



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego
Alecensa (alektynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie niedrobnokomórkowego
raka płuca (ICD 10 C34)” – III linia**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.29.2018

Data ukończenia: 27.09.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o. o..

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AK	analiza kliniczna
ALC	alektynib
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (anaplastic lymphoma kinase)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna (ang. best supportive care)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio) / certynib
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIS	cisplatyna
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CNS	Centralny układ nerwowy (ang. central nervous system)
COR	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCR	wskaźnik kontroli choroby (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby; ang. disease control rate)
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DOC	docetaksel
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
ECOG	skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GEM	gemcytabina
HRQoL	Związana ze zdrowiem jakość życia (ang. Health-Related Quality of Life)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
KAR	karboplatyna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KRYZ	kryzotynib
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOE	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
NOS	NDRP bez ustalonego typu histologicznego (ang. <i>not otherwise specified</i>)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
p	poziom istotności statystycznej
PAC	paklitaksel
P-CTH	schematy oparte na pochodnych platyny (ang. <i>platin based chemotherapy</i>)
PEM	pemetreksed
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PMX	pemetreksed
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RCTH	radiochemioterapia
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RTH	radioterapia
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. severe adverse events)
s.c.	podskórnice (ang. subcutaneous)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UICC	Union for International Cancer Control
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WIN	winorelbina
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.6. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52
4.3. Komentarz Agencji	53
5. Ocena analizy ekonomicznej	59
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	59
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	62
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	67
5.2.2. Wyniki analizy progowej	68
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	68
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	71
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	71
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	72
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	72
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	73
5.4. Komentarz Agencji	73
6. Ocena analizy wpływu na budżet	75
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	75
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	75
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	78
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	81
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	82
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	83
6.4.	Komentarz Agencji	83
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	85
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	86
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	87
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	88
11.	Kluczowe informacje i wnioski	90
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	94
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	96
14.	Źródła.....	97
15.	Załączniki.....	100

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.07.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.247.2018.16.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Alecensa (alektynib)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224, kaps., EAN: 5902768001143
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – III linia.
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-
- 

-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639
Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o. o.
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.07.2018 r., znak PLR.4600.247.2018.16.PB (data wpływu do AOTMiT 25.07.2018) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224, kaps., EAN: 5902768001143, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – III linia.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.08.2018 r., znak OT.4331.29.2018.PW_PK.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.09.2018 r. pismem z dnia 05.09.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, [redacted], Kraków, luty 2018;
- Analiza kliniczna: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, [redacted], Kraków, luty 2018;
- Analiza ekonomiczna: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, [redacted], Kraków, luty 2018;
- Analiza wpływu na budżet: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, Tomasz Fundament, [redacted], Kraków, luty 2018;
- Analiza racjonalizacyjna: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, [redacted], Kraków, luty 2018;

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, [redacted], Kraków, wrzesień 2018;
- Analiza kliniczna: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, [redacted], Kraków, wrzesień 2018;
- Analiza ekonomiczna: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, [redacted], Kraków, wrzesień 2018;
- Analiza wpływu na budżet: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, Tomasz Fundament, [redacted], Kraków, wrzesień 2018;

Ostatecznie, uzupełnione przez wnioskodawcę analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (szczegóły patrz Rozdział 12).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224, kaps., EAN: 5902768001143
Kod ATC	L01XE36
Substancja czynna	Alektynib
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – III linia leczenia.
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem leczniczym Alecensa powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>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.</p> <p><u>Dawkowanie</u></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><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p>Wystąpienie zdarzeń niepożądanych może wymagać obniżenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania lub zakończenia leczenia produktem Alecensa. Dawkę produktu leczniczego Alecensa przyjmowanego dwa razy na dobę należy obniżyć stopniowo po 150 mg w zależności od tolerancji leczenia. Leczenie produktem Alecensa powinno zostać trwale zakończone, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować dawki 300 mg dwa razy na dobę.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u></p> <p>Leczenie produktem Alecensa powinno być prowadzone do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p>
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET. W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 i PI3K/AKT, oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy).</p> <p>W warunkach in vitro oraz in vivo wykazano aktywność alektynibu w odniesieniu do form enzymu ALK zawierających mutacje, w tym mutacje odpowiadające za oporność na kryzotylib. W warunkach in vitro główny metabolit alektynibu (M4) wykazuje zbliżoną siłę działania i aktywność w odniesieniu do ALK.</p> <p>Na podstawie danych nieklinicznych ustalono, że alektynib nie jest substratem glikoproteiny P ani białka BCRP, będących nośnikami wypływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać.</p>

Źródło: ChPL Alecensa

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16 lutego 2017 r. EMA (pierwsze pozwolenie) 1 grudnia 2017 r. EMA (przedłużenie pozwolenia)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).</p> <p>Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotylibem.</p>

Status leku sierocego	NIE
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Alecensa

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Alecensa (alektynib) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224, kaps., EAN: 5902768001143 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – III linia leczenia
---	--

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted content]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted content]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted content]

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację histologiczną raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO 2004*) z modyfikacją *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC 2011)* dla raka gruczołowego z 2011 r.

Tabela 5. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011)

Typy		Odmiany
Rak płaskonabłonkowy		- brodawkowaty - jasnokomórkowy - z drobnych komórek - podstawnokomórkowy
Raki gruczołowe (wg IASLC 2011)	- zmiana przedinwazyjna • nietypowa hiperplazja gruczołowa • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) - gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania lepidic, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu) - inne postacie gruczolakoraka	- syngnetowatokomórkowy
Rak wielkokomórkowy		- z cechami neuroendokrynności - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności - podstawnokomórkowy - rak limfoepitelioidalny - jasnokomórkowy - z fenotypem prążkowanokomórkowym
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy		
Rak drobnokomórkowy		- złożony
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego		- pleomorficzny - wrzecionowatokomórkowy - olbrzymiokomórkowy - mięsakorak - blastoma płuc
Rakowiaki		- typowy - atypowy
Raki z gruczołów typu śliniankowego		- śluzowo-naskórkowy - gruczołowo-torbielowaty - inne
Raki niesklasyfikowane		

źródło: PTOK 2014

Rearanżacje genu ALK

Zidentyfikowany po raz pierwszy w NDRP w 2007 roku onkogen fuzji jądrowej EML4-anaplastycznej kinazy chłonia (ALK) jest jednym z białek aktywujących szlaki sygnalizacji komórkowej w komórkach zmienionych nowotworowo. W wyniku inwersji bądź translokacji chromosomowej na chromosomie 2. dochodzi do utworzenia wspomnianego genu fuzyjnego EML4-ALK. Rearanżację ALK stwierdza się w 2–5% przypadków NDRP, a w typie gruczołowym z częstością 4–6%, niezależnie od rasy. Pomimo relatywnie niskiej częstotliwości występowania połączenia EML4-ALK wydaje się istotne wykonywanie badań w kierunku wykrycia rearanżacji ALK, ponieważ jej obecność w komórkach raka płuca jest związana z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie — inhibitorami ALK.

Źródło: Potempa 2014

Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że biernie palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące, czy też niektóre substancje chemiczne

mają znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca. Część spośród wymienionych czynników może nasilać działanie rakotwórcze substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca rozwija się prawdopodobnie z komórki macierzystej zdolnej do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach różnicuje się ona w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych.

Źródło: Szczeklik 2015

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. W tabelach w Rozdziale 3.3. *Liczebność populacji wnioskowanej* przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2005-2015.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/raporty/>

Objawy

Większość objawów raka płuc nie jest charakterystyczna dla tej choroby, gdyż występuje często; są to pospolite objawy wielu chorób: infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, gruźlicy i innych. Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Pojawiające się objawy podmiotowe można podzielić na 3 główne grupy: związane z miejscowym wzrostem guza, objawy związane z przerzutami do odległych narządów oraz zespoły paranowotworowe. Dominującymi objawami zaawansowanego raka płuca jest osłabienie organizmu oraz postępująca utrata masy ciała.

• Objawy podmiotowe

Do objawów związanych z miejscowym wzrostem można zaliczyć:

- przewlekły kaszel (jest to najczęstszy objaw, który dotyczy ponad 50% pacjentów);
- nawracające stany zapalne płuc (występują jako pierwszy objaw u ok. 15-20% chorych);
- duszność (30-40%);
- ból w klatce piersiowej (25-35%);
- krwiotłucie (15–30%);
- zespół żyły głównej górnej, który polega na znacznym utrudnieniu lub zamknięciu przepływu krwi przez żyłę główną górną, a spotykany jest najczęściej w przebiegu zmian rozrostowych w obrębie śródpiersia;
- zespół Hornera, tj. choroba spowodowana przerwaniem współczulnego unerwienia oka pomiędzy ośrodkiem w pniu mózgu, a samym okiem. Choroba ta ma 3 charakterystyczne objawy: *ptosis* (zwięźlenie szpary powiekowej po zajętej stronie), *miosis* (zwięźlenie źrenicy oka po stronie uszkodzenia) i *enophthalmus* (zapadnięcie gałki ocznej do oczodołu). Zespół Hornera może też być objawem guza Pancoasta, który rozwija się w szczycie płuca i nacieka pień współczulny uszkadzając go. Wtedy dochodzi do zaniku aktywności współczulnej w obszarze unerwianym przez pień współczulny i wystąpienia wymienionych objawów ocznych;
- ból opłucnowy, pojawiający się przy zajęciu opłucnej;
- ból barku;
- zaburzenia rytmu serca, pojawiające się przy nacieczeniu serca oraz osierdzia;
- chrypka, pojawiająca się wskutek porażenia nerwu krtaniowego.

Do objawów związanych z przerzutami do odległych narządów można zaliczyć:

- ból kości, rzadziej także złamania patologiczne lub objawy uciskowe, pojawiające się wskutek przerzutów występujących w kościach;
- ból głowy, objawy ogniskowe oraz inne objawy neurologiczne, takie jak np. napady drgawek, zaburzenia równowagi;
- zmiany zachowań i osobowości związane z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała. W stadium schyłkowym występuje także żółtaczką, związana z występowaniem przerzutów w wątrobie.

Do zespołów paranowotworowych można zaliczyć:

- zaburzenia endokrynologiczne: zespół Cushinga (podwyższenie poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych, w tym kortykotropiny – ACTH, w surowicy krwi), hiperkalcemia, nadmierne wydzielanie wazopresyny, zespół rakowiaka;
- zaburzenia nerwowo-mięśniowe: neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie wielomięśniowe;

- zaburzenia skórne: rogowacenie brunatne, zapalenie skórno-mięśniowe, układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa;
- zaburzenia kostne: osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate;
- zaburzenia naczyniowe: wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza;
- zaburzenia hematologiczne: niedokrwistość, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe.

- **Objawy przedmiotowe**

Objawy te zależą od zaawansowania oraz od ognisk nowotworu. Można stwierdzić cechy nacieku, niedodmy lub występowanie płynu w jamie opłucnej. W przypadku znacznego zaawansowania choroby występuje powiększenie węzłów chłonnych (regionalnych – nadobojczykowych oraz odległych – szyjnych i pachwowych), powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, neuropatie obwodowe, a także uciskowa bolesność kości. Stosunkowo często występującym objawem są dodatkowo palce pałeczkowate.

- **Ocena stanu sprawności**

Ocena stopnia sprawności chorego stanowi istotny element wyboru metody leczenia. Najczęściej stosowaną w Polsce skalą służącą do oceny sprawności jest skala Zubroda, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Ocena sprawności chorego według skali Zubroda/WHO/ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa – zdolność do wykonywania normalnych czynności, brak ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia oraz zdolność do wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki
5	Zgon

Źródło: Szczeklik 2015

Rozpoznanie

1. Badania obrazowe:

- **Zdjęcie rentgenograficzne klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej i bocznej** – guz w mięszu płucnym, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnękowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłucnej, jednostronne uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach. Prawidłowy obraz rentgenowski klatki piersiowej nie wyklucza nowotworu płuca.
- **Tomografia komputerowa klatki piersiowej** – podstawowe badanie do oceny zaawansowania miejscowego (nie zawsze pozwala rozpoznać ograniczone naciekanie śródpiersia lub ściany klatki piersiowej, lub zidentyfikować ognisko nowotworowe w niedodmowym mięszu płuc) i powiększenia węzłów chłonnych (kryterium średnicy węzła >1 cm jako podejrzanego o obecność przerzutu wiąże się z dużym odsetkiem rozpoznań fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych).
- **Pozytonowa tomografia emisyjna** – pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy lub wykryć ogniska nowotworowe poza klatką piersiową. Umożliwia optymalną kwalifikację chorych do radykalnego leczenia operacyjnego, a w połączeniu z TK pozwala dokładnie wyznaczyć obszar napromieniania. Jeśli u chorych z dużym prawdopodobieństwem zajęcia węzłów śródpiersiowych w TK wykonanie PET nie jest możliwe, zaleca się ich biopsję podczas mediastinoskopii albo pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela bądź przełyku.
- **Rezonans magnetyczny** – przydatny w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz guza szczytu płuca.

2. Badania morfologiczne:

- badanie cytologiczne płwociny – największą wartość ma w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach;
- badanie płynu z jamy opłucnej – pobranie próbek do badania cytologicznego;
- bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie materiału do badania mikroskopowego;

- cienkoigłowa bądź gruboigłowa biopsja przez ścianę klatki piersiowej – znajduje zastosowanie w odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płuc;
- biopsja endoskopowa pod kontrolą USG – biopsja przez ścianę przełyku bądź oskrzela.

3. Badania laboratoryjne:

Badania obejmują morfologię krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu, a także podstawowe badania biochemiczne, które oceniają wydolność wątroby i nerek. U chorych na raka płuca charakterystyczne jest zwiększone stężenie markerów nowotworowych w surowicy.

Źródło: Szczeklik 2015

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć **ogółu chorych** wynosi ok. 10-14%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. **10%**. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do **rzadkości**.

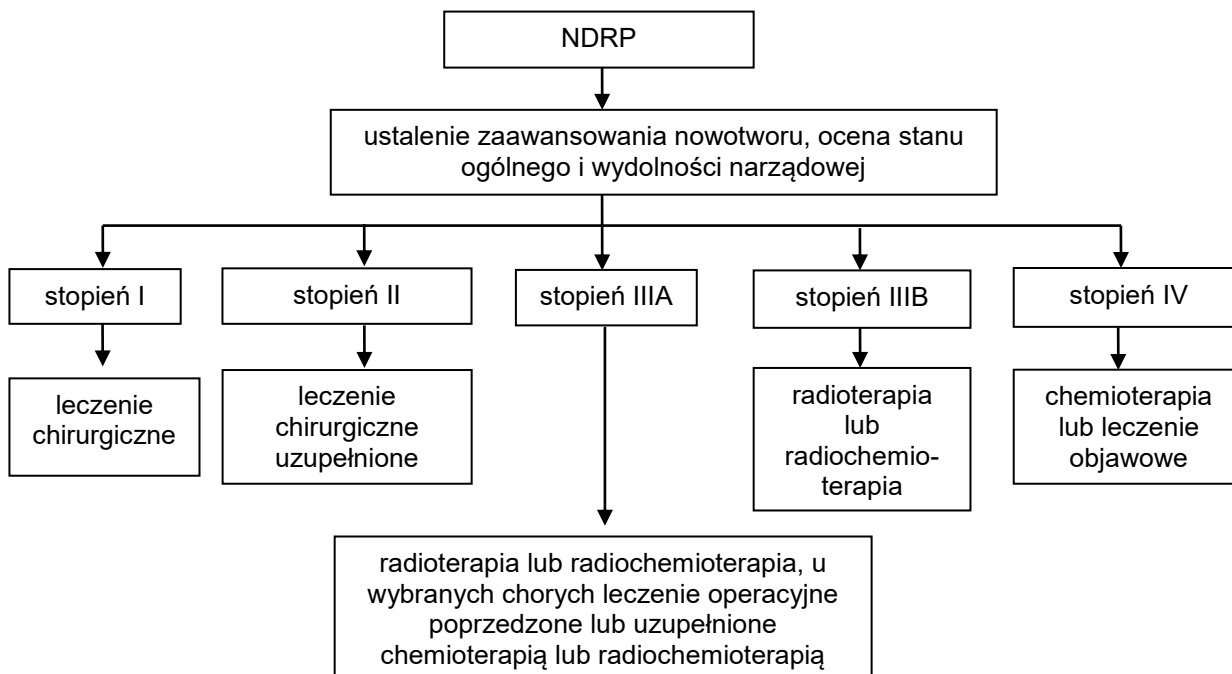
Źródło: KRN, Szczeklik 2015

Leczenie

Leczenie chorych z rakiem płuca odbywa się poprzez stosowanie zabiegów chirurgicznych, chemioterapii, radioterapii, brachyterapii, terapii celowanych i leczenia paliatywnego. Wybór metody leczenia jest uzależniony od rozpoznania komórkowego typu nowotworu płuca:

- rak niedrobnokomórkowy (NDRP) jest typem nowotworu płuca opornym na chemioterapię. Nadaje się on do leczenia operacyjnego oraz radioterapii;
- rak drobnokomórkowy (DRP) jest typem nowotworu płuca nadającym się do leczenia chemioterapeutycznego oraz metodą naświetlania.

Pozostałe czynniki decydujące o wyborze metody leczenia to stopień zaawansowania nowotworu, występowanie przerzutów, wiek, płeć, stan sprawności pacjenta oraz uwarunkowania genetyczne nowotworu.



Rysunek 1. Metody leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby [Szczeklik 2015]

Leczenie chirurgiczne – stopień I, II oraz wybrane przypadki w stopniu IIIA

Nadrzędną metodą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w sytuacji, gdy nowotwór jest dobrze zlokalizowany i nie jest rozprzestrzeniony, jest leczenie chirurgiczne, polegające na całkowitej resekcji guza wraz

z otaczającym go mięszem płucnym. Taki rodzaj leczenia przynosi najlepsze efekty, jednakże można go zastosować jedynie u około 15-20% chorych. Wykonuje się kilka rodzajów zabiegów operacyjnych:

- lobektomia – najczęściej wykonywany zabieg, polegający na usunięciu płata płuca, w którym jest zlokalizowany nowotwór;
- pneumonektomia – usunięcie całego płuca, zabieg ten wykonywany jest w przypadku, gdy nowotwór obejmuje więcej niż jeden płatek płuca;
- segmentektomia – najrzadziej wykonywany zabieg, polegający na usunięciu segmentu płuca. Ten rodzaj zabiegu można zastosować jedynie w przypadku, gdy wielkość guza nie przekracza 7 cm i gdy nie występują przerzuty w węzłach chłonnych.

Radioterapia – stopień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA

Kolejną stosowaną metodą jest radioterapia, czyli naświetlanie przy wykorzystaniu promieniowania jonizującego. Można wyróżnić dwa główne rodzaje radioterapii:

- radioterapia radykalna, która ma na celu doprowadzić do całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych:
 - teleradioterapia – źródło promieniowania znajduje się poza pacjentem;
 - brachyterapia – źródło promieniowania jest zlokalizowane bezpośrednio wewnątrz guza lub w jego bezpośredniej bliskości. Zaletą tej metody jest możliwość podania zwiększonej dawki promieniowania oraz ochrona zdrowych tkanek przed szkodliwym działaniem promieniowania jonizującego.
- radioterapia paliatywna, której celem jest zmniejszenie rozmiarów guza i poprawa jakości życia pacjentów.

Chemioterapia

W przypadku znacznego zaawansowania choroby stosuje się także chemioterapię przy wykorzystaniu leków cytostaticznych, m. in.: związków pochodnych platyny: cisplatyny lub karboplatyny oraz alkaloidów barwinka różyczkowego: winblastyny i winorelbiny. Podobne działanie, polegające na hamowaniu procesów podziałów komórkowych, jest charakterystyczne także dla leków z grupy alkaloidów terpenowych, do których zalicza się paklitaksel i docetaksel. Proces podziału komórkowego jest blokowany także przez gemcytabinę i pemetreksed. Obecnie w chemioterapii stosuje się zazwyczaj dwa leki podawane łącznie (chemioterapia wielolekowa), gdyż skuteczność takiego leczenia jest większa niż terapii monolekowej.

Terapia celowana

Terapia celowana polega na zastosowaniu leku, który bezpośrednio oddziałuje na element komórki nowotworowej, który jest charakterystyczny na poziomie molekularnym, na przykład wskutek wystąpienia mutacji. Przykładowo, delecje w eksonie 19 oraz substytucje w eksonie 21 sprawiają, że komórki nowotworowe są podatne na działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, takich jak erlotynib, gefitynib oraz afatynib. Mutacje w genie EGFR występują u około 10% chorych, w szczególności u osób niepalących z gruczołowym rakiem płuca.

Bardzo rzadko występującą odmianą niedrobnokomórkowego raka płuca jest odmiana **związana z mutacją ALK (+)**. Występuje ona u około 2-5% pacjentów, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca. W ramach leczenia ukierunkowanego molekularnie wyróżnia się:

- przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab, cetuksymab, ramucyrumab, niwolumab, pembrolizumab, necitumumab;
- EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (u chorych z mutacją genu EGFR);
- inhibitory EML4-ALK – kryzotynib, cerytynib, **alektynib** (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Źródło: Szczekliki 2015

Przebieg naturalny

Rak niepłaskonabłonkowy płuca najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuc. Zmiany poprzedzające rozwój gruczolakoraka to kolejno: atypowa hiperplazja pęcherzykowa (ang. *atypical alveolar hyperplasia, AAH*) i gruczolakorak in situ (ang. *adenocarcinoma in situ, AIS*). Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym).

Rak wielkokomórkowy zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendokrynnego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny jest podobny jak w gruczolakoraku.

