresie punktów końcowych należy uwzględnić **przeżycie całkowite** (OS, z ang. *Overall Survival*). Jednocześnie jest to punkt końcowy, którego pełna ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia ze względu na oczekiwane długie przeżycia chorych, co wymagałoby długiego okresu obserwacji w badaniu. Wobec powyższego wśród pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych dla nowych leków przeciwnowotworowych analizuje się również takie punkty końcowe jak **przeżycie wolne od progresji choroby** (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) oraz **czas do wystąpienia progresji choroby** (TTP, z ang. *time to progression*). Zgodnie z wytycznymi EMA ocena PFS powinna być oparta na kryteriach radiologicznych np. RECIST (EMA 2016).

W ocenie należy uwzględnić także obiektywną **odpowiedź na leczenie** (odpowiedź całkowitą oraz odpowiedź częściową) ocenianą, zgodnie z wytycznymi EMA, w oparciu o kryteria radiologiczne np. RECIST (EMA 2013). Ocenie należy poddać również **czas trwania odpowiedzi na leczenie** (DOR, z ang. *duration of response*), **czas do wystąpienia odpowiedzi**. Należy także zwrócić uwagę na **odpowiedź zmian wewnątrzczaszkowych** (z ang. *intracranial response*), gdyż w przebiegu NDRP u dużego odsetka pacjentów dochodzi do rozwoju przerzutów do mózgu (Duchnowska 2009), a leki anty-ALK różnią się skutecznością w tym obszarze (Zhang 2019).

Ponadto w ocenie leków onkologicznych należy uwzględnić punkty końcowe typu PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), obejmujące ocenę jakości życia (EMA 2020). W ocenie jakości życia uwzględnia się ogólne kwestionariusze, jak EQ-5D-5L lub specyficzne dla danej jednostki chorobowej, jak *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire–Core 30 (QLQ-C30)* oraz *Lung Cancer Module (QLQ-LC13)*.

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

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 39. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • NDRP w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych.
Przeżycie bez progresji choroby/czas do wystąpienia progresji choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia; • związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji oznacza nieskuteczność obecnego leczenia, pogorszenie objawów chorobowych i konieczność kolejnej linii leczenia lub leczenia paliatywnego; • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby / w tym odpowiedź zmian wewnętrznych	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia.
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • NDRP jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lorviqua (lorlatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu kinazy *ALK*, wcześniej nieleczonych systemowo, w ramach proponowanego programu lekowego, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

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

Tabela 40. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> gruczolakorak płuca lub niedrobnokomórkowy rak płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego (NOS) obecność rearanżacji w genie <i>ALK</i> zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego nowotworu obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych 	<ul style="list-style-type: none"> niedrobnokomórkowy rak płuca bez rearanżacji genu kinazy <i>ALK</i> wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego nowotworu (dopuszczano w porównaniu pośrednim badania, gdzie pacjenci mogli stosować wcześniejsze leczenie systemowe z powodu zaawansowanego nowotworu, poszukując następnie wyników w podgrupie nie poddanej takiemu postępowaniu – ale wyjątek ten dotyczył tylko możliwości zastosowania chemioterapii) obecność przeciwwskazań do stosowania lorlatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca wiek powyżej 18 roku życia sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG 	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> lorlatynib stosowany zgodnie z zapisami ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> dawkowanie niezgodne z ChPL Lorviqua
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> alektynib brygatynib cerytynib kryzotynib stosowane zgodnie z zapisami ChPL w porównaniu pośrednim dopuszczono włączenie badań uwzględniających jako komparator chemioterapię standardową lub oceniane inhibitory ALK w dawkach niezarejestrowanych celem zamknięcia sieci porównania pośredniego 	<ul style="list-style-type: none"> komparator nie był wymagany w przypadku badań bez grupy kontrolnej dla lorlatynibu
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite przeżycie wolne od progresji choroby/czas do progresji choroby odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa) czas trwania odpowiedzi na leczenie czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie odpowiedź zmian wewnątrzczaszkowych przeżycie wolne od progresji zmian wewnątrzczaszkowych jakość życia bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż uwzględniane punkty końcowe (ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Lorlatynib – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowe lub uaktualnione wyniki do włączonych badań pełnotekstowych Porównanie pośrednie – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opubliko- 	<ul style="list-style-type: none"> badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	wane w postaci pełnotekstowej, umożliwiające stworzenie sieci porównania pośredniego, oraz streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowe lub uaktualnione wyniki do włączonych badań pełnotekstowych	

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

9.2 Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Lorviqua® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jednakże z powodu ograniczonych danych klinicznych, wynikających m.in. z niewielkiej liczebności populacji docelowej, konieczne będzie przeprowadzenie analizy wrażliwości uwzględniającej najważniejsze niepewności związane z oceną kliniczną produktu Lorviqua. W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego NDRP ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016). Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Lorviqua® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem spełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Jeżeli zostaną wykazane różnice w przeżyciu całkowitym chorych otrzymujących porównywane technologie medyczne, zostanie rozważone uwzględnienie kosztów pośrednich, m.in. koszt utraconej produktywności związanych z przedwczesną śmiercią chorych na skutek postępu procesu chorobowego (umieralność w wyniku choroby i ograniczenie potencjału produkcyjnego społeczeństwa). Przeprowadzenie

analizy z uwzględnieniem kosztów pośrednich i perspektywy społecznej będzie możliwe jedynie w przypadku dostępności wiarygodnych danych możliwych do przyjęcia w stanach choroby/zdrowia wyróżnionych w przebiegu życia pacjenta z rozważanej populacji.

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

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

Opracowanie analizy ekonomicznej będzie uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) (*AOTMiT 2016*).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

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

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

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

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

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 41. Siła rekomendacji w wytycznych *Italian Association of Medical Oncology (AIOM)*.

		Szczegóły
Jakość dowodów naukowych	wysoka	wysoki stopień pewności wyników badania; wysokie prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych
	umiarkowana	umiarkowany stopień pewności wyników badania; umiarkowane prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, ale możliwość, że są one zupełnie inne, jest ograniczona
	niska	niski stopień pewności wyników badania; ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, z wysoką szansą, że są one zupełnie inne
	bardzo niska	bardzo niski stopień pewności wyników badania; bardzo ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowane efekty są podobne do efektów rzeczywistych, z bardzo wysoką szansą, że są one zupełnie inne
siła rekomendacji	silne za	interwencja powinna być rozważona jako leczenie z wyboru (korzyści przeważają ryzyko)
	warunkowe za	interwencja może być rozważona jako leczenie z wyboru (nie jest pewne, czy korzyści przeważają ryzyko)
	warunkowe przeciw	interwencja nie powinna być rozważana jako leczenie z wyboru, z wyjątkiem wybranych przypadków po konsultacji z pacjentem (nie jest pewne, czy korzyści przeważają ryzyko)
	silne przeciw	interwencji nigdy nie należy rozważać jako opcję leczenia (ryzyko przeważa korzyści).

Tabela 42. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Jakość dowodów naukowych	
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 doboru losowego)
III	Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
IV	Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów
Kategorie	
A	Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
B	Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
C	Wskazania określane indywidualnie

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Tabela 43. Kategorie rekomendacji w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*.

Szczegóły		
Poziom dowodów naukowych	1a	Metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną
	1b	≥ 1 badanie z randomizacją
	2a	≥ 1 poprawnie zaprojektowane badanie z randomizacją
	2b	≥ 1 poprawnie zaprojektowane nie w pełni eksperymentalne badanie tj. badanie kohortowe
	3	Poprawnie zaprojektowane badania eksperymentalne typu opisowego tj. badania porównawcze, oceny korelacji czy badania kliniczno-kontrolne
	4	Wytyczne lub opinie gremiów eksperckich lub doświadczenie kliniczne prestiżowych ośrodków klinicznych lub serie przypadków.
Kategoria rekomendacji	1	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o wysokiej jakości dowody naukowe
	2A	Jednoznaczny konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty o dowody naukowe niższej jakości
	3	Brak konsensus ekspertów NCCN, niezależnie od rodzaju dowodów naukowych

Tabela 44. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *European Society for Medical Oncology (ESMO)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	
I	Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności
II	Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Stopień rekomendacji (SoR)	
A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.
D	Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.
E	Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.

Tabela 45. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*.

Poziom/stopień	Szczegóły
Poziom dowodów naukowych (LoE)	

Lorviqua® (lorlatinib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Poziom/stopień	Szczegóły
I	Wyniki przynajmniej jednego badania z randomizacją i grupą kontrolną o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych bez heterogeniczności
II	Wyniki mniejszych badań z randomizacją lub dużych badań z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badania o udowodnionej heterogeniczności
III	Prospektywne badania kohortowe
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i przykłady z praktyki klinicznej
Stopień rekomendacji (SoR)	
A	Silne dowody na skuteczność terapii z znaczącą korzyścią kliniczną. Silna rekomendacja.
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność terapii z ograniczoną korzyścią kliniczną. Ogólnie zalecane.
C	Niewystarczające dowody, które nie pozwalają ocenić stosunku korzyści i ryzyka (AEs, koszt terapii itp.). Terapia opcjonalna.
D	Umiarkowane dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Ogólnie nie zalecane.
E	Silne dowody świadczące o nieskuteczności lub występowaniu AEs. Nie rekomendowane w żadnej grupie.

10.2 Leczenie oceniane przez AOTMiT

Tabela 46. Podsumowanie procesów ocen prowadzonych przez AOTMiT dla ALK TKI w I linii leczenia NDRP.

Substancja czynna [produkt leczniczy]	Numer zlecenia MZ	Wskazanie	Komparatory	Stanowisko Rady Przejrzystości, data (źródło); główne argumenty	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, data, (źródło)
alektynib [Alecensa]	149/2018	I linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany NDRP; • podtyp gruczołowy lub wielkokomórkowy lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka lub NOS; • ALK+; • chorzy uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym; 	CHT, kryzotynib ¹ . Dodatkowo analitycy AOTMiT wskazywali na zasadność porównania z cerytynibem ²	8 października 2018 r. (AOTMiT SRP 96/2018) Objęcie refundacją zasadne, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Uzasadnienie: odnotowano korzyść kliniczną w populacji chorych z przerzutami do OUN; wytyczne kliniczne wskazują na konieczność zakończenia pełnego okresu oceny w badaniu ALEX; brak efektywności kosztowej	12 października 2018 r. (AOTMiT RP 94/2018) Objęcie refundacją zasadne, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Uzasadnienie: wykazano wyższość vs CHT (z wyjątkiem OS, dla którego ocena nie została zakończona); niepewność oszacowania wpływu na budżet
brygatynib [Alunbrig]	311/2020	I linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanym NDRP • chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorem ALK 	alektynib, kryzotynib	15 lutego 2021 r. (AOTMiT SRP 20/2021) Objęcie refundacją zasadne. Uzasadnienie: głównym argumentem była skuteczność kliniczna	19 lutego 2021 r. (AOTMiT RP 20/2021) Objęcie refundacją zasadne. Uzasadnienie: wyniki porównania bezpośredniego vs kryzotynib
cerytynib [Zykadia]	122/2018	I linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • stopień III* lub stopień IV; • rak gruczołowy lub wielkokomórkowy lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka; • ALK+; • chorzy niepoddawani wcześniej leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu; 	CHT, alektynib ^{1, 2, 3} , kryzotynib ^{1, 3}	13 listopada 2018 r. (AOTMiT SRP 113/2018) Objęcie refundacją niezasadne. Uzasadnienie: wykazano wyższość vs CHT; w oparciu o wyniki raportu EUnetHTA nie wykazano wyższości vs alektynib; brak efektywności kosztowej.	16 listopada 2018 r. (AOTMiT RP 111/2018) Objęcie refundacją zasadne, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Uzasadnienie: wykazano wyższość vs CHT; brak efektywności kosztowej vs CHT oraz zastrzeżenia do analizy ekonomicznej

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Substancja czynna [produkt leczniczy]	Numer zlecenia MZ	Wskazanie	Komparatory	Stanowisko Rady Przejrzystości, data (źródło); główne argumenty	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, data, (źródło)
kryzotynib [Xalkori]	63/2017	I linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • stopień III* lub stopień IV; • podtyp gruczołowy lub wielkomórkowy lub NDRP z przewagą utkania gruczolakoraka lub NOS; • brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania 	CHT	10 lipca 2017 r. (AOTMiT SRP 73/2017, AOTMiT SRP 74/2017) Objęcie refundacją zasadne, pod warunkiem poprawy instrumentu dzielenia ryzyka i jego doprecyzowania. Uzasadnienie: znamienne wydłużenie PFS i istotnie częstsze odpowiedzi kliniczne oraz lepsza jakość życia vs CHT przy wyższej częstotliwości zgonów w ramach oceny bezpieczeństwa	19 lipca 2017 r. (AOTMiT RP 45/2017) Objęcie refundacją niezasadne. Uzasadnienie: jako komparator wybrano tylko jeden ze schematów CHT możliwych do zastosowania w ocenianej populacji; wyniki oceny OS istotne tylko po zastosowaniu korekty statystycznej z uwagi na dopuszczalne cross-over; wyższa częstość zgonów w ramieniu kryzotynib w ramach oceny bezpieczeństwa; brak efektywności kosztowej

* z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia;

1 komparatory nier refundowane w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu w momencie przeprowadzenia oceny;

2 w AWA przytoczono wyniki raportu EUnetHTA (EUnetHTA 2018), nieuwzględnionego w analizach wnioskodawcy, prezentującego wyniki porównania pośredniego cerytynib vs alektynib; w oparciu o te wyniki oszacowano również efektywność kosztową cerytynib vs alektynib;

3 analitycy AOTMiT ocenili wybór jako niezasadny;

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

10.3 Opis komparatora – alektynib

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Alecensa z dnia 11 sierpnia 2022 r. (*ChPL Alecensa 2022*).

Tabela 47. Opis komparatora - alektynib.

Opis komparatora- alektynib		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1169/001 EU/1/16/1169/002
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lutego 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 grudnia 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	11.08.2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinaz białkowych	
Kod ATC	L01XE3	
Dostępne preparaty	Alecensa 150 mg kapsułki twarde	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Mechanizm działania Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET. W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 i PI3K/AKT, oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy). W warunkach <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> wykazano aktywność alektynibu w odniesieniu do form enzymu ALK zawierających mutacje, w tym mutacje odpowiadające za oporność na kryzotynib. W warunkach <i>in vitro</i> główny metabolit alektynibu (M4) wykazuje zbliżoną siłę działania i aktywność w odniesieniu do ALK. Na podstawie danych nieklinicznych ustalono, że alektynib nie jest substratem glikoproteiny P	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- alektynib

ani białka BCRP, będących nośnikami wypływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać.

Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne alektynibu oraz jego głównego czynnego metabolitu (M4) zostały opisane u chorych na ALK-dodatniego NDRP oraz u osób zdrowych. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, średnia geometryczna (wartość procentowa współczynnika zmienności) wartości C_{max} , C_{min} oraz AUC0-12hr w stanie stacjonarnym dla alektynibu wyniosły odpowiednio 665 ng/ml (44,3%), 572 ng/ml (47,8%) i 7430 ng*godz./ml (45,7%). Średnia geometryczna wartości C_{max} , C_{min} oraz AUC0-12hr w stanie stacjonarnym dla metabolitu M4 wyniosły odpowiednio 246 ng/ml (45,4%), 222 ng/ml (46,6%) i 2810 ng*godz./ml (45,9%).

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- alektynib

istotnych stężeniach. Alektynib nie hamował aktywności OATP1B1/OATP1B3, OAT1, OAT3 lub OCT2 przy klinicznie istotnych stężeniach *in vitro*.

Eliminacja

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

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach*Zaburzenie czynności nerek*

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

Zaburzenie czynności wątroby

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

Wpływ wieku, masy ciała, rasy i płci

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

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

Wskazanie**Lorviqua® (lorlatynib)**

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- alektynib	
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotyningiem.</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Alecensa wynosi 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobową wynosi 1200 mg).</p> <p>U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh) należy stosować dawkę początkową 450 mg dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobową wynosi 900 mg).</p> <p>Czas trwania leczenia</p> <p>Leczenie produktem Alecensa powinno być prowadzone do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na alektynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą</p> <p><i>Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc</i></p> <p>W trakcie badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów wskazujących na wystąpienie zapalenia płuc. Stosowanie produktu leczniczego Alecensa należy natychmiast wstrzymać u pacjentów z rozpoznaną śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc oraz przerwać na stałe, jeśli nie zidentyfikowano innych potencjalnych przyczyn śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><i>Hepatotoksyczność</i></p> <p>W trakcie rejestracyjnych badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa, u pacjentów obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przekraczające 5-krotność GGN, a także zwiększenie stężenia bilirubiny do poziomu przekraczającego ponad 3-krotnie GGN. Większość tych zdarzeń miała miejsce w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. W rejestracyjnych badaniach klinicznych dotyczących produktu Alecensa zgłoszono, że u trzech pacjentów, u których miało miejsce zwiększenie aktywności AspAT/AlAT 3.-4. stopnia, wystąpiło polekowe uszkodzenie wątroby. Jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT przekraczające lub równe 3-krotności GGN i stężenie bilirubiny całkowitej większe lub równe 2-krotności GGN, przy prawidłowym poziomie fosfatazy zasadowej, wystąpiło u jednego pacjenta przyjmującego produkt leczniczy Alecensa w ramach badań klinicznych. Czynność wątroby należy monitorować, oznaczając między innymi aktywność AlAT i AspAT, a także stężenie bilirubiny całkowitej, w punkcie początkowym, następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Następnie, monitorowanie czynności wątroby powinno odbywać się okresowo, jako że zdarzenia mogą występować nawet po ponad 3 miesiącach. Badania należy wykonywać częściej u pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz oraz stężenia bilirubiny. W zależności od stopnia nasilenia niepożądanego działania leku, leczenie produktem Alecensa należy wstrzymać, a następnie wznowić w zmniejszonej dawce lub trwale przerwać zgodnie z opisem zamieszczonym w tabeli 2 ChPL.</p> <p><i>Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CK)</i></p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- alektynib

W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa u pacjentów zgłaszano ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia. W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa występował wzrost aktywności CK, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności CK 3. stopnia wynosiła 14 dni w badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984). Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni. Poziom CK powinien być mierzony co dwa tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi u pacjentów zgłaszających objawy. W zależności od stopnia podwyższenia aktywności CK, należy wstrzymać leczenie produktem Alecensa, a następnie wznowić leczenie stosując taką samą lub mniejszą dawkę.

Bradykardia

Podczas stosowania produktu leczniczego Alecensa może wystąpić objawowa bradykardia. Częstość akcji serca i ciśnienie krwi należy monitorować w oparciu o wskazania kliniczne. W przypadku wystąpienia bezobjawowej bradykardii nie jest konieczne dostosowanie dawki. Jeśli u pacjenta wystąpi objawowa bradykardia lub zdarzenia zagrażające życiu, należy ocenić stosowane równocześnie produkty lecznicze o znanym wpływie na występowanie bradykardii, a także produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym, a leczenie produktem Alecensa powinno zostać dostosowane zgodnie z opisem w tabeli 2 ChPL.

Perforacja przewodu pokarmowego

Zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka (np. z zapaleniem uchyłków w wywiadzie, przerzutami do przewodu pokarmowego, jednoczesnym stosowaniem produktu leczniczego stwarzającego rozpoznane ryzyko perforacji przewodu pokarmowego) leczonych alektynibem. Należy rozważyć zakończenie podawania alektynibu pacjentom, u których wystąpi perforacja przewodu pokarmowego. Należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach perforacji przewodu pokarmowego i doradzić szybką konsultację z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.

Nadwrażliwość na światło

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Nietolerancja laktozy

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

Opis komparatora- alektynib	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<i>Zawartość sodu</i>
	Ten produkt leczniczy zawiera 48 mg sodu na dawkę dobową (1200 mg), co odpowiada 2,4% zalecanej przez WHO maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.
	Leczenie produktem leczniczym Alecensa powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Do wyselekcjonowania pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest zastosowanie zatwierdzonego testu do oznaczania statusu kinazy ALK. Status ALK-dodatni NDRP powinien zostać potwierdzony przed rozpoczęciem leczenia produktem Alecensa.

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Alektynib (produkt leczniczy Alecensa) jest refundowany u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach wykazu leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnych w ramach programu lekowego – program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (MZ 22/08/2022).

Tabela 48. Obecny sposób finansowania komparatora – alektynib.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Alectinibum</i>	Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	1190.0, Alectinib	22826,62	23967,95	23967,95	B.6.	bezpłatny

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

10.4 Opis komparatora – brygatynib

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Alunbrig z dnia 18.05.2022 r. (*ChPL Alunbrig 2022*).

Tabela 49. Opis komparatora – brygatynib.

Opis komparatora- brygatynib	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p> <p>Takeda Pharma A/S Delta Park 45 2665 Vallensbaek Strand Dania</p> <p><u>Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/18/1264/001 60 tabletek w butelce • EU/1/18/1264/002 120 tabletek w butelce • EU/1/18/1264/011 28 tabletek w pudełku • EU/1/18/1264/003 56 tabletek w pudełku • EU/1/18/1264/004 112 tabletek w pudełku <p><u>Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/18/1264/005 7 tabletek w butelce • EU/1/18/1264/006 30 tabletek w butelce • EU/1/18/1264/007 7 tabletek w pudełku • EU/1/18/1264/008 28 tabletek w pudełku <p><u>Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/18/1264/009 30 tabletek w butelce • EU/1/18/1264/010 28 tabletek w pudełku <p><u>Alunbrig opakowanie do rozpoczęcia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/18/1264/012 7 x 90 mg + 21 x 180 mg tabletek w pudełku
	<p>Numerzy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- brygatynib

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2018 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	18.05.2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe,
Kod ATC	L01ED04
Dostępne preparaty	Alunbrig 30 mg, tabletki powlekane Alunbrig 90 mg, tabletki powlekane Alunbrig 180 mg, tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne	Właściwości farmakodynamiczne <i>Mechanizm działania</i> Brygatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanżacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). Brygatynib hamował autofosforylację ALK i fosforylację za pośrednictwem ALK dalszego białka sygnałowego STAT3 w badaniach <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> . Brygatynib hamował proliferację <i>in vitro</i> linii komórkowych charakteryzujących się ekspresją białek fuzyjnych EML4-ALK i NPM-ALK i wykazywał zależne od dawki hamowanie wzrostu ksenoprzeszczepu EML4-ALK-dodatniego NDRP u myszy. Brygatynib hamował <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> żywotność komórek z ekspresją zmutowanych postaci EML4-ALK związanych z opornością na inhibitory ALK, w tym G1202R i L1196M.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<i>Elektrofizjologia serca</i> W badaniu 101 oceniano możliwość wydłużenia przez Alunbrig odstępu QT u 123 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi po podawaniu raz na dobę dawek brygatynibu wynoszących od 30 mg do 240 mg. Maksymalna średnia zmiana wartości QTcF (odstęp QT skorygowany zgodnie z metodą Fridericia) w stosunku do wartości początkowej była mniejsza niż 10 milisekund. Analiza ekspozycji QT sugerowała brak zależnego od stężenia wydłużenia skorygowanego odstępu QT (QTc). Właściwości farmakokinetyczne <i>Wchłanianie</i> W badaniu 101 po podaniu pacjentom pojedynczej dawki doustnej brygatynibu (30-240 mg) mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (Tmax) wynosiła 1-4 godziny od podania dawki. Po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym ekspozycja ogólnoustrojowa była proporcjonalna do dawki w zakresie dawek 60-240 mg raz na dobę. Po podaniu wielokrotnym obserwowano niewielką kumulację leku

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- brygatynib

(średnia geometryczna współczynnika kumulacji: od 1,9 do 2,4). Średnia geometryczna C_{max} brygatynibu w stanie stacjonarnym dla dawek 90 mg i 180 mg raz na dobę wynosiła, odpowiednio, 552 i 1452 ng/ml, a odpowiadająca jej wartość AUC_{0-τ} wynosiła, odpowiednio, 8165 i 20 276 ng/ml x godzinę. Brygatynib jest substratem transportera białek P-gp i BCRP. U zdrowych ochotników, w porównaniu z brakiem posiłku przez noc, posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu zmniejszał C_{max} brygatynibu o 13% bez wpływu na wartość AUC. Brygatynib można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Brygatynib w umiarkowanym stopniu (91%) wiązał się z białkami osocza ludzkiego, a wiązanie nie było zależne od stężenia. Stosunek stężenia brygatynibu we krwi do stężenia brygatynibu w osoczu wynosi 0,69. U pacjentów otrzymujących brygatynib w dawce 180 mg raz na dobę średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji (V_z/F) brygatynibu w stanie stacjonarnym wynosiła 307 l, co wskazuje na umiarkowany rozkład w tkankach.

Metabolizm

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

Eliminacja

U pacjentów otrzymujących brygatynib w dawce 180 mg raz na dobę średnia geometryczna pozornego klirensu po podaniu doustnym (CL/F) brygatynibu w stanie stacjonarnym wynosiła 8,9 l/h, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosił 24 godziny. Brygatynib jest wydalany głównie z kałem. U sześciu zdrowych ochotników płci męskiej po podaniu doustnym pojedynczej dawki 180 mg brygatynibu znakowanego [14C] 65% podanej dawki zaobserwowano w kale, a 25% podanej dawki - w moczu. Brygatynib w niezmienionej postaci stanowił, odpowiednio, 41% i 86% całkowitej radioaktywności w kale i moczu, a pozostałą część stanowiły metabolity.

*Szczególne grupy pacjentów**Zaburzenia czynności wątroby*

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- brygatynib	
	<p>była o 37% większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) w porównaniu do zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Farmakokinetyka brygatynibu jest podobna u pacjentów z prawidłową czynnością nerek oraz u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR \geq 30 ml/min) na podstawie wyników analiz farmakokinetyki populacyjnej. W badaniu farmakokinetycznym wartość AUC_{0-∞} frakcji niezwiązanej była większa o 94% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min, N = 6) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek (eGFR \geq 90 ml/min, N = 8) (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><i>Rasa i płeć</i></p> <p>Analizy farmakokinetyczne w populacji wykazały, że rasa i płeć nie mają wpływu na farmakokinetykę brygatynibu.</p> <p><i>Wiek, masa ciała i stężenia albumin</i></p> <p>Analizy farmakokinetyczne w populacji wykazały, że masa ciała, wiek i stężenie albumin nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę brygatynibu.</p>
Wskazanie	<p>Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK.</p> <p>Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, leczonych wcześniej kryzotynibem.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Alunbrig wynosi 90 mg raz na dobę przez pierwsze 7 dni, następnie 180 mg raz na dobę.</p> <p>Jeśli leczenie produktem leczniczym Alunbrig zostanie przerwane na 14 dni lub dłużej z powodów innych niż działania niepożądane, leczenie należy wznowić w dawce 90 mg raz na dobę przez 7 dni, a następnie zwiększyć dawkę do dawki wcześniej tolerowanej.</p> <p>Jeśli dawka zostanie pominięta lub wystąpią wymioty, nie należy podawać dodatkowej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć w planowanym czasie.</p> <p>Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyści kliniczne u pacjenta.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><i>Działania niepożądane dotyczące płuc</i></p> <p>U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig mogą wystąpić ciężkie, zagrażające życiu i prowadzące do zgonu działania niepożądane dotyczące płuc, w tym przebiegające z objawami typowymi dla idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc /niezakaźnego zapalenia płuc (patrz punkt 4.8 ChPL). Większość działań niepożądanych dotyczących płuc obserwowano w pierwszych 7 dniach leczenia. Działania niepożądane</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- brygatynib

dane dotyczące płuc 1-2 stopnia ustępowały po przerwaniu leczenia lub po dostosowaniu dawki. Zwiększony odsetek takich działań niepożądanych dotyczących płuc wiązał się albo z zaawansowanym wiekiem pacjenta, albo z krótszą przerwą (mniej niż 7 dni) pomiędzy przyjęciem ostatniej dawki kryzotynibu a przyjęciem pierwszej dawki produktu leczniczego Alunbrig. Te czynniki należy uwzględnić podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Pacjenci z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc lub niezakaźnym polekowym zapaleniem płuc byli wyłączeni z udziału w zasadniczych badaniach klinicznych. U niektórych pacjentów niezakaźne zapalenie płuc występowało w późniejszym czasie podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig. 10 Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nowych lub nasilenia się dotychczasowych objawów ze strony układu oddechowego (np. duszność, kaszel itp.), w szczególności w pierwszym tygodniu leczenia. Objawy niezakaźnego zapalenia płuc u każdego pacjenta z nasileniem objawów ze strony układu oddechowego należy niezwłocznie zbadać. Jeśli podejrzewa się niezakaźne zapalenie płuc, należy wstrzymać podawanie dawek produktu leczniczego Alunbrig i ocenić pacjenta w zakresie innych przyczyn objawów (np. zator tętnicy płucnej, progresja nowotworu i zakaźne zapalenie płuc). Dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2 ChPL).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8 ChPL). W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi. Nadciśnienie tętnicze należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi kontrolowania ciśnienia krwi. Częstość pracy serca należy kontrolować częściej u pacjentów, którzy jednocześnie muszą przyjmować produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię. W przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego (≥ 3 . stopnia), należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig do czasu powrotu nadciśnienia tętniczego do 1. stopnia lub do stanu początkowego. Dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2 ChPL).

Bradykardia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowała bradykardia (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Alunbrig w skojarzeniu z innymi lekami o znanym działaniu powodującym bradykardię. Należy regularnie monitorować częstość pracy serca i ciśnienie tętnicze krwi. Jeśli pojawi się bradykardia objawowa, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig i ocenić jednoczesne podawanie produktów leczniczych o znanym działaniu powodującym bradykardię. Po uzyskaniu powrotu dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku bradykardii zagrażającej życiu, jeśli nie stwierdzono, że przyczyną jest inny, jednocześnie podawany lek, lub w przypadku nawrotu bradykardii należy przerwać leczenie produktem leczniczym Alunbrig (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia widzenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowały działania niepożądane w postaci zaburzeń widzenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów dotyczących wzroku. W przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia się ciężkich objawów dotyczących wzroku należy rozważyć badanie okulistyczne i zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- brygatynib

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności CPK (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszelkich nieoczekiwanych bólów mięśni, tklivości lub osłabienia. Podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność CPK. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności CPK oraz ewentualnego współwystępowania bólu lub osłabienia mięśni, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności amylazy i lipazy (patrz punkt 4.8 ChPL). W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy 11 regularnie kontrolować aktywność lipazy i amylazy. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 ChPL).

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej) i stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8 ChPL). Czynność wątroby, w tym aktywność AspAT, ALAT i stężenie bilirubiny całkowitej, należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Następnie należy regularnie prowadzić monitorowanie. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego (patrz punkt 4.2 ChPL).

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowało zwiększenie stężenia glukozy w surowicy. Stężenie glukozy w surowicy na czczo należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie okresowo je kontrolować. W razie konieczności należy rozpocząć podawanie lub dostosować dawkę leków hipoglikemizujących. Jeśli za pomocą optymalnego leczenia farmakologicznego nie można osiągnąć odpowiedniej kontroli hiperglikemii, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu osiągnięcia odpowiedniej kontroli glikemii. Po uzyskaniu poprawy podawanie produktu leczniczego Alunbrig można wznowić w mniejszej dawce zgodnie z Tabelą 1 ChPL lub całkowicie go odstawić.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z silnymi inhibitorami CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, dawkę produktu leczniczego Alunbrig należy zmniejszyć ze 180 mg do 90 mg lub z 90 mg do 60 mg. Po odstawieniu silnego inhibitora CYP3A należy wznowić podawanie produktu leczniczego Alunbrig w dawce, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora CYP3A. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania leków umiarkowanie indukujących CYP3A, dawkę produktu leczniczego Alunbrig można zwiększać o 30 mg co 7 dni w stosunku do dotychczas tolerowanej dawki produktu leczniczego Alunbrig, maksymalnie do dwukrotnej dawki produktu leczniczego Alunbrig, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania leku umiarkowanie indukującego CYP3A. Po odstawieniu leku umiarkowanie indukującego CYP3A należy wznowić podawanie produktu leczniczego Alunbrig w dawce, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania leku umiarkowanie indukującego CYP3A.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- brygatynib

Nadwrażliwość na światło i fotodermatoza

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig występowała nadwrażliwość na światło (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentom należy zalecić, aby unikali długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Alunbrig i przez co najmniej 5 dni po przerwaniu leczenia. Należy poinstruować pacjentów, aby podczas przebywania na zewnątrz nosili nakrycie głowy i odzież chroniącą skórę oraz stosowali krem z filtrem przeciwsłonecznym chroniącym przed szerokim spektrum promieniowania UVA/UVB i balsam do ust (SPF \geq 30), w celu ochrony przed potencjalnymi oparzeniami słonecznymi. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości na światło (\geq 3. stopnia) należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Alunbrig do czasu poprawy do stanu przed rozpoczęciem stosowania produktu. Dawkę należy odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.2 ChPL).

Płodność

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tego produktu. Mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alunbrig (patrz punkt 4.6 ChPL).

Laktoza

Alunbrig zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy rozpocząć i prowadzić pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu lekami przeciwnowotworowymi.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Obecność ALK-dodatniego NDRP należy potwierdzić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Do wyodrębnienia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest wykonanie zwalidowanego testu w kierunku ALK (patrz punkt 5.1 ChPL). Ocenę ALK-dodatniego NDRP należy przeprowadzić w laboratorium z potwierdzonym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach.

10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Brygatynib (produkt leczniczy Alunbrig) jest refundowany u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach wykazu leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnych w ramach programu lekowego – program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (MZ 22/08/2022).

Tabela 50. Obecny sposób finansowania komparatora – brygatynib.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Brigatinib</i>	Alunbrig, tabl. powl., 180 mg	28 szt.	1209.0, Brygatynib	17567,28	18445,64	18445,64	B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinib</i>	Alunbrig, tabl. powl., 90 mg	28 szt.	1209.0, Brygatynib	8783,64	9222,82	9222,82	B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinibum</i>	Alunbrig, tabl. powl., 30 mg	28 szt.	1209.0, Brygatynib	2927,88	3074,27	3074,27	B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinibum</i>	Alunbrig, tabl. powl., 90+180 mg	28 szt. (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg)	1209.0, Brygatynib	17567,28	18445,64	16139,94	B.6.	bezpłatny

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

10.5 Opis komparatora – cerytynib

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Zykadia z dnia 25.02.2022 r. (*ChPL Zykadia 2022*).

Tabela 51. Opis komparatora – cerytynib.

Opis komparatora – cerytynib		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/999/001-003
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 maja 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	25.02.2022 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
	Kod ATC	L01XE28
Dostępne preparaty	Zykadia 150 mg kapsułki twarde	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Mechanizm działania</p> <p>Cerytynib jest doustnym, wysoce selektywnym i silnym inhibitorem ALK. Cerytynib hamuje autofosforylację ALK, fosforylację białek sygnałowych położonych niżej w kaskadzie sygnałowej, przebiegającą za pośrednictwem ALK oraz proliferację zależnych od ALK komórek rakowych zarówno <i>in vitro</i>, jak i <i>in vivo</i>. Translokacja ALK determinuje ekspresję powstałych w jej wyniku białek fuzyjnych i w konsekwencji aberrację szlaku sygnałowego ALK w NDRP. W większości przypadków NDRP partnerem dla ALK w translokacji jest białko EML4; w jej wyniku powstaje</p>	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora – cerytynib

białko fuzyjne EML4-ALK zawierające domenę kinazy proteinowej ALK połączoną z N-terminalną częścią EML4. Wykazano skuteczność cerytynibu przeciwko aktywności EML4-ALK w linii komórkowej NDRP (H2228), powodującą zahamowanie proliferacji komórek *in vitro* oraz regresję guzów w obcogatunkowych przeszczepach z komórek H2228 u myszy i szczurów.

Właściwości farmakokinetyczne*Wchłanianie*

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

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora – cerytynib

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A był głównym enzymem odpowiedzialnym za klirens metaboliczny cerytynibu. Po pojedynczym doustnym podaniu cerytynibu znakowanego radioaktywnie w dawce 750 mg na czczo, cerytynib był głównym składnikiem krążącym w osoczu krwi człowieka. Łącznie stwierdzono 11 metabolitów krążących w osoczu w małych stężeniach, a średni udział każdego z nich w AUC radioaktywności wynosił $\leq 2,3\%$. Główne szlaki przemian metabolicznych zidentyfikowane u osób zdrowych obejmowały monooksygenację, O-dealkilację i N-formylację. Do szlaków wtórnej biotransformacji z udziałem produktów pierwotnych przemian metabolicznych należała glukuronidacja i dehydrogenacja. Obserwowano również przyłączanie grupy tiolowej do O-dealkilowanego cerytynibu.

Eliminacja

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

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora – cerytynib	
Wskazanie	<p><i>Wpływ wieku, płci i rasy</i></p> <p>Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że wiek, płeć i rasa pacjentów nie mają klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na cerytynib.</p> <p><i>Elektrofizjologia serca</i></p> <p>Ryzyko wydłużenia odstępu QT pod wpływem cerytynibu oceniano w siedmiu badaniach klinicznych z produktem leczniczym Zykadia. Wykonywano seryjne zapisy EKG po podaniu pojedynczej dawki leku oraz w stanie stacjonarnym, aby ocenić wpływ cerytynibu na odstęp QT u 925 pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 750 mg podawanej raz na dobę na czczo. Analiza kategorialna wartości odstających dotycząca danych z EKG wykazała wystąpienie nowego przypadku odstępu QTc >500 ms u 12 pacjentów (1,3%). U 58 pacjentów (6,3%) nastąpiło wydłużenie QTc o >60 ms względem wartości początkowych. Centralna analiza tendencji w danych dotyczących QTc przy przeciętnych stężeniach w stanie stacjonarnym z badania A2301 wykazała, że górna granica 2-stronnego 90% CI dla wydłużenia odstępu QTc względem wartości początkowych wyniosła 15,3 ms po podaniu produktu leczniczego Zykadia w dawce 750 mg na czczo. Z analizy farmakokinetyki wynika, że cerytynib powoduje zależne od stężenia wydłużenie odstępu QTc.</p> <p>Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).</p> <p>Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca), wcześniej leczonych kryzotynibem.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Zykadia wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. Maksymalna zalecana dawka wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę.</p> <p>Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne. W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę, chyba, że kolejna dawka przypada w ciągu 12 godzin. W razie wystąpienia wymiotów w trakcie leczenia nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale kontynuować leczenie przyjmując kolejną dawkę o wyznaczonej porze.</p> <p>Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zykadia u pacjentów nietolerujących dawki 150 mg na dobę przyjmowanej z pożywieniem.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Zykadia jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletki należy przyjmować doustnie, raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia. Ważne jest przyjmowanie produktu leczniczego Zykadia z pożywieniem, aby osiągnąć odpowiednią ekspozycję na lek. Pożywieniem może być lekki lub pełny posiłek. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich żuć ani kruszyć.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Hepatotoksyczność</p> <p>W badaniach klinicznych przypadki hepatotoksyczności występowały u 1,1% pacjentów otrzymujących cerytynib. Wzrost aktywności ALAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 25% pacjentów. W większości przypadków wystarczającym działaniem było wstrzymanie podawania leku i</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora – cerytynib

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

Śródmiąższowa choroba płuc/Zapalenie płuc

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

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych cerytynibem obserwowano wydłużenie odstępu QTc, mogące powodować zwiększone ryzyko tachyarytmii komorowych (np. *torsade de pointes*) lub nagłego zgonu. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Zykadia u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i możliwe ryzyko związane ze stosowaniem cerytynibu u pacjentów ze współistniejącą bradykardią (częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę [bpm]), pacjentów z wydłużeniem QTc w wywiadzie lub skłonnością do wydłużenia QTc, pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne lub inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT oraz u pacjentów z istotną współistniejącą chorobą serca i (lub) zaburzeniami elektrolitów. Zaleca się okresowe monitorowanie stanu pacjenta badaniami EKG oraz okresową kontrolę stężenia elektrolitów (np. potasu) u tych pacjentów. W przypadku wystąpienia wymiotów, biegunki, odwodnienia lub zaburzeń czynności nerek, należy skorygować stężenie elektrolitów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms lub zmiany o >60 ms względem wartości początkowych i tachykardii typu *torsade de pointes* lub polimorficznej tachykardii komorowej bądź przedmiotowych lub podmiotowych objawów poważnej niemiarowości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zykadia na stałe. U pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms w co najmniej dwóch oddzielnych badaniach EKG należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia do czasu powrotu do wartości początkowych lub do uzyskania QTc ≤480 ms, a następnie wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 150 mg.

Bradykardia

U 21 z 925 (2,3%) pacjentów leczonych cerytynibem w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe przypadki bradykardii (częstość akcji serca poniżej 60 bpm). O ile to możliwe, należy unikać stosowania produktu leczniczego Zykadia jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wywołują bradykardię (np. lekami beta-adrenolitycznymi, niedihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego, klonidyną i digoksyną). Należy regularnie kontrolować częstość akcji serca i ciśnienie krwi. W przypadku objawów bradykardii niestanowiącej zagrożenia życia,

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora – certynib

należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia do chwili uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca wyniesie 60 bpm lub więcej, należy dokonać oceny jednocześnie stosowanych produktów leczniczych i w razie konieczności dostosować dawkę produktu leczniczego Zykadia. W przypadku bradykardii stanowiącej zagrożenie życia, produkt leczniczy Zykadia należy na trwałe odstawić, jeśli nie ustalono, który z jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych mógł powodować bradykardię; jeśli, jednak, występowanie bradykardii ma związek z jednocześnie przyjmowanym produktem leczniczym, o którym wiadomo, że wywołuje bradykardię lub niedociśnienie, podawanie produktu leczniczego Zykadia należy wstrzymać do uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca będzie wynosiła 60 bpm lub więcej. Jeśli istnieje możliwość przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki jednocześnie stosowanego leku, leczenie produktem leczniczym Zykadia należy wznowić w dawce zmniejszonej o 150 mg po powrocie do bradykardii bezobjawowej lub gdy częstość akcji serca wróci do wartości co najmniej 60 bpm, monitorując często stan pacjenta.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

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

Hiperglikemia

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

Wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy

U pacjentów leczonych certynibem w badaniach klinicznych wystąpił wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia wzrostu aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych. U pacjentów leczonych certynibem zgłaszano przypadki zapalenia trzustki.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie certynibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Opis komparatora – cerytynib

Badanie ALK

Potwierdzenie ALK-dodatniego NDRP powinno opierać się na przeprowadzeniu dokładnego i zwalidowanego testu na obecność ALK (patrz punkt 5.1 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia cerytynibem należy potwierdzić, że u danego pacjenta występuje ALK-dodatni NDRP. Badania na obecność ALK powinny być wykonywane w laboratoriach posiadających udokumentowane kompetencje w zakresie prowadzenia testów z wykorzystaniem danej techniki badania.

10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Cerytynib (produkt leczniczy Zykadia) jest refundowany u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach wykazu leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnych w ramach programu lekowego – program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (MZ 22/08/2022).

Tabela 52. Obecny sposób finansowania komparatora – cerytynib.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Ceritinibum</i>	Zykadia, kaps. twarde, 150 mg	150 szt.	1197.0, Cerytynib	21089,56	22144,04	22144,04	B.6.	bezpłatny

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

10.6 Opis komparatora – kryzotynib

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Xalkori z dnia 27.06.2022 r. (*ChPL Xalkori 2022*).