Źródło: Szczekliki 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane KRN

Tabela 7. Zachorowalność na raka płuc w Polsce do 2015 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Mężczyźni	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460
Kobiety	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503
Ogółem	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963

Tabela 8. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2015 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Mężczyźni	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238
Kobiety	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349	7 475
Ogółem	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628	23 176	23 713

Źródło: dane Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor

Dane NFZ

Tabela 9. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C34 [źródło: dane NFZ, otrzymane dnia 20.08.2018 r.]

Rok	Liczba pacjentów
2008	55 876
2009	55 988
2010	54 848
2011	56 060
2012	57 729
2013	59 267
2014	61 023
2015	61 800
2016	62 738
2017	63 229

Powyższe dane otrzymane od NFZ odnoszą się do pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 bez rozróżnienia linii leczenia.

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 2 z nich.

Tabela 10. Liczba chorych na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy, onkologia kliniczna			
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc	300	250	180
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc__ uprzednio nieleczonych systemowo (I linia)	Jw.	Jw.	180

Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu i leczeniu kryzotynibem w drugiej linii lub nietolerancji leczenia kryzotynibem			0 – alektynib powinien być stosowany wyłącznie w pierwszej linii leczenia
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc	320	300	75-80% (przy założeniu, że refundacją w I linii leczenia nie zostanie objęty żaden inny inhibitor-ALK)
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc uprzednio nieleczonych systemowo (I linia)	300	300 (w tej grupie są też chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia systemowego)	70-75% (przy założeniu, że refundacją w I linii leczenia nie zostanie objęty żaden inny inhibitor-ALK)
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu i leczeniu kryzotynibem w drugiej linii lub nietolerancji leczenia kryzotynibem	30	25	5% (dotyczy tylko chorych, którzy w I linii leczenia nie otrzymają alektynibu po objęciu go refundacją, czyli chorych wcześniej leczonych kryzotynibem w II linii, jednak na początku refundacji alektynibu chorych, którzy w III linii kwalifikowaliby się do terapii tym lekiem byłoby ok 75-80%, przy założeniu, że refundacją nie zostanie objęty inny inhibitor ALK wyższych generacji).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii NDRP ALK+, w dniu 8 sierpnia 2018 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Większość wytycznych, a zwłaszcza rekomendacje PTOK2013 zaznacza, iż wybór leczenia powinien być zależny od cech molekularnych nowotworu. U pacjentów z zaburzeniami w genach EGFR i ALK postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie, a u pozostałych chemioterapia. Cztery wytyczne (NCCN2018, ESMO2016, ASCO2017, PTOK2013) wyszczególniają w terapii alektynib, najczęściej po niepowodzeniu terapii kryzotynibem. Wytyczne stawiają na równi alektynib z cerytynibem i wybór między nimi zależy od lekarza prowadzącego. Rekomendacje PTOK2013 jedynie przedstawiły istnienie alektynibu bez konkretnych zaleceń w stosunku do niego, jednak w czasie opublikowania tych wytycznych

badania nad lekiem były w toku. Wytyczne ESMO2016 jedynie zalecają stosowanie alektynibu w III linii, reszta wytycznych zaleca terapię w II linii. Wytyczne, które nie przedstawiły w terapii alektynibu ze względu na datę ich publikacji wymagają zaktualizowania względem nowych terapii w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK+.

Najważniejsze informacje z odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2018 (USA)	<p><u>NDRP ALK+</u> <u>Progresja po kryzotynibie</u> <i>II linia</i> U pacjentów z bezobjawową progresją zaleca się zastosowanie miejscowej terapii, kontynuację leczeniem kryzotynibem lub stosowanie certynibu lub alektynibu lub brygatynibu. U pacjentów z przerzutami do mózgu zaleca się miejscowej terapii, kontynuację leczeniem kryzotynibem lub stosowanie certynibu lub alektynibu lub brygatynibu. U pacjentów z jednostkową zmianą rekomenduje się miejscową terapię lub kontynuację stosowania kryzotynibu. U pacjentów z wielokrotnymi zmianami zaleca się zastosowanie certynibu lub alektynibu lub brygatynibu a bo terapię cytotoksyczną wykorzystywaną w I linii leczenia gruczolakoraka lub raka kolczystokomórkowego. <i>III linia</i> U pacjentów bezobjawowych, z przerzutami do mózgu i z jednostkową zmianą po II linii leczenia zaleca się terapię cytotoksyczną wykorzystywaną w I linii leczenia gruczolakoraka lub raka kolczystokomórkowego.</p>
ESMO 2016 (Europa)	<p><u>NDRP ALK+ / IIIB-IV</u> <i>II linia</i> U pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK zaleca się zastosowanie kryzotynibu, jeśli nie był stosowany. U pacjentów z progresją (m.in. przerzuty do mózgu) zaleca się stosowanie inhibitorów ALK drugiej generacji, jak certynib i alektynib. <u>Progresja po kryzotynibie</u> U pacjentów z wielokrotnymi zmianami zaleca się zastosowanie miejscowej terapii (zabieg operacyjny lub radioterapia) i kontynuacja celowanej terapii systemowej. U pacjentów z systemową/układową progresją zaleca się powtórne wykonanie biopsji, a następnie zastosowanie w terapii certynibu lub alektynibu.</p>
ASCO 2015 (USA)	<p><u>NDRP ALK+ IV stopień zaawansowania</u> <i>II linia</i> U pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK i progresją po pierwszej linii leczenia zawierającej kryzotynib, zaleca się zastosowanie chemioterapii oraz certynib. <i>III linia</i> U pacjentów, którzy nie otrzymali erlotynibu lub gefitynu bu oraz ze stanem sprawności w przedziale 0-3, erlotyn b jest zalecany.</p>
ASCO 2017 (USA)	<p><u>NDRP ALK+ IV stopień zaawansowania</u> <i>II linia</i> U pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK i progresją po pierwszej linii leczenia zawierającej kryzotyn b, zaleca się zastosowanie alektynibu.</p>
SIGN 2014 (Szkocja)	<p><u>NDRP (IIIB i IV stopień zaawansowania)</u> <i>II linia</i> U pacjentów z nawrotowym NDRP ze stanem sprawności 0-2 , leczonym w I linii schematem chemioterapeutycznym (gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, winorelbina) zaleca się stosowanie docetakselu lub erlotynibu. Pemetreksed powinno się rozważyć w przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, którzy wcześniej stosowali schemat terapeutyczny (gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, winorelbina).</p>
PTOK 2013 (Polska)	<p>U chorych na NDRP z rearanżacją genu ALK zaleca się zastosowanie kryzotynibu (bardziej skuteczny od chemioterapii), jednak eksperci zaznaczają, iż jest on trudno dostępny w Polsce. Natomiast skuteczność innych inhibitorów ALK (alektynib, certynib) jest obecnie przedmiotem badań klinicznych (informacje z 2013r.). W przypadku pacjentów po leczeniu P-CTH w II linii leczenia zaleca się mono-chemioterapię bądź chemioterapię wielolekową (docetaksel, pemetreksed). W przypadku pacjentów z rearanżacją genu ALK+ zaleca się kryzotynib. W III linii zalecenia nie odnosiły się do pacjentów z NDRP ALK+.</p>
Grupa Ekspertów 2014 (Polska)	<p>Chemioterapię w drugiej linii należy rozważyć u pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy po terapii w I linii uzyskali obiektywną odpowiedź, która trwała min. 3 miesiące. Leczenie w II linii jest uzasadnione jedynie u pacjentów z ogólnym dobrym stanem zdrowia i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszej terapii. W II linii zalecane jest zastosowanie docetakselu lub pemetreksedu. Natomiast wg. wytycznych nie ma uzasadnienia podawanie innych leków cytotoksycznych. Ekspersi nie zalecają stosowania chemioterapii III linii. Z grupy inhibitorów ALK wytyczne wyszczególniają kryzotynib, który w porównaniu z chemioterapią II linii wykazał wyższy odsetek odpowiedzi oraz wydłużenie czasu do progresji.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy, onkologia kliniczna	[REDACTED]
Aktualnie stosowane	Leczenie objawowe – 90% Chemioterapia jednolekowa – 10%	Pemetreksed (jeśli nie był stosowany w I linii leczenia) – 60%; Dosetaksel – 20%; Cytostatyki off-label (winorelbina, gemcytabiną, paklitaksel) – 5%; Obserwacja – 15%.
Stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	-	Pemetreksed (jeśli nie był stosowany w I linii leczenia) – 5% (w przypadku refundacji alektynibu w I linii leczenia pemetreksed w monoterapii będzie mógł być zastosowany w III linii leczenia); Dosetaksel – 5% (w przypadku refundacji alektynibu w I linii leczenia docetaksel w monoterapii będzie mógł być zastosowany w III linii leczenia); Cytostatyki off-label (winorelbina, gemcytabiną, paklitaksel) – 2%; Obserwacja – 15%.
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>W Polsce w I linii leczenia chorych na niepłaskonabłonkowe raki płuca z rearanżacją w genie ALK w stadium zaawansowanym stosowana jest chemioterapia (pochodna platyny + inny lek), która ma niewielką skuteczność. W przypadku niepowodzenia chemioterapii chorzy z wymienionej grupy mogą otrzymywać kryzotynib lub chemioterapię drugiej linii (docetaksel lub pemetreksed). Charakter nowotworu i niewielka skuteczność chemioterapii u chorych na niepłaskonabłonkowe raki płuca z rearanżacją w genie ALK powodują, że leczenie trzeciej linii po wcześniejszej chemioterapii i kryzotynibie może być stosowane u bardzo niewielu chorych.”</p>	<p>„Jedyny refundowany w Polsce inhibitor ALK – kryzotynib jest stosowany dopiero w II lub III linii terapii NDRP. Istnieją już inhibitory ALK nowej generacji (alektynib, cerytynib), które mogą być stosowane po wystąpieniu oporności na kryzotynib stosowany w I linii leczenia. Pacjenci, u których zastosujemy sekwencyjne leczenie najpierw kryzotynibem, a następnie cerytynibem lub alektynibem, mają szansę na kilkuletnie przeżycie. Natomiast w przypadku braku refundacji kryzotynibu w I linii leczenia, zastosowanie leczenia sekwencyjnego jest ograniczone. Wynika to z faktu, że najlepsze leczenie (inhibitor ALK) powinien być zawsze stosowany na początku terapii. W jej trakcie może dojść do ciężkich powikłań lub pogorszenia stanu sprawności i chory nigdy nie będzie mógł otrzymać najbardziej optymalnego dla niego leczenia (w tym przypadku inhibitora ALK).</p> <p>Ponadto wykazano, że alektynib stosowany w I linii leczenia u chorych na NDRP jest skuteczniejszy w zakresie wydłużenia czasu wolnego od progresji od kryzotynibu (badania ALEX, J-ALEX), a u chorych wcześniej leczonych chemioterapią dwulekową i kryzotynibem – od chemioterapii docetaksem lub pemetreksedem. (badanie ALUR). U chorych progresujących po chemioterapii często nie można stosować kolejnych linii leczenia z uwagi na utrzymywanie się toksyczności, pogorszenie ich stanu sprawności czy wystąpienie przerzutów do mózgu (CUN jest preferencyjnym miejscem powstawania przerzutów u chorych z rearanżacją ALK, a inhibitory ALK zapobiegają powstawaniu przerzutów w znaczącej liczbie chorych). Dlatego też chemioterapia nie powinna być stosowana przed zastosowaniem inhibitorów ALK u chorych na NDRP z rearanżacją genu ALK.</p> <p>Chemioterapia I linii z zastosowaniem związków platyny i pemetreksedu jest leczeniem toksycznym (najważniejsze powikłania to supresja szpiku z niedoborami odporności i niedokrwistością i małopłytkowością, co znacząco pogarsza jakość życia chorych) oraz nie zabezpiecza przed powstawaniem przerzutów do CUN. U ponad 50% chorych nie występuje odpowiedź na leczenie (konieczność przerwania terapii po II cyklach leczenia z możliwością wystąpienia wczesnej toksyczności). Jeśli występuje odpowiedź na leczenie, to jest ona zazwyczaj krótkotrwała i rzadko przekracza 1 rok (najczęściej trwa pół roku). Należy jeszcze raz podkreślić, że chorzy na miejscowo zaawansowanego i zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu ALK największą korzyść z terapii I linii (ustąpienie objawów, poprawa jakości życia, wysoki odsetek odpowiedzi i długi czas jej trwania oraz wydłużenie czasu życia) odniosą w przypadku zastosowania u nich inhibitorów ALK (kryzotynib, cerytynib, alektynib).”</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32) obecnie w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wg ICD-10 są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- **w ramach programu lekowego:**
 - „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
 - **erlotynib** (do leczenia kwalifikowani są pacjenci z mutacją w genie EGFR),
 - **gefitynib** (do leczenia kwalifikowani są pacjenci z mutacją w genie EGFR),
 - **ozymertynib** (do leczenia kwalifikowani pacjenci z mutacją T790 w genie EGFR),
 - **kryzotynib** (do leczenia kwalifikowani pacjenci z obecnością rearanżacji w genie ALK; lek refundowany jest tylko w II lub III linii leczenia),
 - **pembrolizumab** (do leczenia kwalifikowani pacjenci z wykluczeniem mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK; wymagana ekspresja PDL1 \geq 50%),
 - **niwolumab** (do leczenia kwalifikowani pacjenci z wykluczeniem mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK);
 - „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34)”
 - **afatynib** (do leczenia kwalifikowani są pacjenci z mutacją z genie EGFR),
 - **nintedanib** (do leczenia kwalifikowani pacjenci bez względu na obecność mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK. Lek refundowany jest tylko w II linii leczenia)
- **w ramach chemioterapii:** karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreetyd, paklitaksel, pemetreksed.

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie obejmuje **stosowanie alektynibu w III linii leczenia** u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK+). W Polsce aktualnie w populacji docelowej refundowana jest terapia celowana molekularnie, skierowana do pacjentów z obecnością rearanżacji w genie ALK - kryzotynib (produkt Xalkori), który finansowany jest tylko w II lub III linii leczenia. Należy zwrócić uwagę, że kryzotynib nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii, gdyż oceniane wskazanie dotyczy pacjentów po nieskuteczności kryzotynibu lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji refundowanych w kodzie ICD-10: C34 na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym			
Karboplatyna	Carbomedac	1005.0, Carboplatinum	bezpłatne
	Carboplatin – Ebewe		
	Carboplatin Accord		
	Carboplatin Pfizer		
Cisplatyna	Cisplatin Teva	1008.0, Cisplatinum	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe		
	Cisplatinum Accord		
Cyklofosfamid	Endoxan	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	Bezpłatne
		1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
Docetaksel	Camitotic	1013.0, Docetaxelum	bezpłatne
	Docetaxel - Ebewe		
	Docetaxel Accord		
Dokсорubicyna	Adr blastina PFS	1014.1, Doxorubicinum	bezpłatne
	Doxorubicin – Ebewe		
	Doxorubicin medac		
	Doxorubicinum Accord		
Epirubicyna	Epimedac	1015.0, Epirubicinum	bezpłatne
	Epirubicin – Ebewe		
	Epirubicin Accord		
	Episindan		
	Farmorubicin PFS		
Etopozyd	Etoposid - Ebewe	1016.0, Etoposidum	bezpłatne
	Etoposid Actavis		
	Etopozyd Accord		
Gemcytabina	Gemcit	1020.0, Gemcitabinum	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord		
	Gemsol		
Ifosfamid	Holoxan	1023.0, Ifosfamidum	bezpłatne
Irynotekan	Campto	1025.0, Irinotecanum	bezpłatne
	Irinotecan Accord		
	Irinotecan Fresenius		
	Irinotecan medac		
	Irinotecan-Ebewe		
Lanreotyd	Somatuline Autogel	1026.0, analogi somatostatyny	bezpłatne
	Somatuline PR		
Metotreksat	Methotrexat – Ebewe	1028.2, Methotrexatum inj.	bezpłatne
		1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne
	Trexan	1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne
Mitomycyna	Mitomycin Accord	1029.0, Mitomycinum	bezpłatne
	Mitomycin C Kyowa		
Oktreotyd	Sandostatin	1026.0, analogi somatostatyny	bezpłatne
	Sandostatin LAR		
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi	1032.0, Paclitaxelum	bezpłatne
	Paclitaxel-Ebewe		
	Paclitaxelum Accord		
	Sindaxel		
Pemetreksed	Pemetreksed Adamed	1034.0, Pemetreksed	bezpłatne
	Pemetreksed Alvogen		
	Pemetreksed Fresenius Kabi		
	Pemetreksed Glenmark		
	Pemetreksed Sandoz		
	Pemetreksed Zentiva		
Leki dostępne w ramach programu lekowego			
Kryzotynib	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	1151.0, Kryzotyn b	bezpłatne
	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg		

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
III linia		
Monoterapia docetakselem lub pemetreksedem	„Zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej. Refundowane w Polsce, stanowiące aktualną praktykę kliniczną.”	Wybór zasadny Wybór komparatorów można uznać za poprawny i zgodny z opiniami ekspertów klinicznych.

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie w AOTMiT trwa ocena leku Zykadia (certynib), który pomimo, że nie jest aktualnie refundowany, to zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem stanowi komparator dla ocenianej technologii. Wnioskodawca w ramach uzupełnień analiz przedstawił porównanie pośrednie efektywności klinicznej alektynibu z certynibem stosowanych w ramach III linii leczenia ALK + NDRP.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alecensa (alektynib, ALC) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK+), po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię KRYZ.”

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), - z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK+) - po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotybinem.	-	-
Interwencja	Alektynib w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.	Dawkowanie inne niż zarejestrowane.	-
Komparator	Chemioterapia (CTH), obejmująca: - docetaksel w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania, lub - pemetreksed w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania	Dawkowanie inne niż zarejestrowane.	-
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite (OS), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - odpowiedź na leczenie, - jakość życia, - toksyczność terapii.	-	-
Typ badań	- Randomizowane badania kliniczne - badania obserwacyjne: prospektywne, retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów, - przeglądy systematyczne.	- Badania obserwacyjne retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów, - opis pojedynczego przypadku (case study).	-
Inne kryteria	- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne.	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials) oraz w rejestrach badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną (American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)), Polska Unia Onkologii (PUO), a także strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).. Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 10 stycznia 2018 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

W dniu 13 sierpnia 2018 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews). W wyniku wyszukiwań własnych, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji znaleźli dodatkowe publikacje spełniające predefiniowane kryteria PICO:

Badania pierwotne:

- *Novello S., Mazieres J., Oh I.-J., de Castro J., Migliorino M.R., Helland A., Dziadziuszko R., Griesinger F., Kotb A., Zeaiter A., Cardona A., Balas B., Johannsdottir H.K., Das-Gupta A., Wolf J. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. *Annals of Oncology*. 29 (6) (pp 1409-1416), 2018. Date of Publication: 01 Jun 2018.*
- *Ou SI, Socinski MA, Gadgeel S, Gandhi L, West H, Chiappori AA, Cohen V, Riely GJ, Smoljanovic V, Bordogna W, Wright E, Debusk K, Zeaiter A, Shaw AT.; Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectinib in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small cell lung cancer. *ESMO Open*. 2018 Jul 12;3(5):e000364. eCollection 2018.*
- *DiBonaventura MD, Wong W, Shah-Manek B, Schulz M.; Real-world usage and clinical outcomes of alectinib among post-crizotinib progression anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer patients in the USA. *Onco Targets Ther*. 2017 Dec 22;11:75-82. eCollection 2018.*

Badania wtórne (obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, m. in. pacjentów leczonych w ramach I linii):

- *Costa RB, Costa RLB, Talamantes SM, Kaplan JB, Bhave MA, Rademaker A, Miller C, Carneiro BA, Mahalingam D, Chae YK.; Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018 Apr 24;9(31):22137-22146. eCollection 2018 Apr 24.*
- *Fan J., Xia Z., Zhang X., Chen Y., Qian R., Liu S., You D., Zhang J., Luo P.; The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: A systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*. 11 (pp 1105-1115), 2018. Date of Publication: 01 Mar 2018.*
- *Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, Wang X, Liu J.; Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Dec 16;9(10):9480-9488. doi: 10.18632/oncotarget.23840. eCollection 2018 Feb 6.*
- *Yang J.C.-H., Ou S.-H.I., De Petris L., Gadgeel S., Gandhi L., Kim D.-W., Barlesi F., Govindan R., Dingemans A.-M.C., Crino L., Lena H., Popat S., Ahn J.S., Dansin E., Golding S., Bordogna W., Balas B., Morcos P.N., Zeaiter A., Shaw A.T.; Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 12 (10) (pp 1552-1560), 2017. Date of Publication: October 2017.*
- *Gadgeel S., Shaw A.T., Barlesi F., Crino L., Yang J.C.-H., Dingemans A.-M.C., Kim D.-W., De Marinis F., Schulz M., Liu S., Gupta R., Kotb A., Ou S.-H.I.; Cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression in two phase II studies of alectinib in ALK-positive NSCLC. *British Journal of Cancer*. 118 (1) (pp 38-42), 2018. Date of Publication: 01 Jan 2018.*

Wnioskodawca pomimo prośby Agencji nie zaktualizował analiz o powyższe publikacje. W AWA w rozdziale „4.2 Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa” uwzględniono dane z publikacji pełnotekstowej Novello 2018, która zawiera wyniki badania ALUR. Dodatkowo w rozdziale „4.3 Komentarz Agencji” przedstawiono skrótowo

wnioski z badań wtórnych, wyniki pochodzące z badań pierwotnych przedstawiono w rozdziale „4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł”.

4.1.3. **Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie:

- badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ALC z CTH (DOC lub PMX) u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym ALK+ niedrobnokomórkowym rakiem płuc z progresją choroby po chemioterapii skojarzonej zawierającej związku platyny oraz kryzotynibie – badanie ALUR.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ALUR <u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche</p>	<p>Wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku)</p> <p>Liczba ośrodków: 115 ośrodków w 16 krajach (Europa, Ameryka Płn i Płd, region Azji i Pacyfiku)</p> <p>Liczba ramion: 2 (ALC vs CTH (DOC lub PMX));</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Interwencje: Grupa A: ALC (600 mg p.o., przyjmowane 2 razy na dobę podczas posiłku) Grupa B: CTH – DOC lub PMX (DOC w dawce 75 mg/m² i.v. przyjmowany co 3 tygodnie lub PMX, w dawce 500 mg/m² i.v. przyjmowany co 3 tygodnie)</p> <p>Podtyp wg AOTMIT: IIA;</p> <p>Okres obserwacji: ALC – mediana 6,5 mies. CTH (DOC lub PMX) – mediana 5,8 mies.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią. Dane zbierano do dnia 26 stycznia 2017 roku (cut off). Mediana okresu obserwacji w grupie ALC wynosiła 6,5 mies., a w grupie CTH 5,8 mies.</p> <p>Po stwierdzeniu progresji, dopuszczalny cross over pacjentów z grupy CTH do grupy ALC</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek ≥18 lat; 2) Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie zaawansowany lub nawrotowy (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) NDRP ALK+ (obecność rearanżacji/translokacji genu ALK stwierdzona na podstawie zwalidowanej metody fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, rekomendowany test Vysis ALK Break Apart) lub zwalidowanego testu immunohistochemicznego (IHC, rekomendowane przeciwciało klonalne D5F3)); 3) Wcześniejsze stosowanie 2 linii systemowego leczenia obejmującego jedną linię P-CTH oraz jedną linię KRYZ; 4) Dopuszczalne wcześniejsze występowanie nieobjawowych przerzutów do OUN lub opon mózgowo-rdzeniowych – dopuszczano też chorych z objawowymi przerzutami do OUN, w przypadku braku możliwości leczenia za pomocą RTH; 5) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1.); 6) Stan sprawności 0–2 wg ECOG; 7) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążowego, przeprowadzonego w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem przyjmowanego w ramach badania leczenia <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Występujący w ciągu minionych 3 lat poprzedni nowotwór złośliwy (z wyjątkiem prawidłowo leczonego raka podstawnomórkowego skóry, wczesnego nowotworu przewodu pokarmowego leczonego z zastosowaniem resekcji endoskopowej oraz raka szyjki macicy <i>in situ</i>); 2) Wcześniejsze przyjmowanie innego niż KRYZ, inhibitora ALK; 3) Jakikolwiek zaburzenie układu pokarmowego wpływające na wchłanianie leków podawanych drogą doustną 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakość życia (EORTC QLQ C30), • Przeżycie całkowite (OS), • Odpowiedź na leczenie, • Ekspozycja na leczenie, • bezpieczeństwo leczenia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Cross-over do grupy ALC w wyn ku progresji: 24/34 (71%) pacjentów leczonych CTH (DOC lub PMX) Cross-over do grupy CTH (DOC lub PMX) w wyniku progresji: 5/70 (7%) pacjentów leczonych ALC	<p style="text-align: center;"><u>Liczba pacjentów</u></p> Grupa A: 72 Grupa B: 35	

Szczegółowy opis badania ALUR znajduje się w Aneksie D AK wnioskodawcy.

Skale i kwestionariusze stosowane w badaniu

Jakość życia

Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 – pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (skala czynnościowa, skala objawowa i skala ogólnej jakości życia). Wynik mieści się w zakresie 0-126 pkt, wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.

Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13 - pomiar nasilenia objawów specyficznych dla raka płuca. Kwestionariusz zawiera pytania dotyczące konkretnych objawów raka płuca. Wynik mieści się w zakresie 0-100 pkt, wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia.

Szczegółowy opis kwestionariuszy znajduje się w Aneksie A APD wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania ALUR wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ALUR wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy (zweryfikowane przez AOTMiT)

	ALUR
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko (brak zaślepienia - badanie otwarte)
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko

ALUR to wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa alektynibu (ALC) z chemioterapią (docetakselem lub pemetrekselem) u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym ALK-dodatnim rakiem płuc, z progresją choroby po chemioterapii skojarzonej zawierającej związek platyny i kryzotynibie. W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją w stosunku do stanu sprawności ECOG, obecności przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania oraz wcześniejszego leczenia przerzutów do OUN z zastosowaniem RTH. Pacjenci z grupy badanej otrzymywali 600 mg ALC doustnie 2 razy na dobę, natomiast w grupie CTH stosowano monoterapię PMX lub DOC, a decyzja o wyborze konkretnego leku podejmowana przez badacza. Większość [redacted] chorych z grupy kontrolnej otrzymało DOC dożylnie w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie, natomiast u pozostałych ([redacted]) pacjentów zastosowano PMX dożylnie w dawce 500 mg/m² co 3 tygodnie. Wszystkie ww. leki były stosowane do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta lub zgonu. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania ALUR było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza, zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu. W badaniu analizowano także: PFS oceniane przez niezależną komisję, czas do progresji w OUN, przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, w tym odpowiedź w OUN, a także bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Brak zaślepienia w badaniu ALUR.



Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Pacjenci włączeni do badania ALUR w 100% mieli typ histologiczny gruczolakoraka, zatem w badaniu nie było pacjentów z pozostałymi typami histologicznymi, do których odnosi się wnioskowany program lekowy (wielkokomórkowy lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS).
- Wyniki badania pochodzą z analizy cząstkowej (interim analysis). Dane dla PFS są niedojrzałe, odnotowano 33,3-38,9% zdarzeń w grupie ALC oraz 60-80% w grupie CTH (odsetki w zależności od oceny przez badaczy czy też niezależną komisję). Dane dotyczące OS również są niedojrzałe – 22% zdarzeń w grupie ALC i 20% w grupie CTH
- Krótki okres obserwacji - mediana: ALC 6,5 mies. vs CTH 5,8 mies.
- Niska liczebność grup w badaniu: ALC – 72, CTH – 35.
- W badaniu po stwierdzeniu progresji, dopuszczalny był cross over pacjentów (cross-over do grupy ALC w wyniku progresji: 24/34 (71%) pacjentów leczonych CTH (DOC lub PMX); cross-over do grupy CTH (DOC lub PMX) w wyniku progresji: 5/70 (7%) pacjentów leczonych ALC), co ma wpływ na wyniki dotyczące całkowitego przeżycia (OS).
- Część wyników pochodzi z abstraktów konferencyjnych lub niepublikowanych danych poufnych wnioskodawcy, nie natomiast z opublikowanych, pełnotekstowych publikacji, m. in. dane dotyczące jakości życia pacjentów.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonego do AK badania zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (number needed to treat) lub NNH (number needed to harm) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu (m.in. PFS, OS) prezentowano w postaci hazardów względnych (HR).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95 procentowymi przedziałami ufności (CI), prezentując je wraz z dwoma miejscami po przecinku. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

Wyniki analizy klinicznej bazują na jednym badaniu, którego ograniczenia przedstawiono w poprzednim rozdziale AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK+), po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem.

Wyniki pochodzą z badania ALUR: wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych z hipotezą superiority (badanie w toku). Należy zwrócić uwagę, że badanie ALUR było badaniem otwartym (brak zaślepienia). W badaniu po stwierdzeniu progresji, dopuszczalny był cross over pacjentów (cross-over do grupy ALC w wyniku progresji: 24/34 (71%) pacjentów leczonych CTH (DOC lub PMX); cross-over do grupy CTH (DOC lub PMX) w wyniku progresji: 5/70 (7%) pacjentów leczonych ALC). W ramach badania ALUR przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią. Wyniki pochodzą z analizy cząstkowej (interim analysis), dane zbierano do dnia 26 stycznia 2017 roku (cut off). Mediana okresu obserwacji w grupie ALC wynosiła 6,5 mies., a w grupie CTH 5,8 mies.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

ALC vs CTH (badanie ALUR)

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu),
- progresja w OUN (rozumiana jako pojawianie się nowej zmiany w OUN lub rozwój już istniejącej zmiany),
- czas do progresji w OUN (od momentu randomizacji do momentu progresji w OUN),
- przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do progresji lub zgonu pacjenta),
- odpowiedź na leczenie w OUN i czas jej trwania,
- toksyczność terapii (AE, SAE),
- jakość życia.

ALC vs CTH (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki porównania ALC vs CTH. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Dane dla PFS są niedojrzałe, odnotowano 33,3-38,9% zdarzeń w grupie ALC oraz 60-80% w grupie CTH (odsetki w zależności od oceny przez badaczy czy też niezależną komisję).

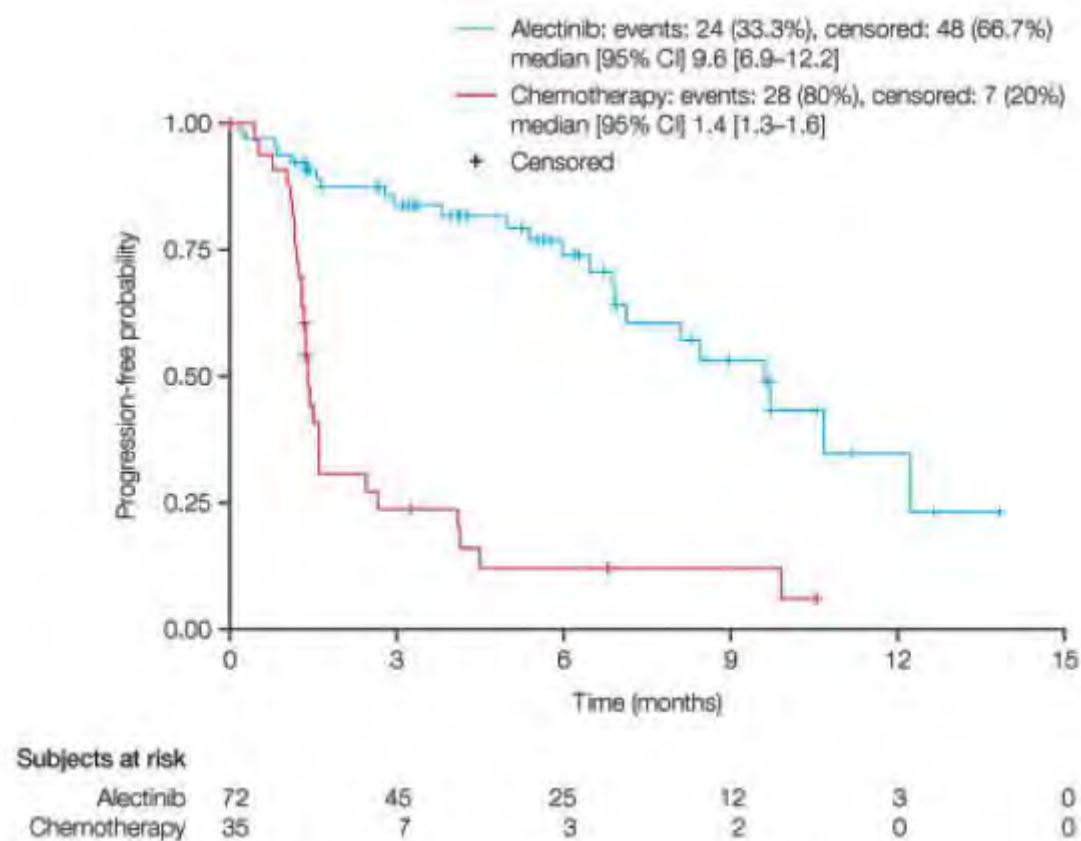
Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CTH (Castro 2017a i Novello 2017b)

Populacja	ALC		CTH		ALC vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Ocena badacza						
Ogółem*	72	9,6 mies. [6,9; 12,2]	35	1,4 mies. [1,3; 1,6]	0,15 [0,08; 0,29]	<0,001
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN	50	9,7 mies. [6,9; NR]	26	1,4 mies. [1,2; 1,6]	0,12 [0,05; 0,27]	bd
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN	24	9,6 mies. [5,0; NR]	16	1,4 mies. [1,1; 2,5]	0,09 [0,02; 0,3]	bd
Ocena niezależnej komisji						
Ogółem*	72	7,1 mies. [6,3; 10,8]	35	1,6 mies. [1,3; 4,1]	0,32 [0,17; 0,59]	<0,001

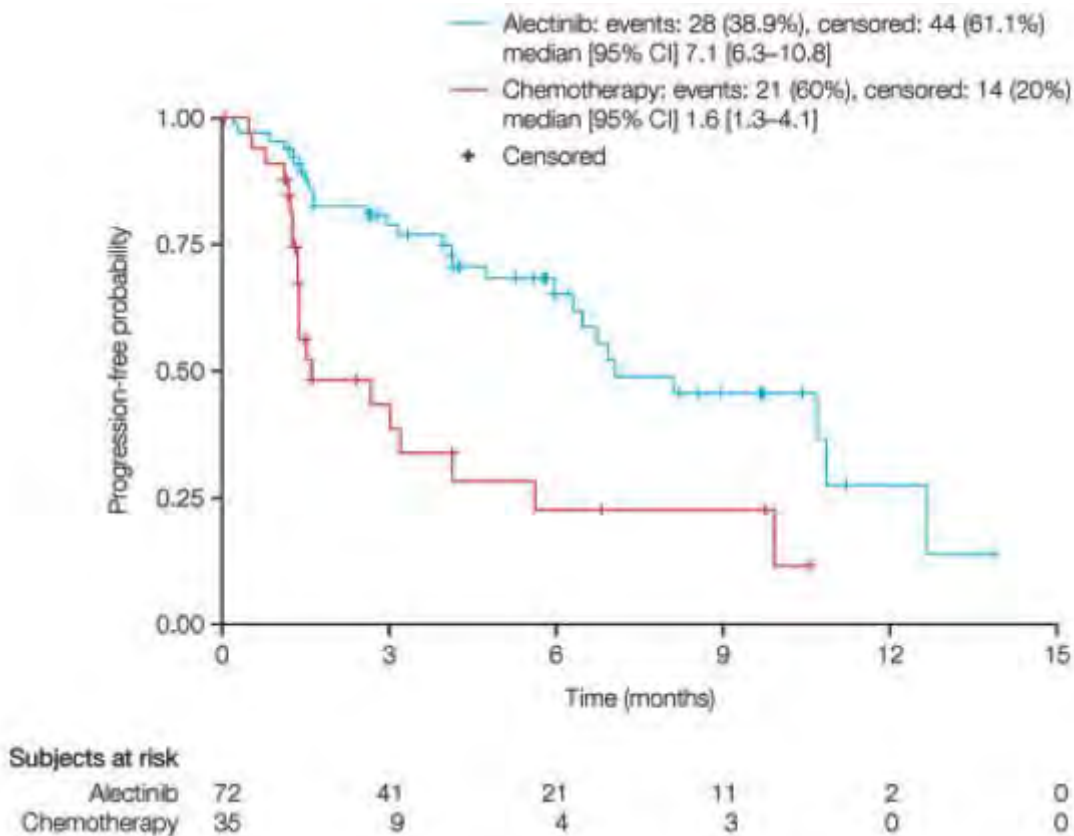
* - dane z publ kacji pełnotekstowej Novello 2018

Zastosowanie alektynibu w porównaniu do chemioterapii wpłynęło na istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (zarówno w ocenie badacza i niezależnej komisji). Mediana PFS u pacjentów leczonych alektynibem oceniona przez badacza była prawie 7-krotnie dłuższa niż u pacjentów leczonych chemioterapią (9,6 mies. [6,9; 12,2] vs 1,4 mies. [1,3; 1,6]; HR=0,15 [0,08; 0,29], p<0,001). W ocenie niezależnej komisji także uzyskano statystycznie istotną różnicę (7,1 mies. [6,3; 10,8] vs 1,6 mies. [1,3; 4,1]; HR=0,32 [0,17; 0,59], p<0,001).

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera odnośnie PFS pochodzące z publikacji pełnotekstowej Novello 2018.



Wykres 1. Krzywa K-M dla PFS, populacja ITT, w ocenie badacza



Wykres 2. Krzywa K-M dla PFS, populacja ITT, w ocenie niezależnej komisji

Tabela 19. Skumulowane odsetki pacjentów z progresją w OUN w 3., 6., 9. oraz 12. mies. dla porównania ALC vs CTH (ocena niezależnej komisji) (Castro 2017a)

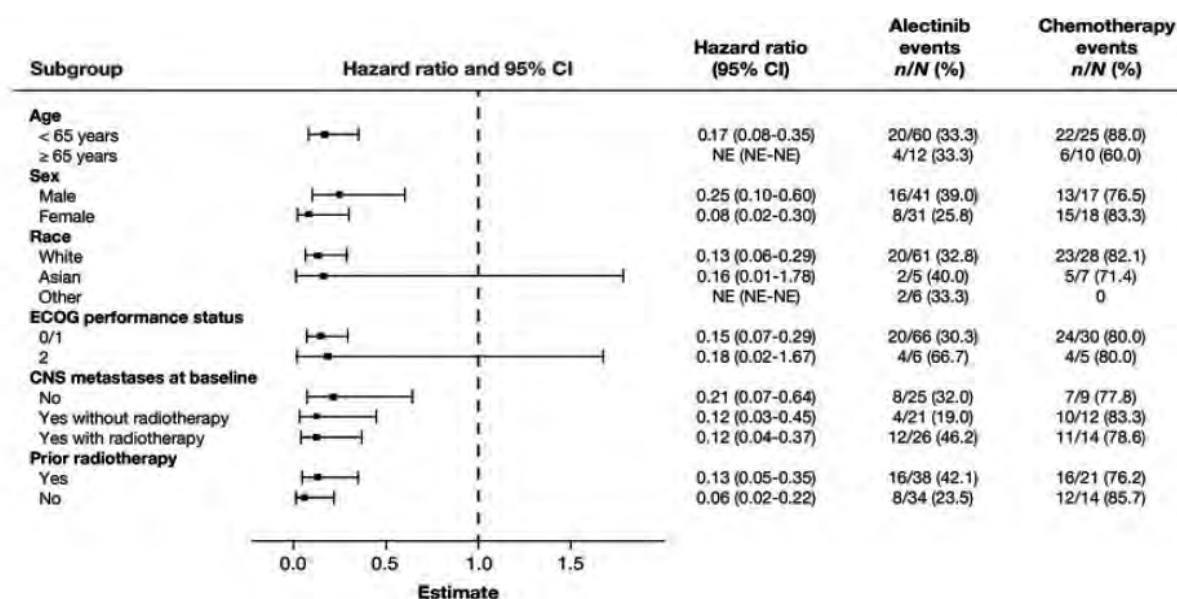
Czas od randomizacji	ALC		CTH	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Ogółem				
3 mies.	72	7% [3; 18]	35	44% [29; 67]
6 mies.	72	11% [5; 24]	35	48% [33; 70]
9 mies.	72	21% [11; 39]	35	48% [33; 70]
12 mies.	72	21% [11; 39]	35	NE
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN				
3 mies.	24	14% [5; 40]	16	53% [33; 86]
6 mies.	24	19% [8; 46]	16	53% [33; 86]
9 mies.	24	28% [13; 63]	16	53% [33; 86]
12 mies.	24	28% [13; 63]	16	NE
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN				
3 mies.	50	9% [4; 24]	26	52% [35; 77]
6 mies.	50	15% [7; 33]	26	52% [35; 77]
9 mies.	50	30% [17; 54]	26	52% [35; 77]
12 mies.	50	30% [17; 54]	26	NE

Odnotowano znacznie mniej przypadków progresji w OUN ogółem w 3., 6., oraz 9. miesiącu od randomizacji u pacjentów stosujących alektynib w porównaniu z grupą pacjentów poddanych chemioterapii (odpowiednio: 7% [3;18] vs 44% [29;67], 11% [5;24] vs 48% [33;70] oraz 21% [11;39] vs 48 [33;70]).

Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CTH – analiza w podgrupach (Novello 2018)

Podgrupa		ALC vs CTH HR [95%CI]	Wartość p dla interakcji
Ogółem		0,15 [0,08; 0,29]	x
Płeć	Mężczyźni	0,25 [0,10; 0,60]	0,159
	Kobiety	0,08 [0,02; 0,30]	
Rasa	Azjatycka	0,16 [0,01; 1,78]	0,873
	Biała	0,13 [0,06; 0,29]	
	Inna	bd	
Stan sprawności wg ECOG	0–1	0,15 [0,07; 0,29]	0,878
	2	0,18 [0,02; 1,67]	
Przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)	TAK leczone RTH	0,12 [0,04; 0,37]	0,738
	TAK nieleczone RTH	0,12 [0,03; 0,45]	
	NIE	0,21 [0,07; 0,64]	
Przebyta radioterapia	TAK	0,13 [0,05; 0,35]	0,354
	NIE	0,06 [0,02; 0,22]	

Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CTH – analiza w podgrupach, ocena badacza (Novello 2018)



Na podstawie analizy podgrup można wnioskować, że wiek, płeć, obecność przerzutów w OUN czy przebyta wcześniej terapia nie wpływa na zmianę wyniku względem wyniku dla populacji ogólnej – alektynib istotnie statystycznie wydłuża PFS w porównaniu z chemioterapią. Jedynie w przypadku rasy azjatyckiej oraz pacjentów z oceną 2 w skali ECOG odnotowano utratę znaczenia statystycznego dla HR PFS. W żadnej kategorii nie zauważono interakcji pomiędzy podgrupami.

Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego.