Tabela 53. Opis komparatora – kryzotynib.

Opis komparatora- kryzotynib		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	XALKORI 200 mg kapsułki twarde <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/12/793/001 • EU/1/12/793/002 XALKORI 250 mg kapsułki twarde <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/12/793/003 • EU/1/12/793/004
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 lipca 2016 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	27.06.2022 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
	Kod ATC	L01ED01
Dostępne preparaty	XALKORI 200 mg kapsułki twarde XALKORI 250 mg kapsułki twarde	

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- kryzotynib

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. <i>Hepatocyte Growth Factor Receptor</i>, c-Met), ROS1 (c-ros) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. <i>Recepteur d'Origine Nantais</i> RTK). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK, ROS1 i c-Met w testach biochemicznych, oraz hamuje fosforylację i modulowane, zależne od kinazy, fenotypy w testach komórkowych. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK (w tym [EML4]-ALK (<i>echinoderm microtubule-associated protein-like 4</i>) i [NPM]-ALK (<i>nucleophosmin</i>)), zdarzenia fuzji ROS1 lub amplifikacja <i>locus</i> genu ALK lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych ALK. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu zależała od dawki i była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach <i>in vivo</i>. Kryzotynib wykazywał także znaczącą aktywność przeciwnowotworową w badaniach przeszczepów heterogenicznych u myszy, gdzie nowotwory generowano przy użyciu panelu linii komórek NIH-3T3 zmodyfikowanych w celu ekspresji kluczowych fuzji ROS1 zidentyfikowanych w nowotworach człowieka. Przeciwnowotworowa skuteczność kryzotynibu była zależna od dawki i wykazywała korelację z hamowaniem fosforylacji ROS1 w warunkach <i>in vivo</i>.</p>
	<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Po podaniu pojedynczej dawki doustnej na czczo kryzotynib wchłania się osiągając maksymalne stężenia w czasie 4 do 6 godzin (mediana). Podczas podawania dwa razy na dobę stan stacjonarny był osiągnięty w ciągu 15 dni. Bezwzględna biodostępność kryzotynibu oceniono na 43% po podaniu pojedynczej doustnej dawki 250 mg. Posiłki wysokotłuszczowe zmniejszyły AUC_{inf} i C_{max} kryzotynibu o około 14% po podaniu pojedynczej dawki 250 mg zdrowym ochotnikom. Kryzotynib można podawać z pokarmem lub bez pokarmu (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Geometryczna średnia objętość dystrybucji (V_{ss}) kryzotynibu wynosiła 1772 l po dożylnym podaniu dawki 50 mg, co wskazuje na intensywną dystrybucję produktu leczniczego z osocza do tkanek. Wiązanie kryzotynibu z białkami osocza ludzkiego <i>in vitro</i> wynosi 91% i nie zależy od stężenia produktu leczniczego. Badania <i>in vitro</i> sugerują, że kryzotynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp).</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Badania <i>in vitro</i> wykazały, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami zaangażowanymi w klirens metaboliczny kryzotynibu. Głównymi szlakami metabolicznymi u ludzi była oksydacja pierścienia piperidyny do laktamu kryzotynibu oraz O-dealkilacja, z następczą koniugacją fazy 2 O-dealkilowanych metabolitów. 27 Badania <i>in vitro</i> na mikrosomach wątroby ludzkiej wykazały, że kryzotynib jest zależnym od czasu inhibitorem CYP2B6 i CYP3A (patrz punkt 4.5 ChPL). Badania <i>in vitro</i> wskazywały, że kliniczne interakcje lekowe w wyniku zależnej od kryzotynibu inhibicji metabolizmu produktów leczniczych, które są substratami CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6, są mało prawdopodobne. Badania <i>in vitro</i> pokazały, że kryzotynib jest słabym inhibitorem UGT1A1 i UGT2B7 (patrz punkt 4.5 ChPL). Badania <i>in vitro</i> wykazały jednak, że kliniczne</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- kryzotynib

interakcje lekowe w wyniku zależnego od kryzotynibu hamowania metabolizmu produktów leczniczych, które są substratami UGT1A4, UGT1A6 lub UGT1A9, są mało prawdopodobne. Badania *in vitro* na hepatocytach ludzkich wskazują, że kliniczne interakcje lekowe są mało prawdopodobne w wyniku zależnej od kryzotynibu indukcji metabolizmu produktów leczniczych, które są substratami CYP1A2.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczych dawek kryzotynibu okres półtrwania leku w osoczu pacjentów wynosił 42 godziny. Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej dawki 250 mg kryzotynibu znakowanego radioaktywnie 63% i 22% podanej dawki stwierdzano, odpowiednio, w kale i moczu. Około 53% i 2,3% podanej dawki kryzotynibu pojawiało się w postaci niezmienionej, odpowiednio, w kale i moczu. Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi, które są substratami transporterów Kryzotynib jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp) *in vitro*. Z tego względu kryzotynib może potencjalnie zwiększać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami P-gp (patrz punkt 4.5 ChPL). Kryzotynib jest inhibitorem OCT1 i OCT2 w warunkach *in vitro*. Z tego względu kryzotynib może zwiększać stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami OCT1 i OCT2 (patrz punkt 4.5 ChPL). Kryzotynib w stężeniach istotnych klinicznie u ludzi nie hamuje wychwytu wątrobowego białek transportowych: polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP)1B1 lub OATP1B3, ani nerkowego wychwytu białek transportowych: nośnika anionów organicznych (OAT)1 lub OAT3 w warunkach *in vitro*. Z tego względu kliniczne interakcje lekowe, zachodzące w wyniku hamowania wychwytu wątrobowego lub nerkowego produktów leczniczych, które są substratami dla tych transporterów, są mało prawdopodobne.

Wpływ na inne białka transportowe

Kryzotynib w stężeniach istotnych klinicznie nie jest inhibitorem białka BSEP w warunkach *in vitro*.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Kryzotynib jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Pacjentów z określonymi według klasyfikacji NCI łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (z aktywnością AspAT > GGN i stężeniem bilirubiny całkowitej \leq GGN lub z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym GGN, lecz nie więcej niż 1,5 raza), umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej od $> 1,5 \times$ GGN do $\leq 3 \times$ GGN) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (z jakąkolwiek aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN) oraz pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (z aktywnością AspAT i stężeniem bilirubiny całkowitej \leq GGN), stanowiących sparowaną 28 grupę kontrolną w stosunku do pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, włączono do otwartego badania klinicznego bez randomizacji (badanie 1012). Po podawaniu kryzotynibu w dawce 250 mg dwa razy na dobę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (N=10) stwierdzano podobną ekspozycję ogólnoustrojową na kryzotynib w stanie stacjonarnym do stwierdzonej u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (N=8), przy czym ilorazy średnich geometrycznych pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu, wyrażającego ekspozycję dobową w stanie stacjonarnym (AUCdaily), oraz Cmax wyniosły odpowiednio 91,1% i 91,2%. Nie zaleca się dostosowywania dawki początkowej kryzotynibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Po podawaniu kryzotynibu w dawce 200 mg dwa razy na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (N=8) stwierdzono większą ekspozycję ogólnoustrojową na kryzotynib w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (N=9) przy tej samej dawce, a iloraz średnich geometrycznych AUCdaily oraz Cmax wyniosły odpowiednio 150% i

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- kryzotynib

144%. Jednak ekspozycja ogólnoustrojowa na kryzotynib u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stosujących dawkę 200 mg dwa razy na dobę była porównywalna ze stwierdzoną u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby stosujących dawkę 250 mg dwa razy na dobę, a ilorazy średnich geometrycznych pola powierzchni AUCdaily oraz Cmax wynosiły odpowiednio 114% i 109%. Parametry ekspozycji ogólnoustrojowej na kryzotynib, AUCdaily i Cmax u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (N=6) otrzymujących kryzotynib w dawce 250 mg raz na dobę stanowiły odpowiednio około 64,7% i 72,6% wartości tych parametrów oznaczonych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących dawkę 250 mg dwa razy na dobę. W przypadku podawania kryzotynibu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie jego dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z łagodnymi (klirens kreatyniny ≥ 60 i < 90 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek byli włączeni do jednoramiennych badań 1001 i 1005. Oceniono wpływ czynności nerek mierzonej na podstawie początkowej wartości klirensu kreatyniny na obserwowane minimalne stężenia kryzotynibu w stanie stacjonarnym (C_{trough}, ss). W badaniu 1001 skorygowana średnia geometryczna C_{trough}, ss w osoczu u pacjentów z łagodnymi (N=35) i umiarkowanymi (N=8) zaburzeniami czynności nerek była odpowiednio o 5,1% i 11% większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W badaniu 1005 skorygowana średnia geometryczna C_{trough}, ss kryzotynibu u pacjentów z łagodnymi (N=191) i umiarkowanymi (N=65) zaburzeniami czynności nerek była odpowiednio o 9,1% i 15% większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponadto populacyjna analiza farmakokinetyczna z wykorzystaniem danych z badań 1001, 1005 i 1007 wykazała, że klirens kreatyniny nie ma znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kryzotynibu. Ze względu na to, że zwiększenie ekspozycji na kryzotynib było niewielkie (5%–15%), nie zaleca się dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Po podaniu pojedynczej dawki 250 mg osobom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy, wartości AUC_{inf} i C_{max} dla kryzotynibu zwiększyły się odpowiednio o 79% i 34%, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się dostosowanie dawki kryzotynibu podczas podawania pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL).

Wiek

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę kryzotynibu (patrz punkty 4.2 i 5.1 ChPL).

Masa ciała i płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że masa ciała ani płeć nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kryzotynibu.

Pochodzenie etniczne

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że przewidywane pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) (95% CI) było o 23%–37% większe u Azjatów (N=523) niż u pacjentów innych niż Azjaci (N=691). W badaniach u pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NSCLC (N=1669) następujące działania niepożądane zgłaszane były częściej u Azjatów (N=753) niż u pacjentów innych niż Azjaci (N=916), przy czym bezwzględna różnica częstości

Opis komparatora- kryzotylib	
Wskazanie	<p>występowania wynosiła $\geq 10\%$: zwiększona aktywność aminotransferaz, zmniejszony apetyt, neutropenia i leukopenia. Żadne działanie niepożądane leku nie było zgłaszane z częstością $\geq 15\%$.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Dostępne są ograniczone dane w tej podgrupie pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.1 ChPL). Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań 1001, 1005 i 1007 stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę kryzotylibu.</p> <p><u>Elektrofizjologia serca</u></p> <p>Potencjalne wydłużenie odstępu QT pod wpływem kryzotylibu oceniano u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC, którzy otrzymywali kryzotylib w dawce 250 mg dwa razy na dobę. Wykonywano seryjne zapisy EKG w trzech powtórzeniach po podaniu pojedynczej dawki oraz w stanie stacjonarnym w celu oceny wpływu kryzotylibu na odstępy QT. U trzydziestu czterech z 1619 pacjentów (2,1%) z przynajmniej 1 po początkowej ocenie EKG stwierdzono QTcF ≥ 500 ms, a u 79 z 1585 pacjentów (5,0%) z początkową i przynajmniej 1 po początkowej ocenie EKG wydłużenie od wartości początkowej QTcF ≥ 60 ms, w automatycznej ocenie zapisu EKG z urządzenia (patrz punkt 4.4 ChPL). Badanie pomocnicze EKG z użyciem zaślepionych ręcznych pomiarów zapisów EKG przeprowadzono u 52 pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC, którzy otrzymywali kryzotylib w dawce 250 mg dwa razy na dobę. U jedenastu (21%) pacjentów nastąpiło wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące od ≥ 30 do < 60 ms, natomiast u jednego pacjenta (2%) nastąpiło wydłużenie odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych wynoszące ≥ 60 ms. U żadnego pacjenta nie wystąpiła maksymalna wartość QTcF ≥ 480 ms. Analiza tendencji centralnej wykazała, że wszystkie górne granice przedziału ufności 90% CI dla średniej zmiany odstępu QTcF w stosunku do wartości początkowych we wszystkich punktach czasowych w dniu 1. cyklu 2 wynosiły < 20 ms. Analiza farmakokinetyczna i farmakodynamiczna sugerowała związek pomiędzy stężeniem kryzotylibu w osoczu a QTc. Ponadto stwierdzono, że spowolnienie czynności serca było związane ze zwiększonym stężeniem kryzotylibu w osoczu (patrz punkt 4.4 ChPL), z największym średnim spowolnieniem częstości rytmu serca o 17,8 uderzeń na minutę po 8 godzinach w dniu 1. cyklu 2.</p> <p>XALKORI w monoterapii jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. <i>anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer</i>), • leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, • leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
Dawkowanie i sposób podawania	<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>Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą. Nie należy ich kruszyć, rozpuszczać lub otwierać. Można je przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu. Należy unikać spożywania grejpfrutów lub soku grejpfrutowego, gdyż mogą one powodować zwiększenie stężenia</p>

Opis komparatora- kryzotynib	
Przeciwwskazania	<p>kryzotynibu w osoczu. Należy unikać stosowania ziela dziurawca zwyczajnego, gdyż może zmniejszać stężenie kryzotynibu w osoczu (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na kryzotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. <p><i>Ocena statusu ALK i ROS1</i></p> <p>Ważne jest, aby ocenić status ALK lub ROS1 pacjenta z zastosowaniem odpowiednio zwalidowanych i niezawodnych metod, co pozwoli uniknąć wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych.</p> <p><i>Hepatotoksyczność</i></p> <p>U pacjentów leczonych kryzotynibem w badaniach klinicznych zgłaszano wywołaną przez produkt hepatotoksyczność (w tym przypadki prowadzące do zgonu) (patrz punkt 4.8 ChPL). 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. Zalecenia dotyczące pacjentów ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.2 ChPL.</p> <p><i>Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc</i></p> <p>U pacjentów leczonych kryzotynibem może wystąpić ciężka, zagrażająca życiu lub prowadząca do zgonu śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. <i>interstitial lung disease</i>)/zapalenie płuc. Należy monitorować pacjentów, u których występują objawy ze strony układu oddechowego wskazujące naILD/zapalenie płuc. W przypadku podejrzeniaILD/zapalenia płuc kryzotynib należy odstawić. Związane z leczeniemILD/zapalenie płuc należy wziąć pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym u pacjentów z chorobami podobnymi doILD, takimi jak: zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zapalenie płuc z nadwrażliwości, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i>), zapalenie pęcherzyków płucnych, naciek w płucach, zapalenie płuc, obrzęk płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, wysięk opłucnowy, zachłystowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zarostowe zapalenie oskrzelików i rozstrzenie oskrzeli. Należy wykluczyć inne możliwe przyczynyILD/zapalenia płuc oraz odstawić na stałe kryzotynib u pacjentów, u których rozpoznanoILD/zapalenie płuc związane z leczeniem (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).</p> <p><i>Wydłużenie odstępu QT</i></p> <p>W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych kryzotynibem (patrz punkty 4.8 i 5.2 ChPL) obserwowano wydłużenie odstępu QTc, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka tachyarytmii komorowej (np. Torsade de Pointes) lub nagłego zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem kryzotynibu u pacjentów z występującą wcześniej bradykardią, z wydłużeniem odstępu QTc w wywiadzie lub predyspozycją do wydłużenia odstępu QTc, przyjmujących jednocześnie leki przeciwaritmiczne lub inne produkty lecznicze wydłużające odstęp QT oraz u pacjentów z występującą chorobą serca i (lub) zaburzeniami elektrolitowymi. Kryzotynib należy podawać ostrożnie u tych pacjentów i okresowo monitorować stan pacjenta badaniem EKG, oraz kontrolować stężenia elektrolitów i czynność nerek. Podczas stosowania kryzotynibu należy wykonać badanie EKG i oznaczenie stężenia elektrolitów (np. wapnia, magnezu, potasu) w możliwie krótkim czasie przed podaniem pierwszej dawki, a następnie zaleca się okresowe monitorowanie EKG i stężenia elektrolitów, zwłaszcza na początku leczenia, w przypadku wymiotów, biegunki, odwodnienia lub zaburzenia czynności nerek. Jeśli konieczne, należy skorygować stężenia</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>W leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i>, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu</p>

Opis komparatora- kryzotynib

elektrolitów. Jeśli odstęp QTc wydłuży się o 60 ms lub więcej w stosunku do wartości początkowej, a długość odstępu QTc będzie wynosiła < 500 ms, należy odstawić kryzotynib i skonsultować się z kardiologiem. Jeśli odstęp QTc wydłuży się do 500 ms lub więcej, konieczna jest natychmiastowa konsultacja kardiologiczna. Zalecenia dotyczące pacjentów, u których wystąpi wydłużenie odstępu QTc, patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2 ChPL.