Tabela 22. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALC vs CTH (Novello 2018)

Okres obserwacji: mediana [mies.]	ALC		CTH		ALC vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
6,5 vs 5,8	72	12,6 [9,7 – NR]	35	bd	0,89 [0,35; 2,24]	bd

Dane dotyczące OS są niedojrzałe – 22% zdarzeń w grupie ALC i 20% w grupie CTH. Należy zaznaczyć, że 70,6% pacjentów przeszło w wyniku progresji z grupy CTH do stosowania ALC, co zaburza wnioskowanie odnośnie OS. W żadnej z grup z badania ALUR nie osiągnięto mediany OS, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,89 [0,35; 2,24]).

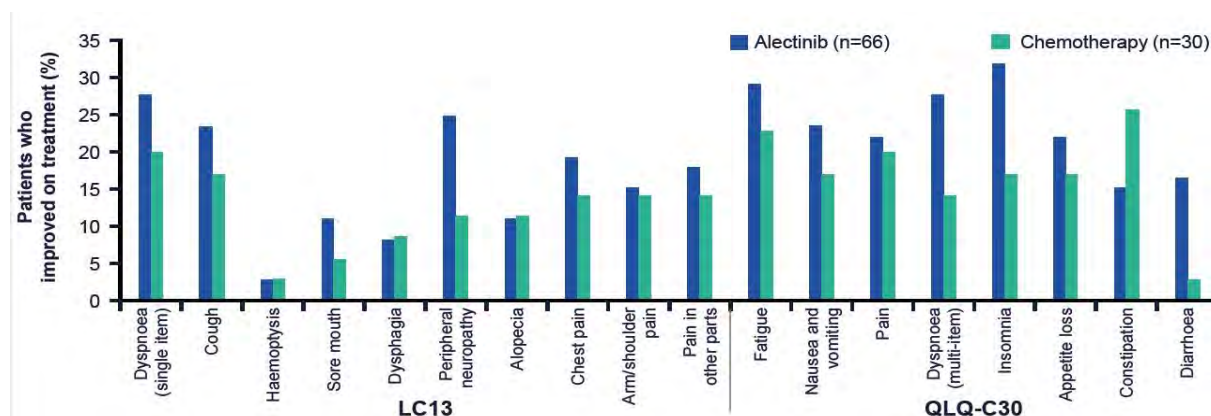
Jakość życia

Poniżej przedstawiono wyniki odnoszące się do jakości życia pacjentów na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-LC13 oraz EORTC QLQ-C30.

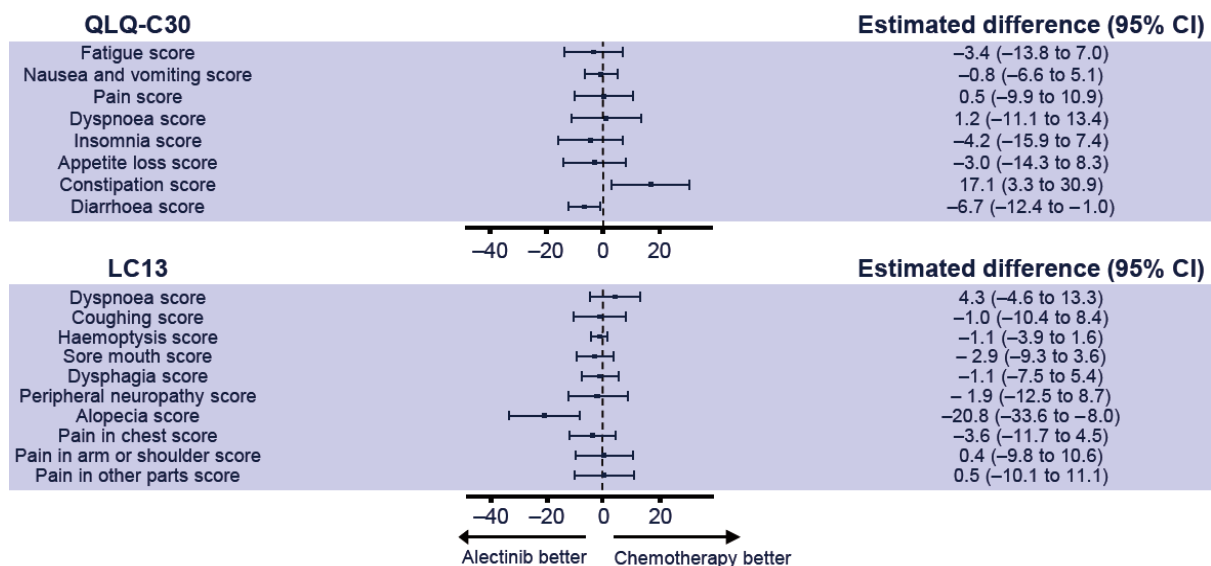
Tabela 23. Czas do pogorszenia objawów ocenianych w ramach kwestionariusza EORTC QLQ LC13 (Mazeris 2017)

Komponenta	ALC		CTH		ALC vs CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej	72	1,4 mies. [0,9; 2,9]	35	1,6 mies. [0,9; NE]	bd	bd
Zmęczenie	72	2,7 mies. [1,4; 9,7]	35	1,4 mies. [0,8; NE]	bd	bd
Ból w ręce/ramieniu	72	8,1 mies. [bd]	35	1,9 mies. [bd]	bd	bd

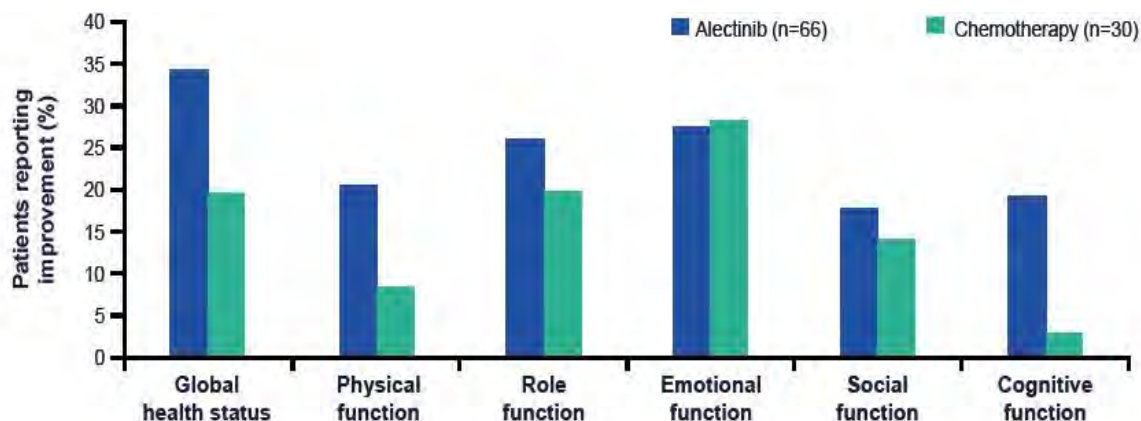
Mediana czasu do pogorszenia złożonego komponentu obejmującego ocenę dolegliwości związanych z kaszlem, dusznościami i bólem w klatce piersiowej była zbliżona w grupach ALC i CTH (1,4 mies. [0,9; 2,9] vs 1,6 mies. [0,9;NE]). Natomiast mediany czasu do pogorszenia oceny zmęczenia oraz bólu w ręce/ramieniu były dłuższe dla pacjentów leczonych ALC w porównaniu z leczonymi CTH (odpowiednio: 2,7 mies. [1,4; 9,7] vs 1,4 mies. [0,8; NE] oraz 8,1 mies. [bd] vs 1,9 mies. [bd]).



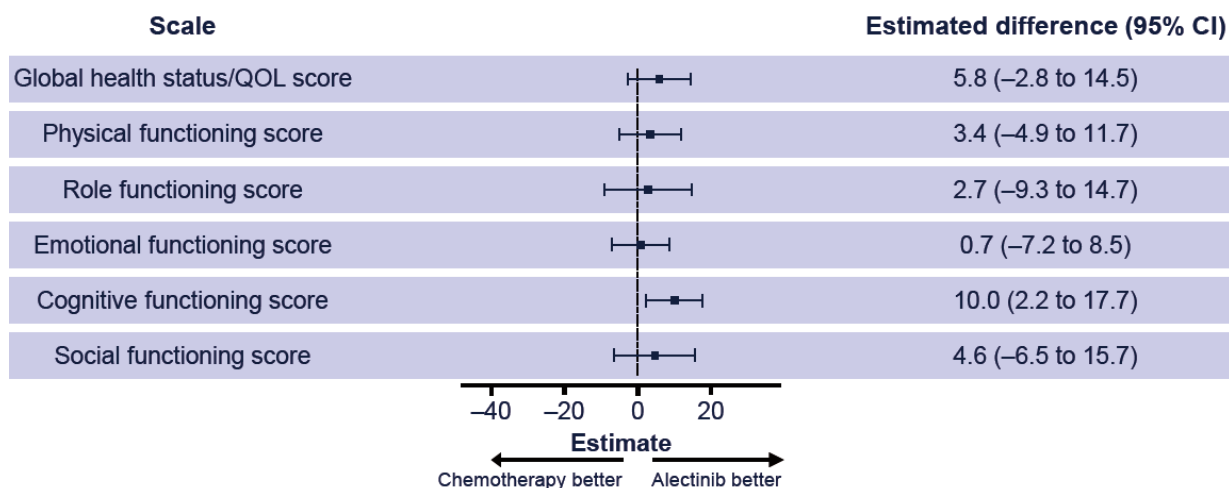
Wykres 3. Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 – skale oceny objawowej (Mazieres 2017)



Wykres 4. Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH – komponenty skal objawowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 (Mazieres 2017)



Wykres 5. Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – skala oceny funkcjonalnej (Mazieres 2017)



Wykres 6. Różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej ALC vs CTH – komponenty kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne) (Mazieres 2017)

Na podstawie oceny wyników kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 odnotowano IS przewagę ALC vs CTH w obszarach funkcjonowania poznawczego i łysienia (estymowana różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej wyniosła odpowiednio 10 [2,2; 17,7] i -20,8 [-33,6; -8,0]). Natomiast przewagę CTH nad ALC odnotowano w przypadku zaparcí (estymowana różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej wyniosła 17,1 [3,3; 30,9]). Pod względem parametrów względnych (RR) nie odnotowano IS różnic w żadnej komponentce kwestionariuszy.

Dodatkowo autorzy AKL wnioskodawcy, na podstawie danych odczytanych w powyższych wykresach oszacowali IS przewagę ALC nad CTH dla neuropatii obwodowej, biegunki, funkcjonowania fizycznego i koordynacji ruchowej pod względem parametru NNT (brak takich różnic dla RR).

Odpowiedź na leczenie

Tabela 24. Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CTH (Novello 2017b)

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]
Ocena badacza				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	27/72 (38%)	1/35 (3%)	13,12 [1,86; 92,68]	3 [3; 5]
Całkowita odpowiedź (CR)	0/72 (0%)	0/35 (0%)	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	27/72 (38%)	1/35 (3%)	13,12 [1,86; 92,68]	3 [3; 5]
Stabilna choroba ^a	31/72 (43%)	9/35 (26%)	1,67 [0,90; 3,12]	RD = 0,17 [-0,01; 0,36]
Progresja choroby	4/72 (6%)	20/35 (57%)	0,10 [0,04; 0,26]	2 [2; 3]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	58/72 (81%)	10/35 (29%)	2,82 [1,65; 4,82]	2 [2; 3]
Ocena niezależnej komisji				
Ogółem				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	26/72 (36%)	4/35 (11%)	3,16 [1,20; 8,35]	5 [3; 11]
Całkowita odpowiedź (CR)	bd	bd	ND	ND
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	bd	bd	ND	ND
Progresja choroby	bd	bd	ND	ND

Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN*				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	13/24 (54%)	0/16 (0%)	18,36 [1,17; 288,52]	2 [2; 4]
Całkowita odpowiedź (CR)	1/24 (4%)	0/16 (0%)	2,04 [0,09; 47,17]	RD = 0,04 [-0,09; 0,17]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	12/24 (50%)	0/16 (0%)	17,00 [1,08; 268,26]	2 [2; 4]
Stabilna choroba ^a	6/24 (25%)	5/16 (31%)	0,80 [0,29; 2,18]	RD = -0,06 [-0,35; 0,22]
Progresja choroby	3/24 (13%)	8/16 (50%)	0,25 [0,08; 0,80]	3 [2; 11]
Nieznana odpowiedź	2/24 (8%)	3/16 (19%)	0,44 [0,08; 2,37]	RD = -0,10 [-0,33; 0,12]
Kontrola choroby (DCR)	19/24 (79%)	5/16 (31%)	2,53 [1,19; 5,39]	3 [2; 5]
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN*				
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	18/50 (36%)	0/26 (0%)	19,59 [1,23; 312,61]	3 [2; 5]
Całkowita odpowiedź (CR)	6/50 (12%)	0/26 (0%)	6,88 [0,40; 117,60]	9 [5; 66]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	12/50 (24%)	0/26 (0%)	13,24 [0,81; 215,04]	5 [3; 9]
Stabilna choroba ^a	22/50 (44%)	7/26 (27%)	1,63 [0,81; 3,31]	RD = 0,17 [-0,05; 0,39]
Progresja choroby	4/50 (8%)	12/26 (46%)	0,17 [0,06; 0,48]	3 [2; 6]
Nieznana odpowiedź	6/50 (12%)	7/26 (27%)	0,45 [0,17; 1,19]	RD = -0,15 [-0,34; 0,04]
Kontrola choroby (DCR)	40/50 (80%)	7/26 (27%)	2,97 [1,55; 5,68]	2 [2; 4]

*Dane wnioskodawcy; [redacted]; *** W momencie rekrutacji do badania (baseline). DCR – wskaźnik kontroli choroby (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby; ang. disease control rate)

W ocenie badacza w grupie alektynibu odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa) był ponad 10-krotnie wyższy niż w grupie chemioterapii (38% vs 3%, RR=13,12 [1,86; 92,68]). W żadnej grupie nie uzyskano całkowitych odpowiedzi, zatem odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią odpowiada odsetkowi pacjentów z odpowiedzią częściową. Odnotowano także istotnie statystycznie mniej przypadków progresji choroby (RR=0,10 [0,04; 0,26]) i większy odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR) (RR=2,82 [1,65; 4,82]).

Również w ocenie niezależnej komisji w grupie alektynibu odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa) był wyższy niż w grupie chemioterapii, przewaga nie była jednak już tak duża (36% vs 11%, RR=3,16 [1,20; 8,35]). Odnotowano także istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów [redacted]

Tabela 25. Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CTH (ocena badacza) (Novello 2017b i de Castro 2017b)

Punkt końcowy	ALC		CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
Ogółem				
DOR	72	9,3 mies. [6,9; NE]	35	2,7 mies. [NE; NE]
Obecne mierzalne przerzuty do OUN				
DOR	24	NE [3,6; NE]	16	0
Obecne mierzalne i niemierzalne przerzuty do OUN				
DOR	50	NE [6,2; NE]	26	0

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących alektynib w ocenie badacza była ponad 3-krotnie dłuższa w porównaniu z chemioterapią (9,3 mies. [6,9; NE] vs 2,7 mies. [NE;NE]), nie przeprowadzono jednak obliczeń statystycznych dla tego punktu końcowego.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania terapii ALC z CTH na podstawie badania ALUR. Przedstawione poniżej wyniki są zgodne z wynikami przedstawionymi w publikacji pełnotekstowej Novello 2018.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania ALC vs CTH (Novello 2017b).

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
AE ogółem	54/70 (77%)	29/34 (85%)	0,90 [0,75; 1,09]	-0,08 [-0,24; 0,07]
AE 3–5. stopnia	19/70 (27%)	14/34 (41%)	0,66 [0,38; 1,15]	-0,14 [-0,34; 0,06]
SAE ogółem	13/70 (19%)	5/34 (15%)	1,26 [0,49; 3,25]	0,04 [-0,11; 0,19]
AE prowadzące do zgonu	0/70 (0%)	1/34 (3%) ^a	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]
AE prowadzące do zaprzestania terapii (<i>treatment discontinuation</i>)	4/70 (6%)	3/34 (9%)	0,65 [0,15; 2,73]	-0,03 [-0,14; 0,08]
AE prowadzące do redukcji dawki leku (<i>dose reduction</i>)	3/70 (4%)	4/34 (12%)	0,36 [0,09; 1,54]	-0,07 [-0,19; 0,04]
AE prowadzące do przerwania terapii (<i>dose interruption</i>)	13/70 (19%)	3/34 (9%)	2,10 [0,64; 6,90]	0,10 [-0,03; 0,23]

*Dane wnioskodawcy - w raporcie punkt końcowy określony jako ciężka niepożądana reakcja na lek (SADR, ang. *serious adverse drug reaction*);

a) Zapalenie płuc o podłożu bakteryjnym.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥10% pacjentów danych grup dla porównania ALC vs CTH (Novello 2017b).

Punkt końcowy	Ogółem				3–5. stopnia			
	ALC, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	ALC, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zmęczenie	4/70 (6%)	9/34 (26%)	0,22 [0,07; 0,65]	NNT = 5 [3; 21]	0/70 (0%)	3/34 (9%)	0,07 [0,004; 1,33]	-0,09 [-0,19; 0,02]
Zaparcia	13/70 (19%)	4/34 (12%)	1,58 [0,56; 4,48]	0,07 [-0,07; 0,21]	0/70 (0%)	1/34 (3%)	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]
Nudności	1/70 (1%)	6/34 (18%)	0,08 [0,01; 0,65]	NNT = 7 [4; 33]	0/70 (0%)	1/34 (3%)	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]
Neutropenia	2/70 (3%)	5/34 (15%)	0,19 [0,04; 0,95]	-0,12 [-0,24; 0,01]	0/70 (0%)	4/34 (12%)	0,05 [0,003; 0,99]	NNT = 9 [5; 198]
Niedokrwistość	10/70 (14%)	4/34 (12%)	1,21 [0,41; 3,59]	0,03 [-0,11; 0,16]	1/70 (1%)	2/34 (6%)	0,24 [0,02; 2,59]	-0,04 [-0,13; 0,04]
Astenia*	7/70 (10%)	5/34 (15%)	0,68 [0,23; 1,99]	-0,05 [-0,19; 0,09]	2/70 (3%)	1/34 (3%)	0,97 [0,09; 10,34]	-0,001 [-0,07; 0,07]
Łysienie*	0/70 (0%)	6/34 (18%)	0,04 [0,002; 0,65]	NNT = 6 [4; 22]	0/70 (0%)	0/34 (0%)	ND	ND

[Redacted text]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe publikacje spełniające predefiniowane kryteria PICO:

Badania pierwotne:

- *Novello S., Mazieres J., Oh I.-J., de Castro J., Migliorino M.R., Helland A., Dziadziuszko R., Griesinger F., Kotb A., Zeaiter A., Cardona A., Balas B., Johannsdottir H.K., Das-Gupta A., Wolf J. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. Annals of Oncology. 29 (6) (pp 1409-1416), 2018. Date of Publication: 01 Jun 2018.*
- *Ou SI, Socinski MA, Gadgeel S, Gandhi L, West H, Chiappori AA, Cohen V, Riely GJ, Smoljanovic V, Bordogna W, Wright E, Debusk K, Zeaiter A, Shaw AT.; Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectinib in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small cell lung cancer. ESMO Open. 2018 Jul 12;3(5):e000364. eCollection 2018.*
- *DiBonaventura MD, Wong W, Shah-Manek B, Schulz M.; Real-world usage and clinical outcomes of alectinib among post-crizotinib progression anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer patients in the USA. Onco Targets Ther. 2017 Dec 22;11:75-82. eCollection 2018.*

Badania wtórne (obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, m. in. pacjentów leczonych w ramach I linii):

- *Costa RB, Costa RLB, Talamantes SM, Kaplan JB, Bhave MA, Rademaker A, Miller C, Carneiro BA, Mahalingam D, Chae YK.; Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer. Oncotarget. 2018 Apr 24;9(31):22137-22146. eCollection 2018 Apr 24.*
- *Fan J., Xia Z., Zhang X., Chen Y., Qian R., Liu S., You D., Zhang J., Luo P.; The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: A systematic review and meta-analysis. OncoTargets and Therapy. 11 (pp 1105-1115), 2018. Date of Publication: 01 Mar 2018.*
- *Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, Wang X, Liu J.; Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Dec 16;9(10):9480-9488. doi: 10.18632/oncotarget.23840. eCollection 2018 Feb 6.*
- *Yang J.C.-H., Ou S.-H.I., De Petris L., Gadgeel S., Gandhi L., Kim D.-W., Barlesi F., Govindan R., Dingemans A.-M.C., Crino L., Lena H., Popat S., Ahn J.S., Dansin E., Golding S., Bordogna W., Balas B., Morcos P.N., Zeaiter A., Shaw A.T.; Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 12 (10) (pp 1552-1560), 2017. Date of Publication: October 2017.*
- *Gadgeel S., Shaw A.T., Barlesi F., Crino L., Yang J.C.-H., Dingemans A.-M.C., Kim D.-W., De Marinis F., Schulz M., Liu S., Gupta R., Kotb A., Ou S.-H.I.; Cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression in two phase II studies of alectinib in ALK-positive NSCLC. British Journal of Cancer. 118 (1) (pp 38-42), 2018. Date of Publication: 01 Jan 2018.*

Wnioskodawca pomimo prośby Agencji nie zaktualizował analiz o powyższe publikacje. Agencja przedstawiła jednak skrótowe wnioski z powyższych publikacji. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań pierwotnych, wyniki pochodzące z badań wtórnych przedstawiono w rozdziale „4.3 Komentarz Agencji”.

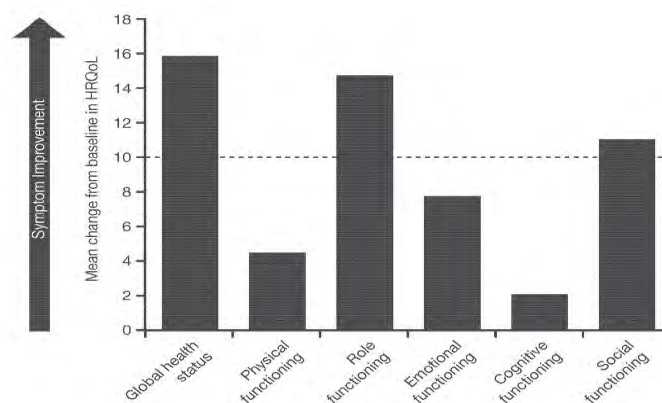
Novello 2018 – publikacja przedstawia wyniki badania RCT 3 fazy ALUR (badanie główne), wyniki z publikacji uwzględniono w ramach analizy głównej.

Ou 2018

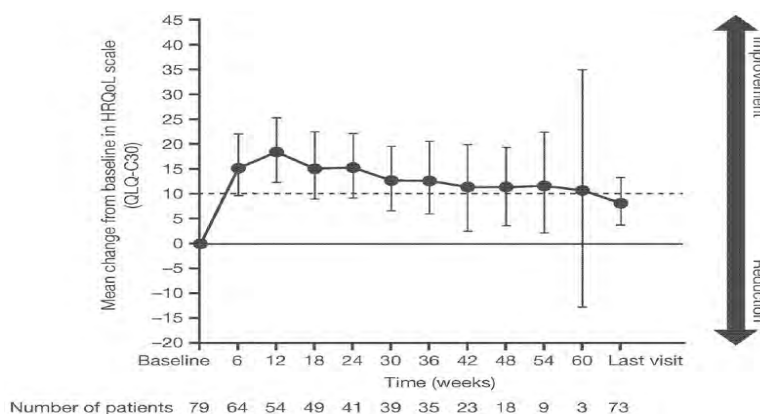
Cel:

Metodyka: badanie II fazy - jednoramienne (NP28761) obejmujące pacjentów z ALK+ NDRP, z opornością na kryzotylinib. Do badania włączono pacjentów dorosłych w stadium IIIB-IV, ECOG 0-2, z progresją na kryzotylinibie. Dawkowanie ALC było zgodne z ChPL. Ostatecznie do badania włączono 87 pacjentów, mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres 29-79), 90% miało wynik w skali ECOG w zakresie 0-1, 45% stanowili mężczyźni. W momencie włączenia do badania 60% pacjentów miało mierzalne lub niemierzalne przerzuty do CNS. W ramach badania oceniano związaną ze zdrowiem jakość życia pacjentów (HRQoL) z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13. Oceny dokonywano w momencie włączenia do badania, a następnie co 6 tygodni, do tygodnia 66, progresji choroby lub śmierci.

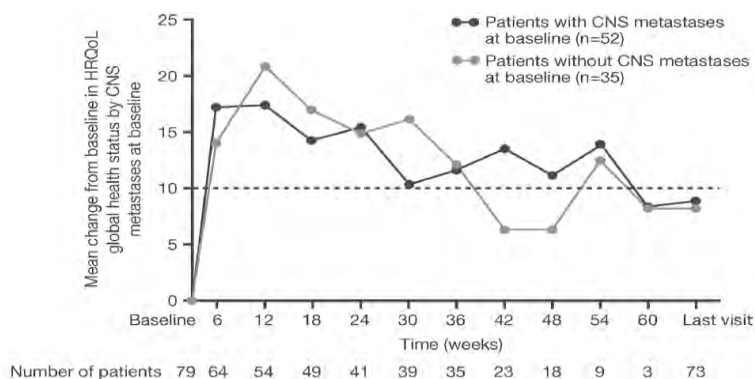
Wyniki: poniżej przedstawiono wykresy dotyczące zmian w jakości życia włączonych do badania pacjentów.



Wykres 7. Średnia zmiana od momentu włączenia do okresu 6 tygodni – kwestionariusz EORTC QLQ-C30 – populacja ogólna



Wykres 8. Średnia zmiana w HRQoL, w okresie całego badania – populacja ogólna



Wykres 9. Średnia zmiana w HRQoL, w okresie całego badania – populacja z oraz bez przerzutów do CNS.

Wnioski: Pacjenci leczeni alektynibem (zarówno z jak i bez przerzutów do CNS) w ramach niniejszego badania uzyskują klinicznie istotną poprawę w związanej ze zdrowiem jakością życia (HRQoL), objawach choroby oraz czasie do pogorszenia objawów.

Skuteczność praktyczna

DiBonaventura 2018

Cel: Ocena skuteczności praktycznej u pacjentów leczonych alektynibem po wcześniejszej terapii kryzotynibem.

Metodyka: W badaniu uczestniczyło 95 onkologów w USA, którzy byli rekrutowani poprzez internetowy panel lekarzy do udziału w retrospektywnym przeglądzie pacjentów. Lekarze losowo wybierali pacjentów po progresji kryzotynibem, który był w terapii pacjenta pierwszym inhibitorem ALK. Uwzględnieni pacjenci stosowali alektynib jako drugi inhibitor ALK. Lekarze zbierali dane demograficzne i dotyczące historii choroby pacjentów. Następnie wprowadzali dane do internetowego formularza. Wyniki porównano z trzema badaniami klinicznymi: 1. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a Phase II Global Study. J Clin Oncol. 2016;34(7):661–66; 2. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al; study investigators. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(2):234–242; 3. Yang JC, Ou SI, De Petris L, et al. Pooled systemic efficacy and safety data from two phase II studies (NP28673 and NP28761) of alectinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). J Thorac Oncol. 2017;12(10):1552–1560.

Wyniki: Do badania włączono 207 pacjentów (wiek: 60,1±10,4 lat; 53,6% mężczyzn). Pacjenci w badaniu byli starsi (mediana wieku: 60 vs 53 lata), częściej byli obecnymi palaczami (12% vs 1%), mieli lepszy ogólny stan zdrowia (45% vs 33% pacjentów miało „0” w skali ECOG) oraz rzadziej miało gruczolakoraka (83% vs 96%) w porównaniu do opublikowanych badań klinicznych. Obiektywny współczynnik odpowiedzi był wyższy niż w badaniach klinicznych (67,1% vs 51,3%), podobnie jak wskaźnik kontroli choroby (89,9% vs 78,8%), jednak różni się on w zależności od rasy/pochodzenia etnicznego, ECOG i wcześniejszej historii leczenia. Przerwanie leczenia (0%) i zmniejszenie dawki leku (3,4%) z powodu działań niepożądanych nie występowały często u pacjentów stosujących alektynib.

Wnioski: W praktyce klinicznej alektynib był dobrze tolerowany, co odzwierciedlało tempo odstawiania leku, zmniejszenia dawki i przerw w dawkowaniu.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień analiz przedstawił porównanie pośrednie efektywności klinicznej alektynibu z cerytynibem stosowanych w ramach III linii leczenia NDRP.

ALC vs CER (badanie porównanie pośrednie)

Analizę pośrednią oparto o badanie ALUR dla ALC vs CTH oraz ASCEND-5 dla CER vs CTH. Dane dotyczące badania ASCEND-5 pochodzą z publikacji Shaw 2017 oraz raportu EMA 2017, natomiast dane dotyczące badania ALUR pochodzą z publikacji de Castro 2017a i Novello 2017b.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALUR wynosiła 6,5 mies. dla grupy ALC vs 5,8 mies. dla grupy CTH. W badaniu ASCEND-5 natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 mies. dla grupy CER vs 16,4 mies. dla grupy CTH. O różnicach w okresie obserwacji należy pamiętać podczas interpretacji wyników. Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 wzięło udział więcej pacjentów (CER: 115, CTH: 116) niż w badaniu ALUR (ALC: 72, CTH: 35). Kolejną różnicę stanowi odsetek mężczyzn w grupach aktywnie leczonych w obu badaniach (ASCEND-5: 41%, ALUR: 57%), rozkład płci w grupach kontrolnych można uznać za zbliżony (odpowiednio 47% i 49%). Różny był również odsetek pacjentów stosujących DOC w ramach CTH (ASCEND-5: 65%, ALUR: 74%) i PMX (ASCEND-5: 35%, ALUR: 26%). W obu badaniach dominował gruczolakorak (ASCEND-5: 97%, ALUR: 100%). W obu badaniach dopuszczalny był cross over w przypadku braku skuteczności stosowanej terapii. Pod względem oceny ryzyka błędu w skali Cochrane oba badania zostały ocenione w ten sam sposób (ryzyko błędu niskie we wszystkich domenach poza zaślepieniem pacjentów i personelu, gdzie ryzyko określono na wysokie – brak zaślepienia). Szczegółowa charakterystyka badania ASCEND-5 znajduje się w Aneksie F do AKL wnioskodawcy, natomiast szczegółowa charakterystyka badania ALUR znajduje się w Aneksie D do AKL wnioskodawcy.

Podczas interpretacji wyników porównania pośredniego należy mieć na uwadze m. in. ograniczenia i różnice opisane powyżej.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego efektywności klinicznej ALC vs CER.

Skuteczność ALC vs CER – porównanie pośrednie

Tabela 29. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH

Populacja	ALC		CTH		ALC vs CTH		CER		CTH		CER vs CTH		ALC vs CER
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	p	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	p	HR [95%CI]
Ocena badacza													
Ogółem	72	9,6 mies. [6,9; 12,2]	35	1,4 mies. [1,3; 1,6]	0,15 [0,08; 0,29]	<0,001	115	6,7 mies. [4,4; 7,9]	116	1,6 mies. [1,4; 2,6]	0,40 [0,29; 0,54]	bd	0,38 [0,18; 0,77]
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN*	50	9,7 mies. [6,9; NR]	26	1,4 mies. [1,2; 1,6]	0,12 [0,05; 0,27]	bd	65	4,4 mies. [3,4; 6,2]	69	1,5 mies. [1,3; 1,8]	0,54 [0,36; 0,80]	bd	0,22 [0,09; 0,56]
Ocena niezależnej komisji													
Ogółem	72	7,1 mies. [6,3; 10,8]	35	1,6 mies. [1,3; 4,1]	0,32 [0,17; 0,59]	<0,001	115	5,4 mies. [4,1; 6,9]	116	1,6 mies. [1,4; 2,8]	0,49 [0,36; 0,67]	<0,0001	0,65 [0,33; 1,31]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*). * W momencie rekrutacji do badania (*baseline*). W badaniu ALUR (ALC vs CTH) raportowano wyniki dla pacjentów z przerzutami do OUN, natomiast w badaniu ASCEND-5 (CER vs CTH) raportowano wyniki dla pacjentów z przerzutami do mózgu, przerzuty do mózgu stanowią jednak większość przerzutów do OUN (80%), dlatego porównano te parametry.

W porównaniu pośrednim wykazano, że ALC w porównaniu z CER przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza (HR=0,38 [0,18; 0,77]), natomiast na podstawie oceny niezależnej komisji różnica nie wykazała istotności statystycznej (HR=0,65 [0,33; 1,31]).

Tabela 30. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego ALC vs CTH oraz CER vs CTH

Okres obserwacji: mediana [mies.]		ALC		CTH		ALC vs CTH		CER		CTH		CER vs CTH		ALC vs CER
ALC vs CTH	CER vs CTH	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p	HR [95%CI]
6,5 vs 5,8	16,6 vs 16,4	72	12,6 [9,7; NR]	35	bd	0,89 [0,35; 2,24]	bd	115	18,1 [13,4; 23,9]	116	20,1 [11,9; 25,1]	1,0 [0,67; 1,49]	0,50	0,89 [0,32; 2,44]

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) (HR=0,89 [0,32; 2,44]). Wynik należy traktować ze szczególną ostrożnością, ze względu na różnice w okresach obserwacji i niedojrzałości danych.

Tabela 31. Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER	CTH	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	RR [95% CI]
Ocena badacza									
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	27/72 (38%)	1/35 (3%)	13,12 [1,86; 92,68]	3 [3; 5]	49/115 (43%)	7/116 (6%)	7,06 [3,34; 14,93]	3 [3; 4]	1,86 [0,23; 15,08]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	58/72 (81%)	10/35 (29%)	2,82 [1,65; 4,82]	2 [2; 3]	92/115 (80%)	44/116 (38%)	2,11 [1,64; 2,71]	3 [2; 4]	1,34 [0,74; 2,42]
Ocena niezależnej komisji									
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	26/72 (36%)	4/35 (11%)	3,16 [1,20; 8,35]	5 [3; 11]	45/115 (39%)	8/116 (7%)	5,67 [2,80; 11,50]	4 [3; 5]	0,56 [0,17; 1,85]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	55/72 (76%)*	17/35 (49%)*	1,57 [1,09; 2,26]	4 [3; 12]	88/115 (77%)	42/116 (36%)	2,11 [1,63; 2,75]	3 [2; 4]	0,74 [0,48; 1,17]

*Dane wnioskodawcy

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie odpowiedzi na leczenie czy wskaźnika kontroli choroby.

Tabela 32. Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CTH (ocena badacza) oraz CER vs CTH

Punkt końcowy	ALC		CTH		CER		CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
Ogółem								
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	72	9,3 mies. [6,9; NE]	35	2,7 mies. [NE; NE]	45	6,9 [5,4; 8,9]	8	8,3 [3,5; NE]

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

Bezpieczeństwo ALC vs CER – porównanie pośrednie

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER	CTH	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	RR [95% CI]
AE ogółem	54/70 (77%)	29/34 (85%)	0,90 [0,75; 1,09]	-0,08 [-0,24; 0,07]	115/115 (100%)**	112/113 (99%)**	1,01 [0,98; 1,03]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,89 [0,74; 1,08]
SAE ogółem	13/70 (19%)	5/34 (15%)	1,26 [0,49; 3,25]	0,04 [-0,11; 0,19]	49/115 (43%)	36/113 (32%)	1,34 [0,95; 1,88]	0,11 [-0,02; 0,23]	0,94 [0,35; 2,58]
SAE uznane za związane z leczeniem	4/70 (6%)*	4/34 (12%)*	0,49 [0,13; 1,83]	-0,06 [-0,18; 0,06]	13/115 (11%)	12/113 (11%)	1,06 [0,51; 2,23]	0,01 [-0,07; 0,09]	0,46 [0,10; 2,08]
AE prowadzące do zgonu	0/70 (0%)	1/34 (3%) ^a	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]	2/115 (2%) ^b	0/113 (0%)	4,91 [0,24; 101,23]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,03 [0,0004; 2,68]
AE prowadzące do zaprzestania terapii (treatment discontinuation)	4/70 (6%)	3/34 (9%)	0,65 [0,15; 2,73]	-0,03 [-0,14; 0,08]	6/115 (5%) ^c	8/113 (7%) ^c	0,74 [0,26; 2,06]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,88 [0,15; 5,15]

*Dane wnioskodawcy, w raporcie punkt końcowy określony jako ciężka niepożądana reakcja na lek (SADR, ang. *serious adverse drug reaction*); **Dane z raportu EMA 2017; a) Zapalenie płuc o podłożu bakteryjnym. b) żaden zgon nie był związany z leczeniem w opinii badacza. c) Wśród AE prowadzących do zaprzestania terapii 4/6 (67%) w grupie CER oraz 6/8 (75%) w grupie CTH było związanych z leczeniem.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, SAE uznanych za związane z leczeniem, jak również AE prowadzących do zgonu czy też zaprzestania terapii. Pomimo braku IS można zaobserwować, że AE oraz SAE ogółem częściej występowały w grupie CER niż wśród leczonych ALC.

Tabela 34. Porównanie pośrednie ALC vs CER odnośnie do zdarzeń niepożądanych (ogółem)

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER**	CTH**	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	RR [95% CI]
					83/115 (72%)	20/113 (18%)	4,08 [2,70; 6,17]	NNH = 1 [1; 2]	0,08 [0,01; 0,48]
					60/115 (52%)	6/113 (5%)	9,83 [4,42; 21,83]	NNH = 2 [1; 2]	0,05 [0,01; 0,39]
Nudności	1/70 (1%)	6/34 (18%)	0,08 [0,01; 0,65]	NNT = 7 [4; 33]	76/115 (66%)	26/113 (23%)	2,87 [2,00; 4,12]	NNH = 2 [1; 3]	0,03 [0,003; 0,23]

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER**	CTH**	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	RR [95% CI]
					49/115 (43%)	10/113 (9%)	4,81 [2,57; 9,03]	NNH = 2 [2; 4]	ND
					42/115 (37%)	5/113 (4%)	8,25 [3,39; 20,10]	NNH = 3 [2; 4]	ND
					48/115 (42%)	22/113 (20%)	2,14 [1,39; 3,30]	NNH = 4 [2; 9]	0,38 [0,09; 1,59]
Zmęczenie	4/70 (6%)	9/34 (26%)	0,22 [0,07; 0,65]	NNT = 5 [3; 21]	31/115 (27%)	32/113 (28%)	0,95 [0,63; 1,45]	-0,01 [-0,13; 0,10]	0,23 [0,07; 0,74]
Astenia	7/70 (10%) ^a	5/34 (15%) ^a	0,68 [0,23; 1,99]	-0,05 [-0,19; 0,09]	26/115 (23%)	21/113 (19%)	1,22 [0,73; 2,03]	0,04 [-0,06; 0,15]	0,56 [0,17; 1,83]
Zaparcia	13/70 (19%)	4/34 (12%)	1,58 [0,56; 4,48]	0,07 [-0,07; 0,21]	22/115 (19%)	15/113 (13%)	1,44 [0,79; 2,63]	0,06 [-0,04; 0,15]	1,10 [0,33; 3,65]
					13/115 (11%)	0/113 (0%)	26,53 [1,60; 441,09]	NNH = 8 [5; 18]	0,09 [0,002; 5,71]
Łysienie	0/70 (0%) ^a	6/34 (18%) ^a	0,04 [0,002; 0,65]	NNT = 6 [4; 22]	6/115 (5%)	24/113 (21%)	0,25 [0,10; 0,58]	NNT = 7 [5; 14]	0,15 [0,01; 3,02]
Niedokrwistość	10/70 (14%)	4/34 (12%)	1,21 [0,41; 3,59]	0,03 [-0,11; 0,16]	6/115 (5%)	19/113 (17%)	0,31 [0,13; 0,75]	NNT = 9 [6; 28]	3,91 [0,97; 15,82]
Neutropenia	2/70 (3%)	5/34 (15%)	0,19 [0,04; 0,95]	-0,12 [-0,24; 0,01]	4/115 (4%)	23/113 (20%)	0,17 [0,06; 0,48]	NNT = 6 [3; 12]	1,14 [0,17; 7,55]
					108/115 (94%)	65/113 (58%)	1,63 [1,38; 1,93]	NNH = 2 [2; 3]	0,43 [0,24; 0,79]

* Dane wnioskodawcy; ** Dane z raportu EMA 2017; a) Odczyty z wykresu z publikacji Mazieres 2017, wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 35. Porównanie pośrednie ALC vs CER odnośnie do zdarzeń niepożądanych (3-5 vs 3-4 stopień)

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH (3–5. stopień AE)		CER**	CTH**	CER vs CTH (3–4. stopień AE)	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD/NNH [95% CI]
					5/115 (4%)	1/113 (1%)	4,91 [0,58; 41,40]	0,03 [-0,01; 0,08]
					9/115 (8%)	1/113 (1%)	8,84 [1,14; 68,67]	NNH = 14 [8; 57]
Nudności	0/70 (0%)	1/34 (3%)	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]	9/115 (8%)	2/113 (2%)	4,42 [0,98; 20,02]	NNH = 16 [8; 172]

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH (3–5. stopień AE)		CER**	CTH**	CER vs CTH (3–4. stopień AE)	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD/NNH [95% CI]
					2/115 (2%)	3/113 (3%)	0,66 [0,11; 3,85]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Zmęczenie	0/70 (0%)	3/34 (9%)	0,07 [0,004; 1,33]	-0,09 [-0,19; 0,02]	6/115 (5%)	5/113 (4%)	1,18 [0,37; 3,75]	0,01 [-0,05; 0,06]
Astenia	2/70 (3%) ^a	1/34 (3%) ^a	0,97 [0,09; 10,34]	-0,001 [-0,07; 0,07]	6/115 (5%)	7/113 (6%)	0,84 [0,29; 2,43]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Zaparcia	0/70 (0%)	1/34 (3%)	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
					1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]
Łysienie	0/70 (0%) ^a	0/34 (0%) ^a	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Niedokrwistość	1/70 (1%)	2/34 (6%)	0,24 [0,02; 2,59]	-0,04 [-0,13; 0,04]	0/115 (0%)	5/113 (4%)	0,09 [0,005; 1,60]	NNT = 23 [12; 318]
Neutropenia	0/70 (0%)	4/34 (12%)	0,05 [0,003; 0,99]	NNT = 9 [5; 198]	1/115 (1%)	17/113 (15%)	0,06 [0,01; 0,43]	NNT = 8 [5; 14]
					19/115 (17%)	6/113 (5%)	3,11 [1,29; 7,50]	NNH = 8 [5; 30]

* Dane wnioskodawcy; ** Dane z raportu EMA 2017; a) Odczyt z wykresu z publikacji Mazieres 2017, wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥10% pacjentów danych grup dla porównania CER vs CTH