Bradykardia

W badaniach klinicznych u 13% pacjentów leczonych kryzotynibem zgłaszano przypadki bradykardii z jakiegokolwiek przyczyny. U pacjentów 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. Należy regularnie monitorować częstość rytmu serca i ciśnienie tętnicze. W przypadku bezobjawowej bradykardii nie ma konieczności dostosowania dawki. Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów, u których wystąpiła objawowa bradykardia, patrz punkty Dostosowanie dawki i Działania niepożądane (patrz punkty 4.2 i 4.8 ChPL).

Niewydolność serca

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu i podczas monitorowania działań niepożądanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie, zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu działania niepożądane w postaci niewydolności serca (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci, 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.

Neutropenia i leukopenia

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC neutropenię stopnia 3. i 4. zgłaszano bardzo często (12%). Leukopenię stopnia 3 lub 4. zgłaszano często (3%) (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu u mniej niż 0,5% pacjentów wystąpiła gorączka neutropeniczna. 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 (patrz punkt 4.2 ChPL).

Perforacja w obrębie przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych kryzotynibu zgłaszano przypadki perforacji w obrębie przewodu pokarmowego. Po wprowadzeniu kryzotynibu do obrotu zgłaszano przypadki perforacji w obrębie przewodu pokarmowego prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Kryzotynib należy stosować z ostrożnością u pacjentów 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 pacjentom, u których wystąpi perforacja w obrębie przewodu pokarmowego.

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- kryzotynib

Pacjentów należy poinformować, jakie są pierwsze objawy perforacji przewodu pokarmowego i zalecić niezwłoczne skonsultowanie się z lekarzem w razie ich wystąpienia.

Wpływ na nerki

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu obserwowano u pacjentów zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zmniejszenie klirensu kreatyniny. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych kryzotynibem 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 pacjentów na początku oraz w trakcie leczenia kryzotynibem. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka lub z zaburzeniami czynności nerek w wywiadzie (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niewymagającymi dializy otrzewnowej lub hemodializy, należy dostosować dawkę kryzotynibu (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).

Wpływ na wzrok

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu, u pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim NSCLC (N=1722) ubytek pola widzenia w stopniu 4. z utratą wzroku zgłoszono u 4 (0,2%) pacjentów. Zgłaszano, że potencjalnymi przyczynami utraty wzroku są zanik nerwu wzrokowego i zaburzenia nerwu wzrokowego. U pacjentów z niedawno rozpoznaną ciężką utratą wzroku (najlepsza ostrość wzroku po korekcji poniżej 6/60 w jednym oku lub obu oczach), należy przerwać leczenie kryzotynibem (patrz punkt 4.2 ChPL). Należy przeprowadzić odpowiednie badania okulistyczne: badanie najlepszej ostrości wzroku po korekcji, zdjęcie siatkówki oka, badanie pola widzenia, optyczną koherentną tomografię dna oka (OCT) oraz inne badania okulistyczne, które przeprowadza się u pacjentów z nowo rozpoznaną ciężką utratą wzroku. Brak jest wystarczających informacji, które pozwoliłyby na określenie ryzyka związanego ze wznowieniem podawania kryzotynibu u pacjentów z ciężką utratą wzroku. Decyzja o wznowieniu podawania kryzotynibu powinna uwzględniać potencjalne korzyści z leczenia dla pacjenta. Jeśli zaburzenia widzenia utrzymują się lub nasilają, zaleca się przeprowadzenie konsultacji okulistycznej (patrz punkt 4.8 ChPL).

Nadwrażliwość na światło

U pacjentów leczonych produktem Xalkori zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić, aby podczas stosowania produktu Xalkori unikali długotrwałego przebywania na słońcu, a podczas przebywania na świeżym powietrzu stosowali środki ochronne (np. odzież ochronną i (lub) preparaty z filtrem przeciwsłonecznym).

Interakcje lekowe

Należy unikać jednoczesnego stosowania kryzotynibu z silnymi inhibitorami CYP3A4 lub silnymi i umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5 ChPL). Należy unikać jednoczesnego stosowania kryzotynibu z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5 ChPL). Należy unikać stosowania kryzotynibu w skojarzeniu z innymi lekami powodującymi spowolnienie czynności serca, produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT i (lub) lekami przeciwarytmicznymi (patrz punkt 4.4 Wydłużenie odstępu QT, Bradykardia i punkt 4.5 ChPL).

Interakcje z pokarmem

W trakcie leczenia kryzotynibem należy unikać grejpfrutów oraz soku grejpfrutowego (patrz punkty 4.2 i 4.5 ChPL).

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Opis komparatora- kryzotynib	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<i>Rozpoznanie histologiczne inne niż gruczolakorak</i>
	Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z rozpoznaniem ALK-dodatniego lub ROS1-dodatniego NSCLC innego niż gruczolakorak, w tym raka płaskonabłonkowego (ang. <i>squamous cell carcinoma, SCC</i>) (patrz punkt 5.1 ChPL).
	Sód w diecie Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce twardej 200 mg lub 250 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
	Leczenie produktem XALKORI powinno być rozpoczęte i prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Badanie ALK i ROS1 Przy kwalifikacji pacjentów do leczenia produktem XALKORI konieczne jest wykonanie dokładnego i zwalidowanego testu na obecność ALK lub ROS1 (informacje o testach wykorzystywanych w badaniach klinicznych, patrz punkt 5.1 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia kryzotynibem należy potwierdzić, że u danego pacjenta występuje ALK-dodatni lub ROS1-dodatni NSCLC. Oceny należy przeprowadzić w laboratoriach z udokumentowanym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach (patrz punkt 4.4 ChPL).

10.6.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Kryzotynib (produkt leczniczy Xalkori) jest refundowany u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z wykazu leków refundowanych – program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (MZ 22/08/2022).

Tabela 54. Obecny sposób finansowania komparatora – kryzotynib.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Crizotinibum</i>	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt.	1151.0, Kryzotynib	13940,42	14637,44	14637,44	B.6.	bezpłatny
<i>Crizotinibum</i>	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	1151.0, Kryzotynib	17425,53	18296,81	18296,81	B.6.	bezpłatny

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

10.7 Leki refundowane w Polsce w leczeniu NDRP w ramach programu lekowego

Tabela 55. Leki refundowane w Polsce w leczeniu NDRP w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 22/08/2022).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Afatinib</i>	Giotrif, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych- afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny
<i>Afatinib</i>	Giotrif, tabl. powl., 30 mg	28 szt.	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych- afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny
<i>Afatinib</i>	Giotrif, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	1127.0, Inhibitory kinaz białkowych- afatynib	7938,00	8334,90	8334,90	B.6.	bezpłatny
<i>Alectinibum</i>	Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	1190.0, Alectinib	22826,62	23967,95	23967,95	B.6.	bezpłatny
<i>Atezolizumabum</i>	Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg	1 fiol.a 20 ml	1183.0, Atezolizumab	19389,24	20358,70	20358,70	<1>B.5.; <2>B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinib</i>	Alunbrig, tabl. powl., 180 mg	28 szt.	1209.0, Brygatynib	17567,28	18445,64	18445,64	B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinib</i>	Alunbrig, tabl. powl., 90 mg	28 szt.	1209.0, Brygatynib	8783,64	9222,82	9222,82	B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinibum</i>	Alunbrig, tabl. powl., 30 mg	28 szt.	1209.0, Brygatynib	2927,88	3074,27	3074,27	B.6.	bezpłatny
<i>Brigatinibum</i>	Alunbrig, tabl. powl., 90+180 mg	28 szt. (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg)	1209.0, Brygatynib	17567,28	18445,64	16139,94	B.6.	bezpłatny
<i>Ceritinibum</i>	Zykadia, kaps. twarde, 150 mg	150 szt.	1197.0, Cerytynib	21089,56	22144,04	22144,04	B.6.	bezpłatny
<i>Crizotinibum</i>	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt.	1151.0, Kryzotynib	13940,42	14637,44	14637,44	B.6.	bezpłatny

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Crizotinibum</i>	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	1151.0, Kryzotynib	17425,53	18296,81	18296,81	B.6.	bezpłatny
<i>Dacomitinibum</i>	Vizimpro, tabl. powl., 15 mg	30 szt.	1224.0, Dakomitynib	9271,80	9735,39	3245,13	B.6.	bezpłatny
<i>Dacomitinibum</i>	Vizimpro, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	1224.0, Dakomitynib	9271,80	9735,39	6490,26	B.6.	bezpłatny
<i>Dacomitinibum</i>	Vizimpro, tabl. powl., 45 mg	30 szt.	1224.0, Dakomitynib	9271,80	9735,39	9735,39	B.6.	bezpłatny
<i>Durvalumabum</i>	Imfinzi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1218.0, Durwalumab	9828,00	10319,40	10319,40	B.6.	bezpłatny
<i>Durvalumabum</i>	Imfinzi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 2,4 ml	1218.0, Durwalumab	2358,72	2476,66	2476,66	B.6.	bezpłatny
<i>Lorlatinibum</i>	Lorviqua, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	1225.0, Lorlatynib	21747,53	22834,91	22834,91	B.6.	bezpłatny
<i>Lorlatinibum</i>	Lorviqua, tabl. powl., 25 mg	90 szt.	1225.0, Lorlatynib	16310,65	17126,18	17126,18	B.6.	bezpłatny
<i>Nintedanibum</i>	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	120 szt.	1178.0, Nintedanib- 2	9743,12	10230,28	10230,28	B.6.	bezpłatny
<i>Nintedanibum</i>	Vargatef, kapsułki miękkie, 100 mg	60 szt.	1178.0, Nintedanib- 2	6192,00	6501,60	6501,60	B.6.	bezpłatny
<i>Nintedanibum</i>	Vargatef, kapsułki miękkie, 150 mg	60 szt.	1178.0, Nintedanib- 2	9288,00	9752,40	9752,40	B.6.	bezpłatny
<i>Nivolumabum</i>	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1144.0, Niwolumab	6388,86	6708,30	6708,30	<1>B.6.; <2>B.10.; <3>B.52.; <4>B.59.; <5>B.100.	bezpłatny
<i>Nivolumabum</i>	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	1144.0, Niwolumab	2555,54	2683,32	2683,32	<1>B.6.; <2>B.10.; <3>B.52.; <4>B.59.; <5>B.100.	bezpłatny

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Osimertinibum</i>	Tagrisso, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	1169.0, Ozymertynib	24840,00	26082,00	13041,00	B.6.	bezpłatny
<i>Osimertinibum</i>	Tagrisso, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	1169.0, Ozymertynib	24840,00	26082,00	26082,00	B.6.	bezpłatny
<i>Pembrolizumabum</i>	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	1143.0, Pembrolizumab	14082,64	14786,77	14786,77	B.6.; B.59.	bezpłatny

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

10.8 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 56. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (MZ 22/08/2022).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem afatynibu lub dakomitynibu (mutacja w genie EGFR).</p> <p>1.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified- NOS); <p>1.2. Obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor - EGFR) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny</p>	<p>1. Dawkowanie leków w programie</p> <p>Dawkowanie leków w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych; b) Potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów EGFR oraz ALK lub ROS1) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PDL1) zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych (w pierwszej kolejności należy wykonać badanie w kierunku mutacji w genie EGFR, co uzasadniają wytyczne postępowania diagnostycznego); c) Morfologia krwi z rozmazem; d) Oznaczenia stężenia kreatyniny; e) Oznaczenie stężenia bilirubiny; f) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; g) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej; h) Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>certyfi­kat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>1.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>1.4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu. U chorych z planowanym leczeniem dakomitynibem nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym</p> <p>1.6. Wiek powyżej 18. roku życia;</p>		<p>i) Oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD-L1;</p> <p>j) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>k) Elektrokardiografia (EKG);</p> <p>l) Badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>m) Inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia</p> <p>a) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>b) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>c) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>d) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>e) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej;</p> <p>f) Oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>g) Oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;</p> <p>h) EKG;</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.7. Sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>1.8. Nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>1.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>1.11. Czynności wątroby umożliwiające leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>1.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania afinitybu albo dakomitynybu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p>		<p>i) Oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynybu albo brygatynybu.</p> <p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych z wyjątkiem badań czynnościowych tarczycy, które powinny być wykonywane co 8 tygodni.</p> <p>W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii: Punkty a-h co 6-12 tygodni.</p> <p>W przypadku durwalumabu: Punkty g-h co 12 tygodni.</p> <p>W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkty a-f przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej) • Punkty g-h w odstępach 6-12 tygodniowych <p>W przypadku atezolizumabu w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 3-6 tygodniowych.</p> <p>W fazie indukcji (podawanie atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w terapii drobnokomórkowego raka płuc) - wymienione badania (z wyjąt-</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.13. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>1.14. Wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania;</p> <p>1.15. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		<p>kiem badań czynności tarczycy) powinny być wykonywane przed każdym cyklem. W fazie leczenia podtrzymującego atezolizumabem w monoterapii w terapii drobnokomórkowego raka płuca – wymienione badania (z wyjątkiem badań czynności tarczycy) powinny być wykonywane w odstępach 3-6 tygodniowych. Badania czynnościowe tarczycy powinny być wykonywane co 12 tygodni.</p> <p>W przypadku niwolumabu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia- w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania- 14 dni).</p>
<p>2. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca) – ozymertynib (mutacja w genie EGFR) lub drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem, dakomitynibem lub gefity-</p>		<p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.</p> <p>W przypadku alektynibu albo brygatynibu oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej powinno być wykonywane co 2 tygodnie w ciągu pierwszego miesiąca a następnie w razie wskazań klinicznych.</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>nibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) - ozymertynib (mutacja T790M w genie EGFR)</p> <p>2.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, lub c) raka niedrobnokomórkowego NOS; <p>2.2. W przypadku kwalifikacji do:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) pierwszej linii leczenia- obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor- EGFR) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu, b) drugiej linii leczenia- obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu; 		<p>3. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza; b) Inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej. <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące.</p> <p>W przypadku terapii atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca- co 2 cykle.</p> <p>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia- w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania- 14 dni).</p> <p>W przypadku pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wymienione badania wykonywane są co 9-12 tygodni.</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>2.4. Progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu, gefitynibu lub dakomitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie EGFR – dotyczy stosowania ozymertynibu w drugiej linii leczenia;</p> <p>2.5. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>2.6. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu. U chorych z planowanym leczeniem dakomitynibem</p>		<p>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia skojarzonego docetakselem i nintedanibem należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne - zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego docetaksel.</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 11. pkt. 11.1., powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>a) Gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</p> <p>b) Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych- SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>c) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;</p> <p>2.7. Wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>2.8. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>2.9. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmięszowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca);</p> <p>2.10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>2.11. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>2.12. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p>		<p>formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ);</p> <p>d) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 11. pkt. 11.1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2.13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>2.14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>2.15. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>2.16. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.</p>		
<p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>3. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pacjentów z rearanżacją w genie ALK przy wykorzystaniu substancji czynnej:</p> <p>a) kryzotynib (rearanżacja genów ALK lub ROS1) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>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 jednofarmakowej stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu),</p> <p>b) alektynib (rearanżacja genów ALK) albo certynib (rearanżacja genów ALK) albo brygatynib (rearanżacja genów ALK) w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK,</p> <p>c) lorlatynib (rearanżacja genów ALK) w leczeniu pacjentów z progresją po zastosowaniu inhibitorów ALK drugiej generacji u chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego raka niedrobnokomórkowego płuca.</p> <p>3.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>płuca z przewagą utkania gruczolakoraka (w przypadku alektynibu albo lorlatynibu dodatkowo dopuszcza się rozpoznanie raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS);</p> <p>3.2. Obecność rearanzacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescencie in situ hybridisation- FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu lub obecność rearanzacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing - NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>3.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanzacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anty-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</p> <p>3.4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>3.5. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu (w przypadku alektynibu, cerytynibu albo brygatynibu nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu);</p> <p>3.6. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>3.7. Wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>3.8. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>3.9. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>3.10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>3.11. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>3.12. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>3.13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu lub alektynibu lub cerytynibu lub brygatynibu lub lorlatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>3.14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>4. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab:</p> <p>c) Rak płaskonabłonkowy i niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 \geq 50% – pembrolizumab w monoterapii</p> <p>d) Rak niepłaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 $<$ 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>e) Rak płaskonabłonkowy oraz ekspresja PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną</p> <p>4.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy);</p> <p>4.2. Niestosowanie wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów); za leczenie systemowe nie uznaje się leczenia uzupełniającego pooperacyjnego oraz chemioterapii stosowanej podczas skojarzonej radiochemioterapii w stadium miejscowego zaawansowania;</p> <p>4.3. Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych z wykorzystaniem metody wskazanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego pembrolizumabu lub przy użyciu koncentratu przeciwciała DAKO 22C3 lub przeciwciała Ventana SP263 w zakresie następujących kryteriów:</p> <p>a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy- kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu w monoterapii</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% -kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. w raku niepłaskonabłonkowym – w schemacie: pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (karboplatiną albo cisplatyną) w leczeniu indukcyjnym (4 podania co 3 tygodnie), a następnie pembrolizumab z pemetreksedem w leczeniu podtrzymującym; ii. w raku płaskonabłonkowym- w schemacie: pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu indukcyjnym (4 podania co 3 tygodnie) a następnie pembrolizumab w leczeniu podtrzymującym; <p>4.4. Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>4.5. Zaawansowanie kliniczne w stopniu IV;</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4.6. Obecność zmian możliwych do oceny w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1;</p> <p>4.7. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>4.8. Wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>4.9. Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>4.10. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</p> <p>4.11. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4.12. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego pembrolizumabu, pemetreksedu, paklitakselu i pochodnych platyny;</p> <p>4.13. Czynność nerek umożliwiająca leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy dla monoterapii pembrolizumabem; b) klirens kreatyniny powyżej lub równy 45 ml/min - dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią zawierającą karboplatynę; c) klirens kreatyniny powyżej lub równy 60 ml/min - dla leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią zawierającą cisplatynę i pemetreksed; <p>4.14. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; 		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4.15. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego;</p> <p>4.16. Wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>4.17. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p>		
<p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>5. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem niwolumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1) oraz atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PDL1)</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym;</p> <p>5.2. Wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK w przypadku raka gruczołowego, wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>5.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>5.4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>5.5. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>5.6. Wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>5.7. Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>5.8. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</p> <p>5.9. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie wyłącznej suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;</p> <p>5.10. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>5.11. Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>5.12. Czynność wątroby umożliwiającą leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 5.13. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania nilowolumabu lub atezolizumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- 5.14. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;
- 5.15. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
- 5.16. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

6. Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem nintedanibu

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą gruczolakoraka;</p> <p>6.2. Zaawansowanie miejscowe (stopień III- z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>6.3. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>6.4. Nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>6.5. Wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>6.6. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6.7. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; leczenia (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);</p> <p>6.8. Wykluczenie współwystępowania w przeszłości choroby zakrzepowo-zatorowej;</p> <p>6.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>6.10. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>6.11. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; <p>6.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu;</p> <p>6.13. Wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

6.14. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek- utrata włosów);

6.15. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz niezyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

7. Kryteria kwalifikowania chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem

7.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;

7.2. Zaawansowanie kliniczne w stopniu III, chorzy poddani radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;

7.3. Chorzy, u których nie nastąpiła progresja choroby po radiochemioterapii – stan potwierdzony w bada-

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>niu TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu napromieniania;</p> <p>7.4. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);</p> <p>7.5. Stan sprawności 0 lub 1 wg WHO lub ECOG;</p> <p>7.6. Wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>7.7. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia;</p> <p>7.8. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, tłuszczycy i bielactwa;</p> <p>7.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>7.10. Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>7.11. Czynność wątroby umożliwiającą leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>7.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>7.13. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>7.14. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym);</p>		
<p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p>8. Kryteria kwalifikowania chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji)</p> <p>8.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>8.2. Zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej wg klasyfikacji VASLG (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC);</p> <p>8.3. Obecność zmian możliwych do oceny odpowiedzi obiektywnej w badaniach obrazowych wg aktualnych kryteriów RECIST;</p> <p>8.4. Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;</p> <p>8.5. Wiek \geq 18. roku życia;</p> <p>8.6. Stopień sprawności 0-1 według kryteriów WHO/ECOG;</p> <p>8.7. Brak współwystępujących chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą odpowiedniego leczenia;</p> <p>8.8. Nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego;</p> <p>8.9. Czynność nerek umożliwiająca leczenie: (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>8.10. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjen-</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>tów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy a w przypadku przerzutów do wątroby 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>8.11. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu, określonych w charakterystyce produktu leczniczego;</p> <p>8.12. Niewystępowanie innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p> <p>8.13. Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczyca, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>		

9. Określenie czasu leczenia w programie

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>9.1. Inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR (afatynib, dakomitynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1 (kryzotynib, alektynib, cerytynib, brygatynib, lorlatynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib)</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii określonymi w punktach 9.1.1., 9.1.2., 9.1.3. oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 10.</p> <p>9.1.1. Stosowanie leków anty-EGFR (w ramach pierwszej linii (afatynib, dakomitynib, ozymetrynib) lub drugiej linii leczenia (ozymetrynib)) lub anty-ROS1 lub anty-ALK (w ramach pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia) lub inhibitorów angiogenezy jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych;</p> <p>9.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) przed leczeniem- nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; b) w czasie leczenia- co 3 miesiące (ważność badania- 14 dni) lub w przypadku stosowania ninte- 		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>danibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia- w trakcie leczenia skojarzonego oznacza to konieczność wykonania badania co 6 tyg., natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tyg. (ważność badania- 14 dni);</p> <p>9.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <p>a) zmiany pierwotnej- badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</p> <p>b) zmian przerzutowych- badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia- USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku pojawienia się przynajmniej jednej – nowej – zmiany w obrębie OUN u chorych le-</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

czonych systemowo inhibitorami EGFR dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią. Wówczas – w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN – zaleca się przerwanie leczenia systemowego); **Inhibitory PD1 (pembrolizumab, niwolumab) lub PDL1 (atezolizumab)**

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii określonymi w punktach 9.2.1., 9.2.2., 9.2.3 oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 10.

9.2.1. Stosowanie pembrolizumabu w monoterapii lub pembrolizumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodnymi platyny lub pembrolizumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną (I linia leczenia), niwolumabu (II linia leczenia) lub atezolizumabu (II linia leczenia w terapii niedrobnokórkowego raka płuc lub I linia leczenia w terapii drobnokomórkowego raka płuc) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby wg. kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03 lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Podczas stosowania w/w leków możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia:

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) zapalenia płuc w stopniu 2. lub większym;</p> <p>b) biegunki lub objawów zapalenia jelita grubego w stopniu 2. lub większym;</p> <p>c) aktywności transaminaz większej niż 3-krotna i mniejszej niż 5-krotna wartość górnej granicy normy lub stężenia bilirubiny całkowitej większej niż 1,5-krotna i mniejszej niż 3-krotna wartość górnej granicy normy;</p> <p>d) stężenia kreatyniny większego niż 1,5-krotna i mniejszego niż 6-krotna wartość górnej granicy normy lub zwiększenia powyżej 1,5-krotności wartości stwierdzonej przed leczeniem;</p> <p>e) innych niepożądanych działań w stopniu 3. lub większym;</p> <p>9.2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem- nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>b) w czasie leczenia- co 3 miesiące (w przypadku terapii atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca- co 2 cykle)(ważność badania- 14 dni);</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

9.2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:

- a) zmiany pierwotnej- badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);
- b) zmian przerzutowych- badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia- USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.

W przypadku terapii atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).

9.3. Inhibitor PDL1 (durwalumab)

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami określonymi w punktach 9.3.1., 9.3.2 i 9.3.3 oraz kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 10.</p> <p>9.3.1. Stosowanie durwalumabu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w sekcji 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>9.3.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) przed leczeniem – w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii; b) w czasie leczenia – co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni). <p>9.3.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza.

10. Kryteria wyłączenia z programu

10.1. Wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1. (wyjątek stanowi pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany w obrębie OUN kiedy to dopuszcza się kontynuowanie leczenia inhibitorami EGFR w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (radioterapia, chirurgia)– punkt numer 9.1.3 pkt b):

- a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%, lub
- b) wyraźne powiększenia się istniejących zmian niemierzalnych, lub
- c) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych kryzotynibem albo alektynibem albo cerytynibem albo brygatynibem albo lorlatynibem, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia kryzotynibem lub alektynibem

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>lub cerytynibem lub brygatynibem lub lorlatynibem);</p> <p>10.2. Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>10.3. Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. common terminology criteria for adverse events- version 4.03.);</p> <p>10.4. Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.);</p> <p>10.5. Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>10.6. Wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego o nasileniu w stopniach wyższych niż wymienione w punkcie 9.2.1. podczas stosowania inhibitorów PD1 lub PDL1;</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>10.7. Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>10.8. Przerwanie stosowania inhibitorów EGFR i ALK oraz ROS1 dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>10.9. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>10.10. Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego);</p> <p>10.11. Po upływie 12 miesięcznego okresu leczenia (maksymalnie 26 podań leku) - dotyczy stosowania durwalumabu.</p>		
<p>11. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</p> <p>11.1. Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>11.2. Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 11.1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>11.3. Pacjenci, o których mowa w pkt. 11.1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.</p> <p>11.4. Pacjenci, o których mowa w pkt. 11.1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p>		
<p>12. Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych w ramach innego sposobu finansowania terapii</p> <p>12.1. Do programu włącza się pacjentów uprzednio leczonych afatynibem, ozymertynibem, kryzotynibem, alektynibem, brygatynibem, pembrolizumabem, niwolumabem, atezolizumabem, nintedanibem, durwalumabem, dakomitynibem lub lorlatynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii w celu zapewnienia kontynuacji terapii, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnili stosowne kryteria włączenia oraz nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia wskazanych w punkcie 10., a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii jest nie dłuższy niż wskazano w punkcie 9.</p> <p>12.2. Do programu włącza się pacjentów leczonych przed 1.01.2021 r. ozymertynibem lub pembrolizumabem, lub durwalumabem w ramach ratunkowego</p>		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
dostępu do technologii lekowych (RDTL), o ile nie zachodzą przeciwwskazania do kontynuowania terapii.		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PRO- GRAMU
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Lorviqua® (lorlatynib)

w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu *ALK*, niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu

10.10 Wkład autorów w opracowanie analizy

Autor	Udział w opracowaniu analizy
[REDAKCYJNA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKCYJNA]	opis problemu decyzyjnego, aktualizacja opisu zagranicznych wytycznych HTA
[REDAKCYJNA]	opis zagranicznych wytycznych HTA
[REDAKCYJNA]	zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, oszacowanie liczebności populacji docelowej