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Biegunka	78/115 (68%)	19/113 (17%)	4,03 [2,63; 6,19]	NNH = 1 [1; 2]	5/115 (4%)	1/113 (1%)	4,91 [0,58; 41,40]	0,03 [-0,01; 0,08]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Nudności	67/115 (58%)	24/113 (21%)	2,74 [1,86; 4,04]	NNH = 2 [2; 3]	9/115 (8%)	2/113 (2%)	4,42 [0,98; 20,02]	NNH = 16 [8; 172]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Wymioty	51/115 (44%)	5/113 (4%)	10,02 [4,15; 24,19]	NNH = 2 [2; 3]	9/115 (8%)	1/113 (1%)	8,84 [1,14; 68,67]	NNH = 14 [8; 57]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia ALT	25/115 (22%)	8/113 (7%)	3,07 [1,45; 6,52]	NNH = 6 [4; 17]	22/115 (19%)	2/113 (2%)	10,81 [2,60; 44,90]	NNH = 5 [4; 10]	2/115 (2%)	0/113 (0%)	4,91 [0,24; 101,23]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zmniejszony apetyt	46/115 (40%)	19/113 (17%)	2,38 [1,49; 3,80]	NNH = 4 [2; 8]	2/115 (2%)	3/113 (3%)	0,66 [0,11; 3,85]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Zwiększenie stężenia AST	26/115 (23%)	4/113 (4%)	6,39 [2,30; 17,72]	NNH = 5 [3; 9]	15/115 (13%)	1/113 (1%)	14,74 [1,98; 109,73]	NNH = 8 [5; 17]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]
Spadek wagi	31/115 (27%)	6/113 (5%)	5,08 [2,20; 11,70]	NNH = 4 [3; 7]	3/115 (3%)	1/113 (1%)	2,95 [0,31; 27,92]	0,02 [-0,02; 0,05]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zmęczenie	25/115 (22%)	27/113 (24%)	0,91 [0,56; 1,47]	-0,02 [-0,13; 0,09]	6/115 (5%)	5/113 (4%)	1,18 [0,37; 3,75]	0,01 [-0,05; 0,06]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Astenia	20/115 (17%)	14/113 (12%)	1,40 [0,75; 2,64]	0,05 [-0,04; 0,14]	6/115 (5%)	6/113 (5%)	0,98 [0,33; 2,96]	-0,001 [-0,06; 0,06]	0/115 (0%)	1/113 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zwiększenie stężenia ALP we krwi	19/115 (17%)	1/113 (1%)	18,67 [2,54; 137,13]	NNH = 6 [4; 11]	7/115 (6%)	0/113 (0%)	14,74 [0,85; 255,11]	NNH = 16 [9; 68]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból brzucha	24/115 (21%)	10/113 (9%)	2,36 [1,18; 4,70]	NNH = 8 [4; 34]	1/115 (1%)	1/113 (1%)	0,98 [0,06; 15,52]	-0,0002 [-0,02; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból pleców	24/115 (21%)	5/113 (4%)	4,72 [1,86; 11,93]	NNH = 6 [4; 12]	1/115 (1%)	3/113 (3%)	0,33 [0,03; 3,10]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	22/115 (19%)	0/113 (0%)	44,22 [2,71; 720,37]	NNH = 5 [3; 8]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zaparcia	22/115 (19%)	15/113 (13%)	1,44 [0,79; 2,63]	0,06 [-0,04; 0,15]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból głowy	21/115 (18%)	15/113 (13%)	1,38 [0,75; 2,53]	0,05 [-0,04; 0,14]	1/115 (1%)	2/113 (2%)	0,49 [0,05; 5,34]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Gorączka	17/115 (15%)	17/113 (15%)	0,98 [0,53; 1,83]	-0,003 [-0,10; 0,09]	2/115 (2%)	0/113 (0%)	4,91 [0,24; 101,23]	0,02 [-0,01; 0,05]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból brzucha w górnej części	17/115 (15%)	5/113 (4%)	3,34 [1,28; 8,75]	NNH = 9 [5; 35]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Kaszel	16/115 (14%)	17/113 (15%)	0,92 [0,49; 1,74]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0/115 (0%)	1/113 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]
Duszność	14/115 (12%)	14/113 (12%)	0,98 [0,49; 1,97]	-0,002 [-0,09; 0,08]	4/115 (3%)	6/113 (5%)	0,66 [0,19; 2,26]	-0,02 [-0,07; 0,03]	2/115 (2%)	1/113 (1%)	1,97 [0,18; 21,37]	0,01 [-0,02; 0,04]
Ból klatki piersiowej pochodzenia nie-kardiogenego	14/115 (12%)	4/113 (4%)	3,44 [1,17; 10,13]	NNH = 11 [6; 56]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Wydłużenie odcinka QT	12/115 (10%)	0/113 (0%)	24,57 [1,47; 410,08]	NNH = 9 [6; 21]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Wysypka	13/115 (11%)	12/113 (11%)	1,06 [0,51; 2,23]	0,01 [-0,07; 0,09]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból stawów	12/115 (10%)	10/113 (9%)	1,18 [0,53; 2,62]	0,02 [-0,06; 0,09]	0/115 (0%)	3/113 (3%)	0,14 [0,01; 2,69]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zapalenie gardła i nosa	12/115 (10%)	1/113 (1%)	11,79 [1,56; 89,19]	NNH = 10 [6; 27]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Łysienie	6/115 (5%)	24/113 (21%)	0,25 [0,10; 0,58]	NNT = 7 [5; 14]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Neutropenia	3/115 (3%)	6/113 (5%)	0,49 [0,13; 1,92]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0/115 (0%)	5/113 (4%)	0,09 [0,005; 1,60]	NNT = 23 [12; 318]	0/115 (0%)	12/113 (11%)	0,04 [0,002; 0,66]	NNT = 10 [7; 22]
Zwiększenie stężenia GGT	2/115 (2%)	1/113 (1%)	1,97 [0,18; 21,37]	0,01 [-0,02; 0,04]	3/115 (3%)	0/113 (0%)	6,88 [0,36; 131,68]	0,03 [-0,01; 0,06]	3/115 (3%)	1/113 (1%)	2,95 [0,31; 27,92]	0,02 [-0,02; 0,05]

W badaniu ALUR (ALC vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–5. stopnia. W badaniu ASCEND (CER vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–4. stopnia, a także w podziale na stopień 1–2., 3. oraz 4. Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia zmęczenia, zaburzeń układu pokarmowego, biegunki, wymiotów oraz nudności (niezależnie od stopnia) w grupie ALC w porównaniu z grupą CER.

4.2.2.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ALC opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alektynibu na żadnej z przeszukanych stron internetowych.

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem alektynibu, zgodnie z ChPL Alecensa.

Zdarzenia bardzo częste ($\geq 1/10$): niedokrwistość, zaburzenia widzenia, biegunka, wymioty, zaparcia, nudności, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny, wysypka, nadwrażliwość na światło, ból mięśni, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, obrzęk.

Zdarzenia częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): Bradykardia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

4.3. Komentarz Agencji

W dniu 13 sierpnia 2018 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews). W wyniku wyszukiwań własnych, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe publikacje spełniające predefiniowane kryteria PICO:

Badania pierwotne:

- *Novello S., Mazieres J., Oh I.-J., de Castro J., Migliorino M.R., Helland A., Dziadziuszko R., Griesinger F., Kotb A., Zeaiter A., Cardona A., Balas B., Johannsdottir H.K., Das-Gupta A., Wolf J. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. Annals of Oncology. 29 (6) (pp 1409-1416), 2018. Date of Publication: 01 Jun 2018.*
- *Ou SI, Socinski MA, Gadgeel S, Gandhi L, West H, Chiappori AA, Cohen V, Riely GJ, Smoljanovic V, Bordogna W, Wright E, Debusk K, Zeaiter A, Shaw AT.; Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectinib in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small cell lung cancer. ESMO Open. 2018 Jul 12;3(5):e000364. eCollection 2018.*
- *DiBonaventura MD, Wong W, Shah-Manek B, Schulz M.; Real-world usage and clinical outcomes of alectinib among post-crizotinib progression anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer patients in the USA. Onco Targets Ther. 2017 Dec 22;11:75-82. eCollection 2018.*

Badania wtórne (obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, m. in. pacjentów leczonych w ramach I linii):

- *Costa RB, Costa RLB, Talamantes SM, Kaplan JB, Bhave MA, Rademaker A, Miller C, Carneiro BA, Mahalingam D, Chae YK.; Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer. Oncotarget. 2018 Apr 24;9(31):22137-22146. eCollection 2018 Apr 24.*
- *Fan J., Xia Z., Zhang X., Chen Y., Qian R., Liu S., You D., Zhang J., Luo P.; The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: A systematic review and meta-analysis. OncoTargets and Therapy. 11 (pp 1105-1115), 2018. Date of Publication: 01 Mar 2018.*
- *Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, Wang X, Liu J.; Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Dec 16;9(10):9480-9488. doi: 10.18632/oncotarget.23840. eCollection 2018 Feb 6.*
- *Yang J.C.-H., Ou S.-H.I., De Petris L., Gadgeel S., Gandhi L., Kim D.-W., Barlesi F., Govindan R., Dingemans A.-M.C., Crino L., Lena H., Papat S., Ahn J.S., Dansin E., Golding S., Bordogna W., Balas B., Morcos P.N., Zeaiter A., Shaw A.T.; Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 12 (10) (pp 1552-1560), 2017. Date of Publication: October 2017.*
- *Gadgeel S., Shaw A.T., Barlesi F., Crino L., Yang J.C.-H., Dingemans A.-M.C., Kim D.-W., De Marinis F., Schulz M., Liu S., Gupta R., Kotb A., Ou S.-H.I.; Cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression in two phase II studies of alectinib in ALK-positive NSCLC. British Journal of Cancer. 118 (1) (pp 38-42), 2018. Date of Publication: 01 Jan 2018.*

Wnioskodawca pomimo prośby Agencji nie zaktualizował analiz o powyższe publikacje. Agencja przedstawiła jednak skrótowe wnioski z powyższych publikacji. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań wtórnych, wyniki pochodzące z badań pierwotnych przedstawiono w rozdziale „4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł”.

Fan 2018

Cel: Synteza ilościowa wyników różnych prób klinicznych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa alektynibu. Wyniki dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana (uwzględniają m. in. pacjentów leczonych w I linii leczenia).

Metodyka: W dniu 5 września 2017 r. przeszukano 3 bazy danych: PubMed, Web of Science i the Cochrane Library. Dokonano syntezy wyników w zakresie ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi), wskaźnika kontroli choroby, PFS oraz wewnątrzczaszkowego ORR w celu oceny skuteczności alektynibu. Wskaźniki dyskontynuacji

leczenia, redukcji dawki lub przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz występowania kilku zdarzeń niepożądanych były zagregowane w celu oceny bezpieczeństwa.

Wyniki: Do badania włączono 8 badań obejmujących łącznie 626 pacjentów leczonych alektynibem. Wyniki dla zagregowanych parametrów dotyczących skuteczności są następujące: PFS: 9,36 miesięcy [7,38; 11,34], ORR 70% [57; 82], wskaźnik kontroli choroby 88% [82; 94], wewnątrzczaszkowy ORR 52% [45; 59]. Pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorem ALK mieli lepsze odpowiedzi niż pacjenci wcześniej leczeni kryzotynibem. Zagregowany wskaźnik dyskontynuacji terapii wyniósł 7% [4; 10], a zagregowany wskaźnik redukcji dawki lub przerwania leczenia wyniósł 33% [24; 42]. Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych była względnie niska, podczas gdy częstość występowania dwóch najczęściej raportowanych zdarzeń, mialgia (18%) i anemia (25%), była nawet wyższa niż w przypadku inhibitora ALK pierwszej generacji – kryzotynibu.

Wnioski: Ogólnie, alektynib jest lekiem o korzystnej skuteczności i akceptowalnych działaniach niepożądanych, oraz nadaje się w leczeniu przerzutów wewnątrzczaszkowych.

Costa 2018

Cel: Ocena profilu toksyczności wybranych inhibitorów ALK w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wyniki dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana (uwzględniają m.in. pacjentów leczonych w I linii leczenia).

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili przegląd systematyczny piśmiennictwa w lipcu 2017 roku, który objął bazy danych MEDLINE, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie dotyczyło stosowania inhibitorów ALK (kryzotynib, cerytynib, alektynib, brigatynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w dawkach zatwierdzonych przez FDA. Kryteria włączenia i wykluczenia badań oraz etapy selekcji badań przedstawiono w publikacji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 analityków.

Wyniki: Do opracowania włączono 15 badań klinicznych z ogólną liczbą pacjentów 2005, jedynie 82 pacjentów miało rearanżację genu ROS1. Odszukano 6 badań dotyczących kryzotynibu, 3 – alektynibu, 5 – cerytynibu oraz 1 – brigatynibu. Wszyscy pacjenci byli w stadium raka IIIB lub IV, 8,5% pacjentów miało wskaźnik ECOG powyżej 2. Badane inhibitory ALK wykazały skuteczność w terapii pacjentów z NDRP ALK+ w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. Łączna częstość występowania zgonu związanego z leczeniem wynosiła 0,5%, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 98,4% [96,9; 99,2], poważnych zdarzeń niepożądanych 34,5% [28,1; 41,6], zdarzeń 3/4 stopnia 64% [47,1; 78]. Warto podkreślić często występujące zdarzenia niepożądane takie jak nudności, wymioty, biegunka i zaparcia, które występowały jednak przeważnie w 1 i 2 stopniu. Działania te w 3/4 stopni występowały już jednak rzadko: nudności (2,6%), wymioty (2,5%), biegunka (2,7%) i zaparcia (1,2%). Łączny odsetek dyskontynuacji leczenia dla wszystkich uwzględnionych leków wyniósł 8,2%.

Poszczególne zdarzenia niepożądane dotyczące alektynibu: zdarzenia niepożądane ogółem – 96,7%, poważne zdarzenia niepożądane – 21,6%, biegunka 13,7% (3/4 st. – 0,6%), nudności – 15,3% (3/4 st. – 0,5%), wymioty – 9,8% (3/4 st. – 0,6%), zaparcia 34,1% (3/4 st. – 0,4%), zmęczenie – 25,7% (3/4 st. – 1,0%), odstęp QT 1,2% (3/4 st. – 0,8%), śródmiąższowe zapalenie płuc – 0,6% (3/4 st. – 0,4%).

Wnioski: Inhibitory ALK mają akceptowalny profil bezpieczeństwa z niskim ryzykiem zgonów związanych z leczeniem. Zaobserwowano istotne różnice w profilu toksyczności wśród tych leków.

Liu 2018

Cel: Ocena występowania i ryzyka hepatotoksyczności leków z grupy inhibitorów ALK. Wyniki dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana (uwzględniają m.in. pacjentów leczonych w I linii leczenia).

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science oraz abstrakty prezentowane na konferencjach onkologicznych. Wyszukiwanie obejmowało okres od stycznia 2000 roku do stycznia 2017 roku. W badaniu opisano kryteria włączenia i wykluczenia z opracowania oraz etapy selekcji badań. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 analityków.

Wyniki: Do opracowania włączono 10 badań klinicznych liczących ogółem 1908 pacjentów. Przypadków podniesienia AST wszystkich stopni było 25,2% [17,7; 34,7], a ALT 26% [17,8; 36,3]. Natomiast przypadków zwiększenia AST stopnia 3 i 4 było 7% [5,4; 9], a ALT 9,9% [5,6; 16,7]. Analiza w podgrupach wykazała, iż częstość występowania hepatotoksyczności jest wyższa u pacjentów stosujących cerytynib niż alektynib lub kryzotynib. W przypadku ALT wyniki są następujące: cerytynib – 53,6% [31,3; 74,6], alektynib – 13,3% [6,7; 24,7] i kryzotynib – 26,9% [13,4–46,6]. Natomiast w AST cerytynib wyniósł 41,9% [23,3; 63,1], alektynib – 14,7% [7,1; 28,2], a kryzotynib – 25% [14,2–34,7]. W porównaniu do chemioterapii inhibitory

ALK znacznie zwiększyły ryzyko wzrostu AST (wszystkie stopnie razem: RR=2,30 [1,87; 2,83], $p < 0.001$; stopień 3 i 4: RR=10,14 [3,9; 26,39], $p < 0.001$) oraz ALT (wszystkie stopnie razem: RR=2,37 [1,97; 2,86], $p < 0.001$; stopień 3 i 4: RR=7.34 [3.95; 13.63], $p < 0.001$).

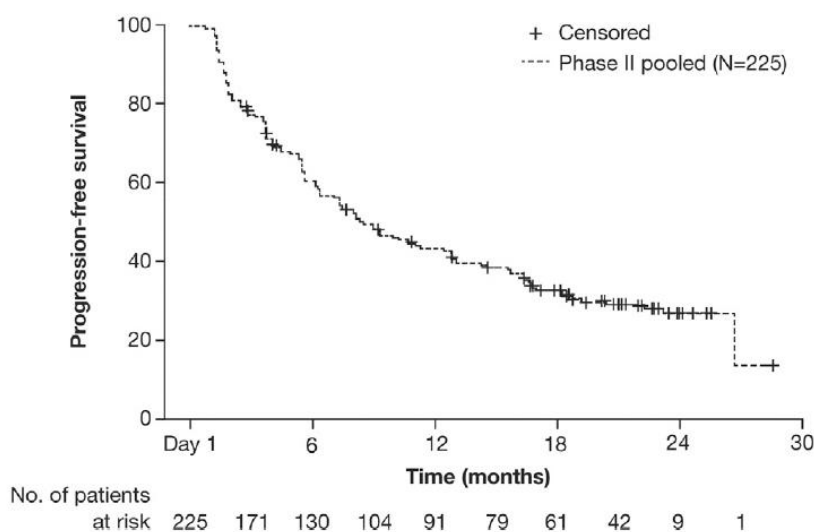
Wnioski: Zastosowanie inhibitorów ALK znacznie zwiększa ryzyko hepatotoksyczności wszystkich stopni razem i wysokich (stopień 3 i 4) u pacjentów z rakiem płuca.

Yang 2017

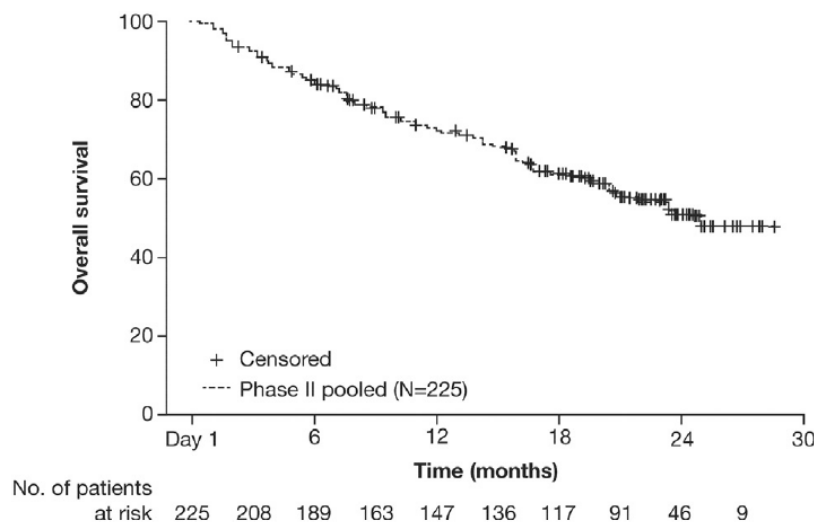
Cel: Zagregowana analiza skuteczności i bezpieczeństwa z dwóch prób klinicznych II fazy (NP28673 i NP28761) dotyczących stosowania alektynibu u pacjentów z ALK+ NDRP, z progresją na lub nietolerancją kryzotyningu.

Metodyka: Do analizy włączono 225 pacjentów (NP28673 - 138 i NP28761 – 87) z ALK+ NDRP, z progresją na lub nietolerancją kryzotyningu. Dawkowanie ALC było zgodne z ChPL, Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach był ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi) w ocenie niezależnej komisji, zgodnie z RECIST 1.1. Mediana okresu obserwacji dla populacji łącznej wyniosła 18,8 mies. (zakres 0,6-29,7).

Wyniki: Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji wyniosła 8,3 mies. [7,0; 11,3], a mediana OS 26,0 mies. [21,4; NE].



Wykres 10. Krzywa K-M dla PFS, dla łącznej populacji z badań NP28673 i NP28761 (N=225) – ocena niezależnej komisji



Wykres 11. Krzywa K-M dla OS, dla łącznej populacji z badań NP28673 i NP28761 (N=225) – ocena niezależnej komisji

Populacja uwzględniona w ocenie ORR obejmowała 189 pacjentów (84%). ORR w ocenie niezależnej komisji oszacowano na 51,3% [44,0; 58,6]. Odsetek kontroli choroby – 78,8% [72,3; 84,4]. Mediana trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 14,9 mies. [11,1; 20,4] (dane niekompletne – do czasu wystąpienia 58% zdarzeń).

Zdarzenia niepożądane w stopniu powyżej 3 odnotowano u 40% pacjentów, 6% pacjentów wycofało się z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast u 33% doszło do zmniejszenia/wycofania dawki leku.

Wnioski: Zbiorcza analiza danych potwierdza ogólnoustrojową skuteczność alektynibu w ALK+ NDRP. Alektynib miał również akceptowalny profil bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji.

Gadgeel 2018

Cel: Celem badania była ocena odsetka progresji choroby u pacjentów z ALK+ NDRP wcześniej leczonych kryzotynibem, w zależności od występowania zmian w CNS, w celu oceny efektywności alektynibu w leczeniu i/lub kontrolowaniu choroby u pacjentów ze zmianami w CNS. Wyniki pochodzą z dwóch prób klinicznych II fazy (NP28673 i NP28761), analogicznie jak w badaniu Yang 2017.

Metodyka: Do analizy włączono 225 pacjentów z ALK+ NDRP, z progresją na lub nietolerancją kryzotynibu, 89 pacjentów nie miało przerzutów do CNS w momencie włączenia do badania, a 136 miało takie przerzuty. Dawkowanie ALC było zgodne z ChPL. Jako progresja określono pojawienie się nowej zmiany lub powiększenie już istniejącej w stosunku do stanu do momentu włączenia do badania – ocena dokonywana była przez niezależną komisję, zgodnie z RECIST 1.1.

Wyniki: skumulowany odsetek progresji w 24 miesiącu wynosił dla pacjentów z przerzutami do CNS w momencie włączenia: 43,9% - progresja w ramach CNS i 31,0% progresja poza CNS. W przypadku pacjentów bez przerzutów do CNS w momencie włączenia skumulowany odsetek progresji w ramach CNS stanowił 8,0%, a poza CNS 50,9%.

Wnioski: Autorzy wnioskuje, że alektynib ma potencjalną rolę w kontrolowaniu oraz przeciwdziałaniu pojawiania się przerzutów do CNS.

Podsumowanie efektywności klinicznej

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK+), po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem. Należy podkreślić, że pacjenci włączeni do badania ALUR, na podstawie którego powstała niniejsza analiza, w 100% mieli typ histologiczny gruczolakoraka, zatem w badaniu nie było pacjentów z pozostałymi typami histologicznymi, do których odnosi się wnioskowany program lekowy.

Badanie ALUR to wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych z hipotezą superiority (badanie w toku). Należy zwrócić uwagę, że badanie ALUR było badaniem otwartym (brak zaślepienia). Pod względem oceny ryzyka wg skali Cochrane ryzyko błędu systematycznego oceniono we wszystkich domenach jako niskie, poza oceną zaślepienia, gdzie ryzyko błędu określono jako wysokie – brak zaślepienia. Liczebność grup była stosunkowo niska (ALC – 72, CTH – 35), a w badaniu po stwierdzeniu progresji, dopuszczalny był cross-over pacjentów, co utrudnia interpretację OS (cross-over do grupy ALC w wyniku progresji: 24/34 (71%) pacjentów leczonych CTH (DOC lub PMX); cross-over do grupy CTH (DOC lub PMX) w wyniku progresji: 5/70 (7%) pacjentów leczonych ALC). W ramach badania ALUR przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią, a wyniki pochodzą z analizy cząstkowej (interim analysis), dane zbierano do dnia 26 stycznia 2017 roku (cut off). Dane dla PFS są niedojrzałe, odnotowano 33,3-38,9% zdarzeń w grupie ALC oraz 60-80% w grupie CTH (odsetki w zależności od oceny przez badaczy czy też niezależną komisję). Dane dotyczące OS również są niedojrzałe – 22% zdarzeń w grupie ALC i 20% w grupie CTH. Mediana okresu obserwacji w grupie ALC wynosiła 6,5 mies., a w grupie CTH 5,8 mies. Część wyników pochodzi z abstraktów konferencyjnych lub niepublikowanych danych poufnych wnioskodawcy, nie natomiast z opublikowanych, pełnotekstowych publikacji, m. in. dane dotyczące jakości życia pacjentów.

Interpretując wyniki należy mieć na uwadze powyższe ograniczenia oraz fakt, że badanie ALUR jest w toku i spodziewane są dalsze analizy jego wyników.

Skuteczność ALC vs CTH

Zastosowanie alektynibu w porównaniu do chemioterapii wpłynęło na istotnie statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (zarówno w ocenie badacza i niezależnej komisji). Mediana PFS u pacjentów leczonych alektynibem oceniona przez badacza była prawie 7-krotnie dłuższa niż u pacjentów leczonych chemioterapią (9,6 mies. [6,9; 12,2] vs 1,4 mies. [1,3; 1,6]; HR=0,15 [0,08; 0,29], p<0,001). W ocenie niezależnej

komisji także uzyskano statystycznie istotną różnicę (7,1 mies. [6,3; 10,8] vs 1,6 mies. [1,3; 4,1]; HR=0,32 [0,17; 0,59], p<0,001).

Odnotowano znacznie mniej przypadków progresji w OUN ogółem w 3., 6., oraz 9. miesiącu od randomizacji u pacjentów stosujących alektynib w porównaniu z grupą pacjentów poddanych chemioterapii (odpowiednio: 7% [3;18] vs 44% [29; 67], 11% [5;24] vs 48% [33; 70] oraz 21% [11;39] vs 48 [33; 70]).

Na podstawie analizy podgrup można wnioskować, że wiek, płeć, obecność przerzutów w OUN czy przebyta wcześniej terapia nie wpływa na zmianę wyniku względem wyniku dla populacji ogólnej – alektynib istotnie statystycznie wydłuża PFS w porównaniu z chemioterapią. Jedynie w przypadku rasy azjatyckiej oraz pacjentów z oceną 2 w skali ECOG odnotowano utratę znaczącości statystycznej dla HR PFS. W żadnej kategorii nie zauważono interakcji pomiędzy podgrupami.

Dane dotyczące OS są niedojrzałe – 22% zdarzeń w grupie ALC i 20% w grupie CTH. Należy zaznaczyć, że 70,6% pacjentów przeszło w wyniku progresji z grupy CTH do stosowania ALC, co zaburza wnioskowanie odnośnie OS. W żadnej z grup z badania ALUR nie osiągnięto mediany OS, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,89 [0,35; 2,24]).

Jakość życia pacjentów badano przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-LC13 oraz EORTC QLQ-C30.

Mediana czasu do pogorszenia złożonego komponentu obejmującego ocenę dolegliwości związanych z kaszlem, dusznościami i bólem w klatce piersiowej była zbliżona w grupach ALC i CTH (1,4 mies. [0,9; 2,9] vs 1,6 mies. [0,9;NE]). Natomiast mediany czasu do pogorszenia oceny zmęczenia oraz bólu w ręce/ramieniu były dłuższe dla pacjentów leczonych ALC w porównaniu z leczonymi CTH (odpowiednio: 2,7 mies. [1,4; 9,7] vs 1,4 mies. [0,8; NE] oraz 8,1 mies. [bd] vs 1,9 mies. [bd]).

Na podstawie oceny wyników kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 odnotowano IS przewagę ALC vs CTH w obszarach funkcjonowania poznawczego i łysienia (estymowana różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej wyniosła odpowiednio 10 [2,2; 17,7] i -20,8 [-33,6; -8,0]). Natomiast przewagę CTH nad ALC odnotowano w przypadku zaparcí (estymowana różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej wyniosła 17,1 [3,3; 30,9]). Pod względem parametrów względnych (RR) nie odnotowano IS różnic w żadnej komponentce kwestionariuszy.

Dodatkowo autorzy AKL wnioskodawcy, na podstawie danych odczytanych z wykresów oszacowali IS przewagę ALC nad CTH dla neuropatii obwodowej, biegunki, funkcjonowania fizycznego i koordynacji ruchowej pod względem parametru NNT (brak takich różnic dla RR).

W ocenie badacza w grupie alektynibu odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa) był ponad 10-krotnie wyższy niż w grupie chemioterapii (38% vs 3%, RR=13,12 [1,86; 92,68]). W żadnej grupie nie uzyskano całkowitych odpowiedzi, zatem odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią odpowiada odsetkowi pacjentów z odpowiedzią częściową. Odnotowano także istotnie statystycznie mniej przypadków progresji choroby (RR=0,10 [0,04; 0,26]) i większy odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR) (RR=2,82 [1,65; 4,82]).

Również w ocenie niezależnej komisji w grupie alektynibu odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa) był wyższy niż w grupie chemioterapii, przewaga nie była jednak już tak duża (36% vs 11%, RR=3,16 [1,20; 8,35]). Odnotowano także istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących alektynib w ocenie badacza była ponad 3-krotnie dłuższa w porównaniu z chemioterapią (9,3 mies. [6,9; NE] vs 2,7 mies. [NE;NE]), nie przeprowadzono jednak obliczeń statystycznych dla tego punktu końcowego.

Bezpieczeństwo ALC vs CTH

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń prowadzących do zgonu, zaprzestania lub przerwania terapii oraz do redukcji dawki leku.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących alektynib było istotnie statystycznie niższe w zakresie zmęczenia (RR=0,22 [0,07;0,65]), nudności (RR=0,08 [0,01; 0,65]), łysienia (RR=0,04 [0,002;0,65] – na podstawie odczytu z wykresu) oraz neutropenii stopnia 3-5 (RR=0,05 [0,003; 0,99]) w porównaniu do grupy pacjentów stosujących chemioterapię.

Analiza dodatkowa – porównanie pośrednie alektynibu z cerytynibem

Analizę pośrednią oparto o badanie ALUR dla ALC vs CTH oraz ASCEND-5 dla CER vs CTH. Dane dotyczące badania ASCEND-5 pochodzą z publikacji Shaw 2017 oraz raportu EMA 2017, natomiast dane dotyczące badania ALUR pochodzą z publikacji de Castro 2017a i Novello 2017b.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALUR wynosiła 6,5 mies. dla grupy ALC vs 5,8 mies. dla grupy CTH. W badaniu ASCEND-5 natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 mies. dla grupy CER vs 16,4 mies. dla grupy CTH. O różnicach w okresie obserwacji należy pamiętać podczas interpretacji wyników. Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 wzięło udział więcej pacjentów (CER: 115, CTH: 116) niż w badaniu ALUR (ALC: 72, CTH: 35). Kolejną różnicę stanowi odsetek mężczyzn w grupach aktywnie leczonych w obu badaniach (ASCEND-5: 41%, ALUR: 57%), rozkład płci w grupach kontrolnych można uznać za zbliżony (odpowiednio 47% i 49%). Różny był również odsetek pacjentów stosujących DOC w ramach CTH (ASCEND-5: 65%, ALUR: 74%) i PMX (ASCEND-5: 35%, ALUR: 26%). W obu badaniach dominował gruczolakorak (ASCEND-5: 97%, ALUR: 100%). W obu badaniach dopuszczalny był cross-over w przypadku braku skuteczności stosowanej terapii. Pod względem oceny ryzyka błędu w skali Cochrane oba badania zostały ocenione w ten sam sposób (ryzyko błędu niskie we wszystkich domenach poza zaślepieniem pacjentów i personelu, gdzie ryzyko określono na wysokie – brak zaślepienia). Podczas interpretacji wyników porównania pośredniego należy mieć na uwadze m. in. ograniczenia i różnice opisane powyżej.

W porównaniu pośrednim wykazano, że ALC w porównaniu z CER przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza (HR=0,38 [0,18; 0,77], natomiast na podstawie oceny niezależnej komisji różnica nie wykazała istotności statystycznej (HR=0,65 [0,33; 1,31]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) (HR=0,89 [0,32; 2,44]).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie odpowiedzi na leczenie czy wskaźnika kontroli choroby. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, SAE uznanych za związane z leczeniem, jak również AE prowadzących do zgonu czy też zaprzestania terapii. Pomimo braku IS można zaobserwować, że AE oraz SAE ogółem częściej występowały w grupie CER niż wśród leczonych ALC. W badaniu ALUR (ALC vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–5. stopnia. W badaniu ASCEND (CER vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–4. stopnia, a także w podziale na stopień 1–2., 3. oraz 4. Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia zmęczenia, zaburzeń układu pokarmowego, biegunki, wymiotów oraz nudności (niezależnie od stopnia) w grupie ALC w porównaniu z grupą CER.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności alektynibu stosowanego u dorosłych pacjentów w monoterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK+) po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem (KRYZ).

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca spełniający następujące kryteria:

- podtyp gruczołowy lub wielkokomórkowy lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS),
- obecność rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego,
- wcześniejsze niepowodzenie leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem.

Interwencja

Produkt leczniczy Alecensa (alektynib) w dawce 600 mg podawany dwa razy na dobę – dzienna dawka 1200 mg (zgodne z ChPL).

Komparator

Pemetreksed (PMX) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddawanych wcześniej chemioterapii zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m² p.c. Pemetreksed należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21 dniowego cyklu leczenia

Docetaksel (DOC) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² p.c. docetakselu w monoterapii.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Perspektywa

Płatnik publiczny (NFZ) oraz poszerzona (NFZ + pacjent).

Horizont czasowy



Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

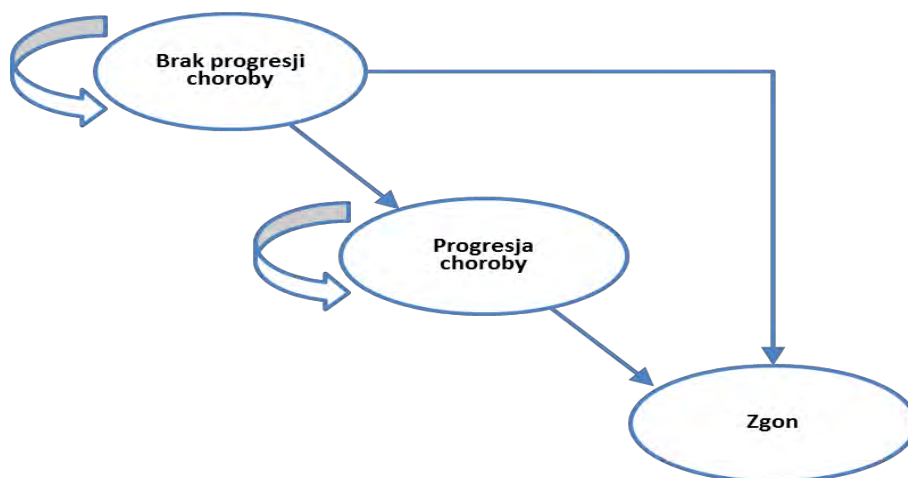
W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio medyczne: koszty interwencji oraz leków dodatkowych, koszty podania leków, koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia, koszty leczenia po progresji choroby, koszty

leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia przerzutów do OUN (uwzględnione tylko w ramach analizy wrażliwości).

Model

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównanych interwencji oparto na modelu dostarczonej przez wnioskodawcę: *Cost-utility model of alectinib compared to ceritinib, chemotherapy and best supportive care (BSC) for the treatment of ALK positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib*. Model dostosowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich. Model skonstruowano jako model kohortowy przy uwzględnieniu horyzontu czasowego (który został utożsamiony z horyzontem dożywnym) i tygodniowej długości cyklu. Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*, która jest szeroko stosowana w analizach ekonomicznych dla chorób onkologicznych. Podejście to zakłada, że czas przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia jest zdeterminowany przez krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) określone dla ocenianych leków. Model został zaimplementowany w środowisku MS Excel z wykorzystaniem standardowych funkcji programu Excel. Dodatkowo, w celu przeprowadzenia symulacji Monte Carlo w probabilistycznej analizie wrażliwości, wykorzystano język VBA.

W modelu wyróżniono następujące stany: „brak progresji choroby”, „progresja choroby” oraz „zgon” (Rysunek poniżej). Do każdego stanu w modelu przypisano użyteczność odzwierciedlającą jakość życia pacjentów w danym stanie oraz koszty. Koszty oraz efekty kliniczne związane z zastosowaniem analizowanych terapii wyznaczono przy uwzględnieniu czasu spędzonego w danym stanie, kosztu danego stanu oraz przypisanej mu użyteczności.



Rysunek 2. Struktura modelu – przejścia między stanami zdrowia

W momencie rozpoczęcia symulacji 100% modelowanej kohorty pacjentów przyporządkowane zostaje do stanu „brak progresji choroby”. W kolejnych cyklach analizy w stanie „brak progresji choroby” pozostaje odsetek kohorty wejściowej równy odsetkowi osób, u których nie wystąpiła progresja choroby zgodnie z krzywą PFS. Do stanu „progresja choroby” przypisany zostaje odsetek osób wyznaczony jako różnica wartości pomiędzy krzywą OS a krzywą PFS, natomiast pozostała część kohorty zostaje przypisana do stanu „zgon”.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) parametrom modelu przypisano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów,

każdorzazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 PLN). Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań. W przypadku braku możliwości wyznaczenia odchylenia z badań w analizie przyjęto wartość błędu standardowego równą 20% wartości średniej):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (powierzchnia ciała) przyjęto rozkład normalny; ze względu na symetryczne skupienie zmiennej wokół wartości średniej;
- dla parametrów dopasowanych funkcji krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny; przyjęcie takiego rozkładu zmniejsza ryzyko zbytniego zniekształcenia krzywej i uzyskania wyników mało prawdopodobnych;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład gamma, zgodnie z oryginalną strukturą modelu.

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości poszczególnych parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości:

- stopy dyskontowe,
- horyzont czasowy,
- powierzchnia ciała pacjentów,
- efektywności interwencji (krzywe OS, PFS),
- użyteczność stanów zdrowia,
- koszty.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- „Nie odnaleziono danych na temat rozpowszechnienia DOC i PMX stosowanych przez polskich pacjentów z populacji docelowej. W związku z tym w analizie podstawowej rozpowszechnienie leków stosowanych w ramach CTH określono na podstawie danych z badania ALUR, tym samym zachowując spójność pomiędzy uwzględnionymi w analizie efektami zdrowotnymi i kosztami. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- Charakterystykę pacjentów, determinującą koszty leków (powierzchnia ciała), zaczerpnięto z badania ALUR. Charakterystyka polskich pacjentów w omawianym zakresie może odbiegać od danych z badania ALUR. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- Dostępne dane dla PFS z badania ALUR obejmują okres poniżej 3 lat, a więc okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy (). W związku z powyższym dokonano ekstrapolacji PFS poza horyzont czasowy badania ALUR. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- Dostępne dane z badania ALUR dla ALC w zakresie OS są niedojrzałe. W związku z tym dane w zakresie przeżycia całkowitego dla ALC przyjęto na podstawie skumulowanych danych z 2 badań jednoramiennych II fazy oceniających skuteczność ALC po wystąpieniu progresji u pacjentów stosujących KRYZ: NP28761 oraz NP28673.
- Dla uwzględnionych w analizie danych dotyczących OS występują analogiczne ograniczenia związane z ekstrapolacją danych z badań klinicznych jak w przypadku PFS (dotyczy ekstrapolacji danych z badań NP28761 oraz NP28673 w przypadku ALC oraz danych z badania ALUR w przypadku CTH).
- Krzywa OS dla CTH uwzględniona w analizie jest prawdopodobnie przeszacowana ze względu na rozbieżności w zakresie postępowania po niepowodzeniu terapii CTH pomiędzy badaniem ALUR (możliwy cross-over na ALC) a założeniami niniejszej analizy (brak kolejnej linii terapii). Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.

- Ze względu na ograniczoną dostępność danych w analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów leczenia przerzutów do OUN. Koszty leczenia przerzutów do OUN uwzględnione zostały w pewnym zakresie w ramach analizy wrażliwości”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Kluczowe założenia analizy:

- Przyjęto [redacted] horyzont czasowy (utożsamiony z horyzontem dożywotnym).
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.
- W obliczeniach uwzględniono korektę połowy cyklu.
- Zastosowano dyskontowanie przy stopie rocznej 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.
- Skuteczność interwencji określono dokonując ekstrapolacji wyników badań wyrażonych za pomocą krzywych PFS i OS poza okres obserwacji badań, dopasowując do krzywych Kaplana-Meiera funkcje parametryczne.
- Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie danych dotyczących przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji.
- Uwzględniono koszty interwencji, leków dodatkowych, podania leków, kwalifikacji i monitorowania leczenia, leczenia po progresji choroby oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
- Uwzględniono możliwość naliczania kosztów leczenia przerzutów do mózgu (częstość występowania w oparciu o krzywe PFS dla przerzutów) – opcja niewykorzystywana w analizie podstawowej.
- Uwzględniono możliwość przypisania spadków użyteczności wynikających z występujących zdarzeń niepożądanych – opcja niewykorzystywana w analizie podstawowej.

Wykorzystane dane kliniczne pochodzą z badania ALUR oraz w przypadku ALC z badań jednoramiennych II fazy: NP28761 oraz NP28673.

Wartości użyteczności dla stanu „brak progresji choroby” w ramieniu ALC i CTH zaczerpnięto z badania ALUR, dla stanu „progresja choroby” wyznaczono na podstawie danych zawartych w publikacji Chouaid 2013. W analizie podstawowej nie uwzględniono spadków użyteczności związanych z występowaniem działań niepożądanych, opcja ta uwzględniana została w ramach analizy wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono dane wykorzystane przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej.

Tabela 37. Charakterystyka początkowa pacjentów uwzględnionych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek	[redacted]	ALUR
Masa ciała ogółem	[redacted]	
Wzrost ogółem	[redacted]	
Powierzchnia ciała ogółem	[redacted]	Obliczenia autorów AE wnioskodawcy (na podstawie danych z badania ALUR przy użyciu wzoru Du Bois)

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe PFS i OS, wraz z dopasowanymi krzywymi, które wykorzystano w niniejszej analizie.