Spis Tabel

Tabela 1. Podział raka płuca zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>) oraz ICD-11 (<i>ICD-11 2022</i>).....	15
Tabela 2. Ogólny podział pierwotnych nowotworów złośliwych płuca (<i>Jassem 2021, Travis 2015</i>).....	16
Tabela 3. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (<i>Krzakowski 2022</i>).....	17
Tabela 4. Objawy raka płuca (<i>Krzakowski 2022, Jassem 2021</i>).....	19
Tabela 5. Niektóre zespoły paranowotworowe występujące w raku płuca (<i>Jassem 2021</i>).....	20
Tabela 6. Objawy uwzględniane w diagnostyce przedmiotowej raka płuca (<i>Krzakowski 2022</i>).....	23
Tabela 7. Badania pomocnicze wykorzystywane w diagnostyce raka płuca (<i>Jassem 2021</i>).....	23
Tabela 8. Klasyfikacja TNM w raku płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2016 r. (<i>Krzakowski 2022</i>).....	29
Tabela 9. Stopnie zaawansowania raka płuca zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją UICC opracowaną w 2016 r. (<i>Krzakowski 2022</i>).....	31
Tabela 10. Światowe wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka płuca (ICD 10: C33-34), standaryzowane względem wieku (populacja światowa), wg <i>GLOBOCAN 2020 (Sung 2021)</i>	34
Tabela 11. Światowe współczynniki epidemiologiczne, standaryzowane względem wieku (populacja światowa), dotyczące raka płuca (<i>IARC 2020</i>).....	35
Tabela 12. Zachorowania i zgony z powodu rozpoznania ICD-10 C34 w Polsce w latach 2010-2019 (<i>KRN 2022</i>).....	35
Tabela 13. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w 2019 roku w podziale na płeć (<i>KRN 2022</i>).....	36
Tabela 14. Liczba leczonych chorych na raka płuca w Polsce w latach 2012-2017 (<i>PKPO 2021</i>).....	37
Tabela 15. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego „ <i>Leczenie Niedrobnokomórkowego lub Drobnokomórkowego Raka Płuca</i> ” w latach 2017-2021 (<i>JGP NFZ 2022; UR NFZ 3/2022</i>).....	38
Tabela 16. Liczba chorych z rakiem płuca (ICD-10 C34) zakwalifikowanych w latach 2012-2017 do programu lekowego „ <i>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca</i> ” (<i>AWA Alecensa 2018</i>).....	39
Tabela 17. Liczebność populacji chorych na NDRP ALK+ w Polsce na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez AOTMiT (<i>AWA Zykadia 2018, AWA Alecensa 2018, AWA Alunbrig 2019</i>).....	39
Tabela 18. Obciążenie chorobowe wynikające z rozpoznania raka tchawicy, oskrzeli i płuca w Polsce w 2019 r. (<i>AOTMiT 10/2022</i>).....	40
Tabela 19. Koszty finansowania głównych świadczeń opieki zdrowotnej wykazywanych z rozpoznaniem „C34.X” [zł] (<i>Śliwczyński 2019</i>).....	41
Tabela 20. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu raka płuca (<i>NFZ 2021</i>).....	42
Tabela 21. Kwoty refundacji w ramach programu lekowego „ <i>Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca</i> ” w latach 2017-2020 (<i>JGP NFZ 2022</i>).....	42

Tabela 22. Wartości refundacji NFZ na leki w programach lekowych i w ramach katalogu chemioterapii (rak pęcherza moczowego) (Łazarski 2019).	42
Tabela 23. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 (ZUS 2022).	43
Tabela 24. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C34 (ZUS 2022).	44
Tabela 25. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rakiem płuc (ZUS 2022).	44
Tabela 26. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania C34 (ZUS 2022).	46
Tabela 27. Aktualnie stosowane i/lub rekomendowane*, terapie celowane i immunoterapie w leczeniu zaawansowanego NDRP.	55
Tabela 28. Zakres wskazań rejestracyjnych inhibitory kinazy ALK stosowanych w leczeniu NDRP.	56
Tabela 29. Leki finansowane w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 22/08/2022).	59
Tabela 30. Podstawowe kryteria kwalifikacji w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” dotyczące leczenia I linii pacjentów NDRP ALK+ (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ 22/08/2022).	60
Tabela 31. Terapie rekomendowane w I linii leczenia chorych na NDRP, u których stwierdza się rearanżację genu ALK.	66
Tabela 32. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej na 2022 rok.	72
Tabela 33. Status rejestracyjny ocenianej interwencji w EMA i FDA.	73
Tabela 34. Opis ocenianej interwencji - Lorviqua (lorlatynib).	74
Tabela 35. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.	86
Tabela 36. Rekomendacje AOTMiT dla produktu leczniczego Lorviqua.	87
Tabela 37. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Lorviqua w leczeniu wcześniej nieleczonego systemowo niedrobnokomórkowego raka płuca.	88
Tabela 38. Warunki refundacyjne określone w rekomendacji CADTH (CADTH 2022).	90
Tabela 39. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	96
Tabela 40. Kryteria PICOS.	97
Tabela 41. Siła rekomendacji w wytycznych Italian Association of Medical Oncology (AIOM).	102
Tabela 42. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK).	102
Tabela 43. Kategorie rekomendacji w wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN).	103
Tabela 44. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych European Society for Medical Oncology (ESMO).	103
Tabela 45. Klasyfikacja zaleceń w wytycznych Spanish Society of Medical Oncology (SEOM).	103
Tabela 46. Podsumowanie procesów ocen prowadzonych przez AOTMiT dla ALK TKI w I linii leczenia NDRP.	105

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat postępowania diagnostycznego w raku płuca (<i>Krzakowski 2022</i>)	22
Wykres 2. Wytyczne początkowego postępowania diagnostycznego u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (<i>Krzakowski 2022</i>).....	25
Wykres 3. Zalecenia dotyczące oceny zmian wielkości guzka i wyboru dalszego postępowania (<i>Krzakowski 2022</i>).	26
Wykres 4. Algorytm postępowania u osób z guzkami innymi niż całkowicie lite (<i>Krzakowski 2022</i>).	27
Wykres 5. Zasady leczenia pierwotnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, na podst. zaleceń PTOK z 2021 r. (<i>Krzakowski 2022</i>).	50

Piśmiennictwo

- AIOM 2019** Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, Franchina T, Malapelle U, Menis J, Passaro A, Ramella S, Rossi G, Trisolini R, Novello S. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;146:102858.
- AOTMiT 10/2022** Gavreto (pralsetynib) we wskazaniu: w monoterapii, w leczeniu osób dorosłych z RET-dodatnim (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET. Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022. Nr: 10/2022. Data ukończenia: 09.02.2022 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT Alecensa 2018** Analiza wpływu na budżet. ALEKTYNIB (ALECENSA®) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Kraków, wrzesień 2018. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AW/149_AW_4_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.25.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- AOTMiT Alunbrig 2020** Analiza wnioskodawcy i analiza weryfikacyjna dla produktu Alunbrig (brygatynib) we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Analiza wnioskodawcy. Analiza weryfikacyjna.
Dostęp on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7168-311-2020-zlc>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- AOTMiT Keytruda 2019** Analiza wpływu na budżet. PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) skojarzony z chemioterapią w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym. Kraków, maj 2019. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/275/AW/275_aw_4_ot_4331_66_bia_keytruda_scc_2020.01.16.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- AOTMiT Opdivo 2021** Analiza wpływu na budżet. NIWOLUMAB (OPDIVO®) w skojarzeniu z IPILIMUMABEM (YERVOY®) oraz chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/039/AW/38_39_AW_OT.4231.5.2021_Opdivo_Yervoy_BIA.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- ASCO 2021** Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S Jr, Brahmer JR, Ellis PM, Gaspar LE, Haddad RY, Hesketh PJ, Jain D, Jaiyesimi I, Johnson DH, Leighl NB, Moffitt PR, Phillips T, Riely GJ, Rosell R, Schiller JH, Schneider BJ, Singh N, Spigel DR, Tashbar J, Masters G. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):1040-1091. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2021 Aug 1;39(22):2520.
- ASCO 2021a** Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, David E, Detterbeck F, Früh M, Gubens MA, Moore AC, Padda SK, Patel JD, Phillips T, Qin A, Robinson C, Simone CB 2nd. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 22;JCO2102528. doi: 10.1200/JCO.21.02528. Epub ahead of print.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottrup S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist

- GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Alecensa 2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach program lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” – Analiza weryfikacyjna, data ukończenia: 27 września 2018. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5658-149-2018-zlc>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- AWA Alunbrig 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza Weryfikacyjna Alunbrig – brygatyrib. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6129-132-2019-zlc>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- AWA Tagrisso 2021** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/040/AWA/40_AWA_OT.4231.6.2021_Tagrisso_BIP_REOPTR.pdf. Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- AWA Zykadia 2018** Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (certynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (I linia leczenia). Nr: OT.4331.19.2018. Data ukończenia: 31 października 2018 r.
- Bergethon 2012** Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, Massion PP, Siwak-Tapp C, Gonzalez A, Fang R, Mark EJ, Batten JM, Chen H, Wilner KD, Kwak EL, Clark JW, Carbone DP, Ji H, Engelman JA, Mino-Kenudson M, Pao W, Iafrate AJ. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 10;30(8):863-70. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6345. Epub 2012 Jan 3. PMID: 22215748; PMCID: PMC3295572.
- Boland 2009** Boland JM, Erdogan S, Vasmatzis G, Yang P, Tillmans LS, Johnson MR, Wang X, Peterson LM, Halling KC, Oliveira AM, Aubry MC, Yi ES. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol*. 2009 Aug;40(8):1152-8. doi: 10.1016/j.humpath.2009.01.012. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19386350.
- Buja 2021** Buja, A., Rivera, M., De Polo, A., Brino, E.d., Marchetti, M., Scioni, M., Pasello, G., Bortolami, A., Rebba, V., Schiavon, M., Calabrese, F., Mandoliti, G., Baldo, V. and Conte, P. (2021), Estimated direct costs of non-small cell lung cancer by stage at diagnosis and disease management phase: A whole-disease model. *Thorac Cancer*, 12: 13-20.
- CADTH 2022** CADTH Canada. CADTH Reimbursement Recommendation Lorlatinib (Lorbrena). 04.04.2022 Dostępne online pod adresem: <https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0249%20Lorbrena%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf>
Data ostatniego dostępu: 11.04.2022
- Carrato 2014** Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin*. 2014 Mar;30(3):447-61. doi: 10.1185/03007995.2013.860372. Epub 2013 Nov 18. PMID: 24168104.
- Chabowski 2018** Chabowski M, Jankowska-Polanska B, Lomper K, Janczak D. (2018) The effect of coping strategy on quality of life in patients with NSCLC. *Cancer Management and Research Volume 10:4085–4093*.

- CHMP Lorviqua 2019** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation). Lorviqua – lorlatynib. EMA/CHMP/34031/2019. 28 February 2019. Dostępne online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-lorviqua_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- CHMP Lorviqua 2021** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation). Lorviqua – lorlatynib. EMA/CHMP/684399/2021. 16 December 2021. Dostępne online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-lorviqua-ii-15_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- ChPL Alecensa 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alecensa. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- ChPL Alunbrig 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alunbrig. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- ChPL Lorviqua 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lorviqua. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- ChPL Xalkori 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xalkori>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- ChPL Zykadia 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zykadia. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zykadia>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Costa 2015** Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1881-8.
- Dai 2012** Dai Z, Kelly JC, Meloni-Ehrig A, Slovak ML, Boles D, Christacos NC, Bryke CR, Schonberg SA, Otani-Rosa J, Pan Q, Ho AK, Sanders HR, Zhang ZJ, Jones D, Mowrey PN. Incidence and patterns of ALK FISH abnormalities seen in a large unselected series of lung carcinomas. *Mol Cytogenet.* 2012 Dec 3;5(1):44. doi: 10.1186/1755-8166-5-44. PMID: 23198868; PMCID: PMC3576271.
- DGHO 2021** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Stand: Juli 2021.
Dostęp on-line: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Duchnowska 2009** Duchnowska R. EGFR tyrosine kinase inhibitors in the treatment of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 5(3): 92–98
- Duma 2019** Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1623-1640. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013. PMID: 31378236.
- Dziadziuszko 2019** Dziadziuszko R, Krzakowski M. Charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna niedrobnokomórkowego raka płuca. W: Nojszewska E. (red.). *Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne*

metody leczenia i koszty gospodarcze. Dostęp online: https://innowo.org/userfiles/publikacje/Raport_nowotw%C3%B3r%C5%82uca%20i%20oskrzela.pdf

Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.

El Naderi 2020

El Naderi S, Abou-Jaoude R, Rassy M, Nasreddine H, Rassy E, Ghorra C. ALK gene rearrangement status in non-squamous non-small cell lung carcinoma in the Middle Eastern population. *Gulf J Oncolog.* 2020 Jan;1(32):38-44. PMID: 32342917.

EMA 2013

European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. Published 11/01/2013 EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.

EMA 2016

European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 1 April 2016. EMA/CHMP/292464/2014

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.

EMA 2020

European Medicines Agency. Draft guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 6. First published: 16/11/2020. EMA/CHMP/205/95 Rev.6/ Dostępne on-line pod adresem <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man>

Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.

EPAR Gavreto 2021

European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Gavreto. EMA/275323/2021. 25 March 2021. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf

Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.

EPAR Lorviqua 2022

EMA. Assessment report. Lorviqua. Procedure No. EMEA/H/C/004646/II/0015. First published: 03/02/2022. Dostęp online: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)44685-1/fulltext#secst0010](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)44685-1/fulltext#secst0010)

Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.

ESMO 2019

Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M8, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Supplement_4):iv192-iv237. Zaktualizowane 18 września 2019 roku: <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.

ESMO 2019a

ESMO. Non-Small-Cell Lung Cancer: Guide for Patients. Published in 2019.

Dostępne on-line pod adresem:

<https://www.esmo.org/content/download/7252/143219/file/EN-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>

Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.

ESMO 2020

ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Originally published in 2018 – Ann

- Oncol (2018) 29(Suppl 4): iv192–iv237. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf> Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- EUnetHTA 2018** Rapid assessment of pharmaceutical technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. ALECTINIB AS MONOTHERAPY FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH ALK-POSITIVE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER. Project ID: PTJA03. Version 1.3, 22th January 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/PTJA03-Alectinib-Final-Assessment-Report.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- FDA Lorbreina 2018** FDA approves lorlatinib for second- or third-line treatment of ALK-positive metastatic NSCLC. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-lorlatinib-second-or-third-line-treatment-ALK-positive-metastatic-nsclc>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- FDA Lorbreina 2021** FDA approves lorlatinib for metastatic ALK-positive NSCLC. Dostępne online: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lorlatinib-metastatic-alk-positive-nsclc>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Fois 2021** Foiss SS, Paliogiannis P, Zinellu A, Foiss AG, Cossu A, Palmieri G. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):612.
- G-BA 2022** Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lorlatinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie). Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/806/#beschlusse>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Gerber 2014** Gerber DE, Gandhi L, Costa DB. Management and future directions in non-small cell lung cancer with known activating mutations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e353-65.
- Griesinger 2021** Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn MO, Maintz C, Bernhardt C, Losem C, Stenzinger A, Heukamp LC, Büttner R, Marschner N, Jänicke M, Fleitz A, Spring L, Sahlmann J, Karatas A, Hipper A, Weichert W, Heilmann M, Sadjadian P, Gleiber W, Grah C, Waller CF, Reck M, Rittmeyer A, Christopoulos P, Sebastian M, Thomas M; CRISP Registry Group. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer.* 2021 Feb;152:174-184. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.10.012. Epub 2020 Nov 2. Erratum in: *Lung Cancer.* 2021 Jul;157:167. PMID: 33358484.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- IARC 2020** Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Dostępne online pod adresem: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1. Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.

- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- ICD-11 2022** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version 02/2022). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Innowo 2021** Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Dostępne online pod adresem: <https://innowo.org/userfiles/Raport%20P%C5%81UCA%20v5.pdf> Data ostatniego dostępu: 24.05.2022 r.
- Innowo 2021** Innowo 2021. Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. Dostępne online pod adresem: <https://innowo.org/userfiles/Raport%20P%C5%81UCA%20v5.pdf> Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- IQWiG 2022** IQWiG. [A22-31] Lorlatinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 01.06.2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-31.html>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Jassem 2021** Jassem J. G. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków; 2021.
- JGP NFZ 2022** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp online: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- KE Lorviqua 2019** Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej, C 218, 28 czerwca 2019. Zestawienie decyzji Unii Europejskiej w sprawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w okresie od dnia 1 maja 2019 r. do dnia 31 maja 2019 r.
Dostępne online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=OJ%3AC%3A2019%3A218%3ATOC>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- KE Lorviqua 2022** Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej. C 96/6. 28.2.2022. Zestawienie decyzji Unii Europejskiej w sprawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w okresie od dnia 1 stycznia 2022 r. do dnia 31 stycznia 2022 r Dostępne online: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=uriserv:OJ.C_.2022.096.01.0006.01.POL
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Kerr 2018** Kerr KM, Dafni U, Schulze K, Thunnissen E, Bubendorf L, Hager H, Finn S, Biernat W, Vliegen L, Losa JH, Marchetti A, Cheney R, Warth A, Speel EJ, Blackhall F, Monkhorst K, Jantus Lewintre E, Tischler V, Clark C, Bertran-Alamillo J, Meldgaard P, Gately K, Wrona A, Vandenberghe P, Filip E, De Luca G, Savic S, Muley T, Smit EF, Dingemans AC, Priest L, Baas P, Camps C, Weder W, Polydoropoulou V, Geiger TR, Kammler R, Sumiyoshi T, Molina MA, Shames DS, Stahel RA, Peters S; ETOP Lungscape Consortium. Prevalence and clinical association of gene mutations through multiplex mutation testing in patients with NSCLC: results from the ETOP Lungscape Project. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):200-208. doi: 10.1093/annonc/mdx629. PMID: 29186353.
- KRN 2022** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp online: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Krzakowski 2007** Krzakowski M, Orłowski T, Roszkowski K, Reinfuss M, Olszewski W, Ramlau R, Kowalski D, Konopa K, Jassem J, Jankowska R, Kozielski J, Wojtukiewicz M, Drosik K, Koralewski P. Small-cell lung cancer. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Lung Cancer Group. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 20017; 3(1): 1–7.

- Krzakowski 2019** Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. *Oncol Clin Pract* 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056
- Krzakowski 2022** Krzakowski M, Jassem K, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. *Oncol Clin Pract*. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022
- Lamy 2022** Lamy T, Cabarrou B, Planchard D, Quantin X, Schneider S, Bringuier M, Besse B, Girard N, Chouaid C, Filleron T, Simon G, Baldini C. Biomarker Testing in Older Patients Treated for an Advanced or Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: The French ESME Real-Life Multicenter Cohort Experience. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 24;14(1):92. doi: 10.3390/cancers14010092. PMID: 35008257; PMCID: PMC8750267.
- Lee 2018** Lee DH, Tsao M-S, Kambartel K-O, Isobe H, Huang M-S, Barrios CH, Khattak A, Marinis F de, Kothari S, Arunachalam A, Cao X, Burke T, Valladares A, Castro J de. (2018) Molecular testing and treatment patterns for patients with advanced non-small cell lung cancer: PIVOTAL observational study. *PLoS ONE* 13(8):e0202865.
- Martelli 2009** Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettirossi V, Navarro A, Conte D, Gasparini P, Perrone F, Modena P, Pastorino U, Carbone A, Fabbri A, Sidoni A, Nakamura S, Gambacorta M, Fernández PL, Ramirez J, Chan JK, Grigioni WF, Campo E, Pileri SA, Falini B. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *Am J Pathol*. 2009 Feb;174(2):661-70. doi: 10.2353/ajpath.2009.080755. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19147828; PMCID: PMC2630573.
- Mc Keage 2020** McKeage MJ, Tin Tin S, Khwaounjoo P, Sheath K, Dixon-McIver A, Ng D, Sullivan R, Cameron L, Shepherd P, Laking GR, Kingston N, Strauss M, Lewis C, Elwood M, Love DR. Screening for anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements in non-small-cell lung cancer in New Zealand. *Intern Med J*. 2020 Jun;50(6):716-725. doi: 10.1111/imj.14435. PMID: 31318119.
- Metro 2017** Metro G, Tazza M, Matocci R, Chiari R, Crinò L. Optimal management of ALK-positive NSCLC progressing on crizotinib. *Lung Cancer*. 2017;106:58-66.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 22/08/2022** Obwieszczenie z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2022 roku.
- NCCN 3.2022** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2022 — March 16, 2022. Dostęp online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>.
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- NCPE 2022** NCPE Ireland. Lorlatinib (Lorviqua®) for 1L ALK positive NSCLC. HTA ID: 21071. 13.01.2022
Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/drugs/lorlatinib-lorviqua-for-1l-alk-positive-nsclc-hta-id-21071/>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r. r.
- NFZ 2022** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu NFZ – Statystyki. Dostęp online: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.

- NICE 2022** NICE Great Britain. Lorlatinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer [ID3896]. 07.03.2022
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10812>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Pan 2021** Pan Y, Deng C, Qiu Z, Cao C, Wu F. The Resistance Mechanisms and Treatment Strategies for ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021 Oct 1;11:713530.
- PBAC 2021** PBAC Australia. Lorlatinib: Tablet 25 mg, Tablet 100 mg; Lorviqua®. 04.03.2022
Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/lorlatinib-psd-july-2021.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- PBAC 2021a** PBAC Australia. Lorlatinib: Tablet 25 mg, Tablet 100 mg; Lorviqua®.
Dostępne online pod adresem: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-12/files/lorlatinib-psd-december-2021.pdf>
Data ostatniego dostępu: 11.04.2022
- Peters 2017** Peters BJM, Cramer-Vd Welle CM, Smit AAJ, Schramel FMNH, Garde EMW van de, Santeon NSCLC Study Group. (2017) Trends in prescribing systemic treatment and overall survival for non-small cell lung cancer stage IIIB/IV in the Netherlands: 2008-2012. *Cancer Epidemiology* 51:1–6.
- Pikor 2013** Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer.* 2013;82(2):179-89.
- PKPO 2021** Rak płuca -2021. Leczenie farmakologiczne. Dostępne online pod adresem: <https://immunoonkologia.pl/wp-content/uploads/2021/06/rak-pluca-2021-Raport.pdf>. Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Polanski 2016** Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1023-8.
- Potempa 2014** Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkol. Prak. Klin.* 2014; 10(4): 199-211.
- Ramlou 2017** Ramlou R, Krawczyk P, Dziadziuszko R, Chmielewska I, Milanowski J, Olszewski W, Stencel K, Ramlou-Piątek K, Segiet A, Skroński M, Grudny J, Chorostowska-Wynimko J. Predictors of EGFR mutation and factors associated with clinical tumor stage at diagnosis: Experience of the INSIGHT study in Poland. *Oncol Lett.* 2017 Nov;14(5):5611-5618. doi: 10.3892/ol.2017.6907. Epub 2017 Sep 7. PMID: 29113190; PMCID: PMC5656037.
- Remon 2021** Remon J, Pignataro D, Novello S, Passiglia F. Current treatment and future challenges in ROS1- and ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2021;95:102178.
- Rodig 2009** Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, Stubbs H, Law K, Lindeman N, Mark E, Janne PA, Lynch T, Johnson BE, Iafrate AJ, Chirieac LR. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res.* 2009 Aug 15;15(16):5216-23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0802. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *Clin Cancer Res.* 2009 Nov 15;15(22):7110. PMID: 19671850; PMCID: PMC2865649.
- Rosas 2019** Rosas G, Ruiz R, Araujo JM, Pinto JA, Mas L. ALK rearrangements: Biology, detection and opportunities of therapy in non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;136:48-55.
- Ryska 2018** Ryska A, Berzinec P, Brcic L, Cufer T, Dziadziuszko R, Gottfried M, Kovalszky I, Olszewski W, Oz B, Plank L, Timar J. NSCLC molecular testing in Central and Eastern European countries. *BMC Cancer.* 2018;18(1):269.

- Salas 2021** Salas C, Martín-López J, Martínez-Pozo A, Hernández-Iglesias T, Carcedo D, Ruiz de Alda L, García JF, Rojo F. Real-world biomarker testing rate and positivity rate in NSCLC in Spain: Prospective Central Lung Cancer Biomarker Testing Registry (LungPath) from the Spanish Society of Pathology (SEAP). *J Clin Pathol*. 2021 Mar 15;jclinpath-2020-207280. doi: 10.1136/jclinpath-2020-207280. Epub ahead of print. PMID: 33722840.
- Salido 2011** Salido M, Pijuan L, Martínez-Avilés L, Galván AB, Cañadas I, Rovira A, Zanui M, Martínez A, Longarón R, Sole F, Serrano S, Bellosillo B, Wynes MW, Albanell J, Hirsch FR, Arriola E. Increased ALK gene copy number and amplification are frequent in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Jan;6(1):21-7. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181fb7cd6. PMID: 21107285; PMCID: PMC3359090.
- Sanders 2011** Sanders HR, Li HR, Bruey JM, Scheerle JA, Meloni-Ehrig AM, Kelly JC, Novick C, Albitar M. Exon scanning by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for detection of known and novel EML4-ALK fusion variants in non-small cell lung cancer. *Cancer Genet*. 2011 Jan;204(1):45-52. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.08.024. PMID: 21356191.
- Schuette 2015** Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Schulenburg J-MG von der, Mezger J, Schumann C, Serke M, Zaun S, Dietel M, Thomas M. (2015) EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 24(8):1254–1261.
- SEOM 2018** Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, García-Campelo R, García Y, Guirado M, Provencio M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3-17.
- Sequist 2011** Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, Fidias P, Rosovsky R, Temel JS, Lennes IT, Digumarthy S, Waltman BA, Bast E, Tammireddy S, Morrissey L, Muzikansky A, Goldberg SB, Gainor J, i in. (2011) Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Annals of Oncology* 22(12):2616–2624.
- Shaw 2009** Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, Kwak EL, Lynch TJ, Iafrate AJ. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4247-53. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6993. Epub 2009 Aug 10. PMID: 19667264; PMCID: PMC2744268.
- Shaw 2009** Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, Solomon B, Stubbs H, Admane S, McDermott U, Settleman J, Kobayashi S, Mark EJ, Rodig SJ, Chirieac LR, Kwak EL, Lynch TJ, Iafrate AJ. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247-53.
- SMC 2022** SMC Scotland. lorlatinib 25mg and 100mg film-coated tablets (Lorviqua®) SMC2415. 04.02.2022
Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lorlatinib-lorviqua-abb-smc2415/>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Solomon 2018** Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Filip E, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Bearz A, Lin CC, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Seto T, James LP, Clancy JS, Abbattista A, Martini JF, Chen J, Peltz G, Thurm H, Ou SI, Shaw AT. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1654-1667.
- Sukiennicki 2019** Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, Baszuk P, Gupta S, Białkowska K, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Lener M, Pietrzak S, Gromowski T, Prajzendanc K, Łukomska A, Waloszczyk P, Wojcik JZ, i in. (2019) Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLoS ONE* 14(1):e0208610.

- Sung 2021** Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
- Śliwczyński 2019** Śliwczyński A. Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca/populacja I koszty bezpośrednie w Polsce w latach 2012; 2015; 2017. W: Nojszewska E. (red.). Nowotwór płuca i oskrzela – innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze. Dostęp online: https://innowo.org/userfiles/publikacje/Raport_nowotw%C3%B3r%20p%C5%82uca%20i%20oskrzela.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Thomas 2022** Thomas NJ, Myall NJ, Sun F, Patil T, Mushtaq R, Yu C, Sinha S, Pollom EL, Nagpal S, Camidge DR, Rusthoven CG, Braunstein SE, Wakelee HA, McCoach CE. Brain Metastases in EGFR- and ALK-Positive NSCLC: Outcomes of Central Nervous System-Penetrant Tyrosine Kinase Inhibitors Alone Versus in Combination With Radiation. *J Thorac Oncol.* 2022 Jan;17(1):116-129.
- Toyokawa 2015** Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary? *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(4):797-805.
- Travis 2015** Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1243-1260.
- Trippoli 2001** Trippoli S, Vaiani M, Lucioni C, Messori A. Quality of life and utility in patients with non-small cell lung cancer. Quality-of-life Study Group of the Master 2 Project in Pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics.* 2001;19(8):855-63.
- UR NFZ 3/2022** Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.
- WALKer 2018** WALKer MS, Wong W, Ravelo A, Miller PJE, Schwartzberg LS. Effect of Brain Metastasis on Patient-Reported Outcomes in Advanced NSCLC Treated in Real-World Community Oncology Settings. *Clin Lung Cancer.* 2018;19(2):139-147.
- Wolny-Rokicka 2018** Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, Tukiendorf A, Zembroń-Łacny A. Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. *J Int Med Res.* 2018 May;46(5):1876-1883. doi: 10.1177/0300060517750976. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29552952; PMCID: PMC5991232.
- Yun 2022** Yun KM, Bazhenova LA. Update on Lorlatinib: Role in Reducing the Risk of Disease Progression in ALK-Positive NSCLC. *Cancer Manag Res.* 2022;14:843-850.
- Zhang 2019** Zhang Z, Guo H, Lu Y, Hao W, Han L. Anaplastic lymphoma kinase inhibitors in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2019;11(4):1397-1409.
- ZUS 2022** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> Data ostatniego dostępu: 25.08.2022 r.
- Zyśk 2018** Zyśk R, Krzakowski M. Personalised treatment of non-small-cell lung cancer patients — review of current evidence. *Oncol Clin Pract* 2018;14: 23–34.