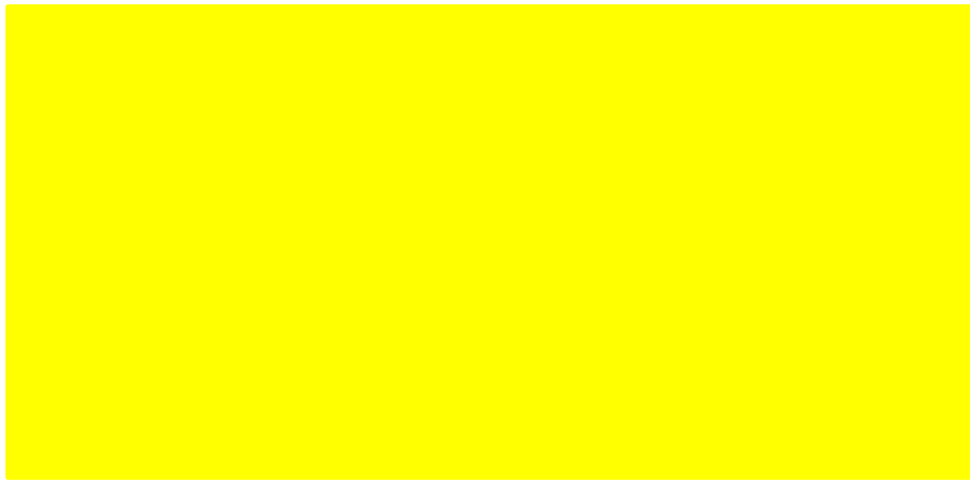
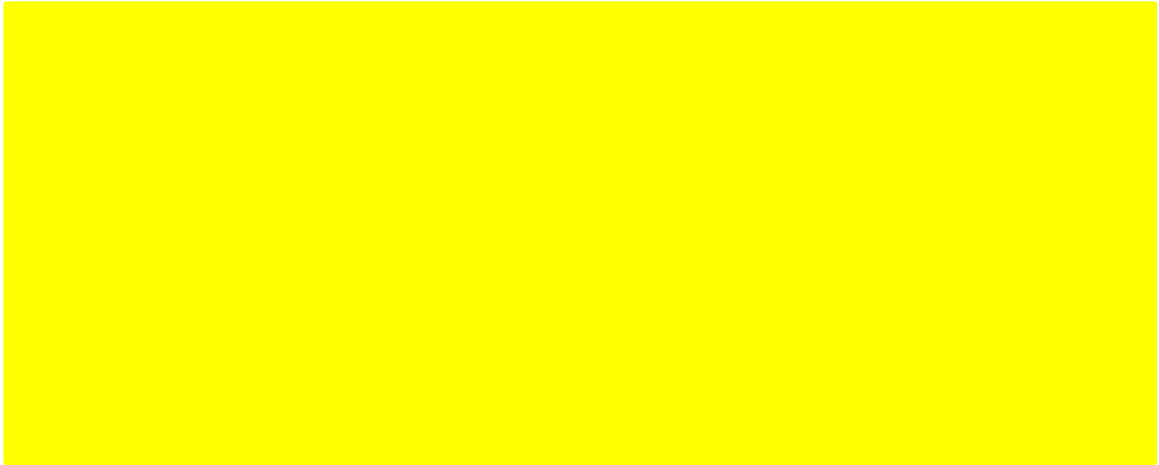


Tabela 38. Rozpowszechnienie substancji w ramach CTH

Substancja	Analiza podstawowa	Scenariusz DOC_100	Scenariusz PMX_100
Docetaksel		100%	0%
Pemetreksed		0%	100%

Tabela 39. Schematy dawkowania interwencji oraz komparatorów przyjęte w analizie

Substancja	Dawka	Częstotliwość podawania
Alektynib	600 mg	2 razy na dobę codziennie
Docetaksel	75 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie
Pemetreksed	500 mg/m ² p.c.	1 raz na dobę co 3 tygodnie

Tabela 40. Schematy dawkowania substancji pomocniczych przyjęte w analizie

Lek	Dawka	Częstotliwość podawania
Deksametazon	16 mg w przypadku stosowania DOC 8 mg przypadku stosowania PMX	przez 3 dni co 3 tygodnie
Kwas foliowy	0,8 mg	5 dawek przed rozpoczęciem leczenia PMX, 1 raz na dobę przez cały cykl leczenia PMX
Witamina B12	1 mg	1 mg przed rozpoczęciem leczenia PMX, 1 raz na dobę co 3 cykle (21-dniowe) w dniu zastosowania PMX

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane stopnia 3.-5. raportowane u ponad 5% pacjentów w ramieniu ALC lub CTH uwzględnione w analizie.

Zdarzenie niepożądane	ALC	CTH
Anemia		
Gorączka neutropeniczna		
Neutropenia		
Zaburzenia układu pokarmowego		
Zmęczenie		

Tabela 42. Użyteczność stanu zdrowia, dane uwzględnione w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości

Scenariusz analizy	Stan zdrowia	Użyteczność	
		Wartość podstawowa	95% CI
Analiza podstawowa			
Brak progresji choroby – ALC			bd
Brak progresji choroby – CTH			bd
Progresja choroby	0,460	0,121	(0,28; 0,63)
Analiza wrażliwości		Wartość podstawowa	Analiza wrażliwości
(użyteczność stanu „brak progresji choroby” dla ALC na podstawie badania ALEX)	Brak progresji choroby – ALC		
	Brak progresji choroby – CTH		
	Progresja choroby	0,460	
	Brak progresji choroby – ALC		

Scenariusz analizy	Stan zdrowia	Użyteczność	
		Wartość podstawowa	95% CI
(dolna granica przedziału ufności dla użyteczności po progresji na podstawie badania Chouaid 2013)	Brak progresji choroby – CTH		
	Progresja choroby	0,460	0,28
(górną granicą przedziału ufności dla użyteczności po progresji na podstawie badania Chouaid 2013)	Brak progresji choroby – ALC		
	Brak progresji choroby – CTH		
	Progresja choroby	0,460	0,63

Tabela 43. Cena wnioskowanego produktu leczniczego – Alecensa (alektynib)

Tabela 44. Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w analizie

Substancja	Cena za mg	
	Obwieszczenie MZ	DGL*
Docetaksel	3,72 PLN	0,77 PLN
Pemetreksed	5,53 PLN	2,97 PLN

* - dane za okres 11.2016 – 10.2017. Analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych zaktualizowali dane DGL, wykorzystano dane za okres 01-06.2018 r.

Tabela 45. Koszty jednostkowe substancji pomocniczych uwzględnionych w AE wnioskodawcy

Substancja czynna	Cena za mg	
	Pacjenta	NFZ
Witamina B12	1,65 PLN	0,00 PLN
Kwas foliowy	0,53 PLN	0,00 PLN
Deksametazon	0,09 PLN	0,68 PLN

Tabela 46. Koszty substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP

Substancja	Jednorazowy koszt przed 1-szym podaniem chemioterapii		Koszt za 21 dni terapii	
	NFZ	NFZ + pacjenta	NFZ	NFZ + pacjenta
PMX	0,00 PLN	3,75 PLN	16,43 PLN	28,06 PLN
DOC	0,00 PLN	0,00 PLN	32,86 PLN	37,38 PLN

Tabela 47. Koszty terapii uwzględnionych w analizie

Schemat	Koszt NFZ		Koszt NFZ + pacjenta	
ALC (1 tydz.)				
CTH (21 dni)*	814,48 PLN	1 718,22 PLN	820,88 PLN	1 724,63 PLN

Schemat	Koszt NFZ		Koszt NFZ + pacjenta	
CTH (21 dni) – scenariusz DOC_100*	136,95 PLN	535,40 PLN	141,48 PLN	539,93 PLN
CTH (21 dni) – scenariusz PMX_100*	2 696,48 PLN	5 003,82 PLN	2 708,11 PLN	5 015,46 PLN

* - uwzględniono dane za okres 11.2016 – 10.2017. Analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych zaktualizowali dane DGL, wykorzystano dane za okres 01-06.2018 r.

Tabela 48. Koszt podania interwencji i komparatorów

Schemat	Koszt NFZ na 21-dniowy cykl
ALC	0,00 PLN
CTH*	378,56 PLN

* - analitycy Agencji w ramach obliczeń własnych uwzględnili koszt podania na podstawie danych NFZ, uwzględniając podanie w ramach wizyty ambulatoryjnej (65%) oraz podanie w ramach hospitalizacji (35%) – koszt podania oszacowany w ten sposób wyniósł 231,86 PLN.

Tabela 49. Koszty monitorowania leczenia uwzględnione w analizie

Schemat	Tygodniowy koszt NFZ
ALC	
CTH	31,09 PLN

Tabela 50. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-5. uwzględnione w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ przypadający na 1 zdarzenie
Anemia	2 137,80 PLN
Gorączka neutropeniczna	2 137,80 PLN
Neutropenia	2 137,80 PLN
Zaburzenia układu pokarmowego	2 107,36 PLN
Zmęczenie	2 835,16 PLN
Średni koszt leczenia AEs w ramieniu ALC	
Średni koszt leczenia AEs w ramieniu CTH	

Tabela 51. Tygodniowy koszt leczenia po progresji leczenia III linią

Schemat	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Monitorowanie	31,09 PLN	31,09 PLN
Leki	24,87 PLN	40,63 PLN
Łącznie	55,96 PLN	71,72 PLN

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 52. Wyniki analizy podstawowej [redacted] perspektywa NFZ

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		

Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej [redacted], perspektywa NFZ

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego stosowanie wnioskowanej interwencji (ALC) w miejsce komparatora (CTH) w ramach III linii leczenia NDRP [redacted]

Wyniki z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) [redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 134 514 PLN.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono testowane scenariusze.

Tabela 54. Scenariusze wykorzystywane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
H-1	Horyzont czasowy ()	
D-1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
PC-1	Powierzchnia ciała pacjentów ()	
PC-2		
U-1	Średnie wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” dla ; stan „progresja choroby” 0,46	Średnie wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” dla ; stan „progresja choroby” 0,46
U-2	Średnie wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” dla ; stan „progresja choroby” 0,46	Dolna granica przedziału ufności dla średniej wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” dla ; stan „po progresji” 0,28
U-3	Średnie wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” dla ; stan „progresja choroby” 0,46	Górna granica przedziału ufności dla średniej wartości użyteczności: stan „brak progresji choroby” ; stan „po progresji” 0,63
U-4	Brak spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych	Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych
TTOT-1		
PFS-1		
OS-1		

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
DOC_100	Rozpowszechnienie docetakselu w ramach CTH [REDACTED]	100%
PMX_100		0%
CNS	Brak kosztów związanych z leczeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego	Naliczanie kosztów związanych z leczeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. [REDACTED]



Wykres 17. Wykres tornado – wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, [REDACTED]

Największy wpływ na wyniki analizy ma [REDACTED]

Wpływ wszystkich badanych parametrów przedstawiono na wykresie powyżej. Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 6. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 55. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz poszerzonej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy dodać, że dane dotyczące alektynibu nie pochodzą jedynie z publikacji uwzględnionych w AKL. Część danych dotyczących OS ALC pochodzi z badań jednoramiennych II fazy (NP28761 oraz NP28673). Również użyteczność stanu progresja nie pochodzi z badania ALUR, lecz z publikacji Chouaid 2013.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym ().
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno deterministyczną jak i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak danych długookresowych – efektywność kliniczną oparto na wynikach analizy interim (niedojrzałe dane). Dane dla PFS są niedojrzałe, odnotowano 33,3-38,9% zdarzeń w grupie ALC oraz 60-80% w grupie CTH (odsetki w zależności od oceny przez badaczy czy też niezależną komisję). Dane dotyczące OS również są niedojrzałe – 22% zdarzeń w grupie ALC i 20% w grupie CTH. Dodatkowo główne badanie ALUR umożliwiło cross-over w przypadku braku skuteczności jednej z interwencji, co może mieć wpływ na ostateczne wyniki w przypadku przeżycia całkowitego (OS) - cross-over do grupy ALC w wyniku progresji: 24/34 (71%) pacjentów leczonych CTH (DOC lub PMX), cross-over do grupy CTH (DOC lub PMX) w wyniku progresji: 5/70 (7%) pacjentów leczonych ALC).

Należy dodać, że dane dotyczące alektynibu nie pochodzą jedynie z publikacji uwzględnionych w AKL. Część danych dotyczących OS ALC pochodzi z badań jednoramiennych II fazy (NP28761 oraz NP28673). Dane z obu badań jednoramiennych przedstawiono w ramach AKL, jako dane odnalezione przez analityków Agencji (publikacje Yang 2017, Gadgeel 2018, Ou 2018). Również użyteczność stanu progresja nie pochodzi z badania ALUR, lecz z publikacji Chouaid 2013.

Brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy, ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji stanowi ograniczenie wiarygodności wnioskowania

z niniejszej analizy. Szczególnie przy szacowaniu OS, dla którego dane są bardzo obciążone (możliwość cross-over, niska liczebność w ramieniu CTH).

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na stosunkowo niską liczebność pacjentów uwzględnionych w krzywych Kaplana-Meiera dla PFS, szczególnie w późniejszym etapie obserwacji co dodatkowo ogranicza wiarygodność długookresowej ekstrapolacji danych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, i zgodne z wnioskiem refundacyjnym. Dane kosztowe nie były aktualne na dzień przekazania AWA, w związku z tym analitycy wykonali obliczenia własne uwzględniając aktualne dane (koszt DOC i PMX).

Należy jednak podkreślić, że w niniejszej analizie wartości parametrów dotyczących efektywności określono na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy horyzont czasowy, co może wpływać na ograniczenie wiarygodności wyników.

Brak jest długookresowych danych, szczególnie należy zwrócić na to uwagę w przypadku przeżycia całkowitego pacjentów.

Warto zwrócić uwagę na brak zaślepienia w badaniu ALUR, z którego pochodziła większość wykorzystanych do modelowania danych. Dane dotyczące OS dla ALC pochodzą z badań jednoramiennych II fazy, nie natomiast z badań z grupą kontrolną.

Dodatkowo warto przytoczyć ograniczenia badania ALUR, które stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej:

- Pacjenci włączeni do badania ALUR w 100% mieli typ histologiczny gruczolakoraka, zatem w badaniu nie było pacjentów z pozostałymi typami histologicznymi, do których odnosi się wnioskowany program lekowy (wielkokomórkowy lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS).
- Krótki okres obserwacji - mediana: ALC 6,5 mies. vs CTH 5,8 mies.
- Niska liczebność grup w badaniu: ALC – 72, CTH – 35.
- W badaniu po stwierdzeniu progresji, dopuszczalny był cross over pacjentów (cross-over do grupy ALC w wyniku progresji: 24/34 (71%) pacjentów leczonych CTH (DOC lub PMX); cross-over do grupy CTH (DOC lub PMX) w wyniku progresji: 5/70 (7%) pacjentów leczonych ALC), co ma wpływ na wyniki dotyczące całkowitego przeżycia (OS).
- Część wyników pochodzi z abstraktów konferencyjnych lub niepublikowanych danych poufnych wnioskodawcy, nie natomiast z opublikowanych, pełnotekstowych publikacji, m. in. dane dotyczące jakości życia pacjentów.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, brak jest również danych klinicznych z długiego okresu obserwacji zatem nie możliwe było przeprowadzenie pełnej walidacji wyników uzyskanych na podstawie modelowania.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z faktem, iż wnioskodawca nie wyraził chęci aktualizacji danych kosztowych uwzględnionych w ramach AE, pomimo prośby Agencji, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując następujące założenia:

- cena docetakselu i pemetreksedu na podstawie aktualnego komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 (zmiana ceny za 1 mg DOC z 0,77 PLN na 0,75 PLN; zamiana ceny PMX za 1 mg z 2,97 PLN na 1,01 PLN);

- koszty podania leków, na podstawie danych NFZ odnośnie kosztów związanych z podaniem leków uwzględniając ceny i odsetki podania leków w ramach ambulatorium oraz hospitalizacji (zmiana kosztu podania CTH z 375,56 PLN na 231,86 PLN – 65% podań w ramach ambulatorium i 35% podań w ramach hospitalizacji);

Przyjmując powyższe założenia, przy braku zmian pozostałych parametrów modelu oszacowano, że współczynnik ICUR z perspektywy NFZ, [REDACTED]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności alektynibu stosowanego u dorosłych pacjentów w monoterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK+) po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca spełniający następujące kryteria:

- podtyp gruczołowy lub wielkokomórkowy lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS),
- obecność rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego,
- wcześniejsze niepowodzenie leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem.

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy (alektynib) w dawce 600 mg podawany dwa razy na dobę – dzienna dawka 1200 mg (zgodne z ChPL). Jako komparator uwzględniono stosowanie monoterapii docetakselem lub pemetrekselem, w ramach analizy podstawowej odsetek DOC i PMX wyniosły odpowiednio [REDACTED]

Jako technika analityczna została wykorzystana Analiza kosztów-użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz poszerzonej (NF+pacjent), w dożywotnim horyzoncie czasowym ([REDACTED]). Uwzględniono stopy dyskontowe zgodne z wytycznymi AOTMiT.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne: koszty interwencji oraz leków dodatkowych, koszty podania leków, koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia, koszty leczenia po progresji choroby, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia przerzutów do OUN (uwzględnione tylko w ramach analizy wrażliwości).

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Wyniki:

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego stosowanie wnioskowanej interwencji (ALC) w miejsce komparatora (CTH) w ramach III linii leczenia NDRP

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując następujące założenia:

- cena docetakselu i pemetreksedu na podstawie aktualnego komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 (zmiana ceny za 1 mg DOC z 0,77 PLN na 0,75 PLN; zamiana ceny PMX za 1 mg z 2,97 PLN na 1,01 PLN);
- koszty podania leków, na podstawie danych NFZ odnośnie kosztów związanych z podaniem leków uwzględniając ceny i odsetki podania leków w ramach ambulatorium oraz hospitalizacji (zmiana kosztu podania CTH z 375,56 PLN na 231,86 PLN – 65% podań w ramach ambulatorium i 35% podań w ramach hospitalizacji);

Przyjmując powyższe założenia, przy braku zmian pozostałych parametrów modelu oszacowano, że współczynnik ICUR z perspektywy NFZ,

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alecensa (alektynib) stosowanego u dorosłych pacjentów w monoterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą tkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK+) po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem (KRYZ).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oraz wyłącznie z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 3-letni horyzont czasowy począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że alektynib nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że alektynib jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja docelowa

Komentarz Agencji

Parametry związane z populacją szacowano poprzez uśrednienie danych odnalezionych w publikacjach - wartości cząstkowe charakteryzował jednak znaczny rozrzut, w szczególności w zakresie [REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym, Agencja zwróciła się z prośbą do ekspertów klinicznych o oszacowanie kluczowych parametrów dotyczących populacji. Na podstawie dwóch otrzymanych opinii eksperckich można uznać, że dla większości parametrów populacyjnych oszacowania wnioskodawcy są zbliżone względem szacunków eksperckich lub mają charakter konserwatywny. Jedynie wskazany przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej [REDACTED]

[REDACTED] był wyższy niż ten sam odsetek oszacowany przez wnioskodawcę (70% vs [REDACTED]). Według drugiego ankietowanego eksperta, [REDACTED], odsetek ten wynosi 45-50%.

Komentarz Agencji

Zgodnie z zapisami PL w kryteriach kwalifikacji w pkt. 1.3.: „*zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) i progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia i kryzotynibu w drugiej linii leczenia lub nietolerancja kryzotynibu) u chorych na nie drobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;*” Zdaniem Agencji powyższa treść wnioskowanego PL powinna jednoznacznie określać stadium IIIb, co skróciłoby zapis oraz pozwoliło na uniknięcie sytuacji, w której to zakwalifikowano by pacjentów w stadium IIIa. Obawy Agencji są tym bardziej uzasadnione w świetle rekomendacji klinicznych PTOK 2013 „*chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętniej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać RTH lub RCTH według zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB*”. Należy podkreślić, iż ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, [REDACTED], jednoznacznie wskazał, że pacjenci w stopniu zaawansowania IIIA (i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji) nie będą mogli być leczeni we wnioskowanym programie lekowym. Natomiast prof. Maciej Krzakowski stwierdził, że „w badaniu ALEX (badanie rejestracyjne alektynibu we wnioskowanym wskazaniu – dop. analityka) nie uczestniczyli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA, a więc rozważanie zastosowania alektynibu w wymienionej grupie nie jest uzasadnione.” Niemniej jednak, Agencja proponuje doprecyzować powyższe zapisy wnioskowanego PL w taki sposób, aby jednoznacznie wskazywały na leczenie NDRP w stopniu IIIB i IV z jednoczesnym odniesieniem do stopnia zaawansowania raka płuc wg. UICC 2009.

Wnioskodawca nie zawęził populacji docelowej względem pozostałych kryteriów włączenia do wnioskowanego PL, co jest podejściem konserwatywnym.

[REDACTED] wyznaczono na podstawie informacji zawartych w publikacji **Dziedziszko 2015** (analiza podstawowa). W wariancie minimalnym założono, że liczebność wspomnianej grupy pacjentów wynosić będzie [REDACTED]

Ze względu na nieznaczny roczny procentowy wzrost liczby nowych zachorowań na raka oskrzela i płuca (dane KRN) uznano, że roczny wzrost liczby pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, którzy kwalifikują się do terapii KRYZ będzie stały w całym horyzoncie czasowym analizy.

Konserwatywnie przyjęto, że [REDACTED]

[REDACTED] oszacowano na podstawie doniesienia **Duruiseaux 2017**. W wariancie maksymalnym założono, że [REDACTED].

Koszty

W scenariuszu istniejącym wnioskodawca założył, że udział w rynku preparatu Alecensa w terapii NDRP będzie na poziomie zerowym w każdym roku przyjętego horyzontu czasowego. Podział rynku przyjęto pomiędzy leki stosowane w ramach CTH (DOC i PMX – po 50%).

W scenariuszu nowym założono, że w pierwszym roku refundacji przejęcie rynku przez ALC wyniesie 40%, a w kolejnych latach rozpowszechnienie ALC będzie wynosiło 80% - na podstawie analizy weryfikacyjnej dla produktu Xalkori (kryzotynib) (AWA nr OT.4351.19.2017).

Wydatki oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej (patrz Rozdz. 5 niniejszej AWA): prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz zgon (z uwzględnieniem korekty połowy cyklu).

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, leczenia po progresji choroby (koszt monitorowania stanu zdrowia oraz leków przeciwbólowych), a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Jednokierunkowa analiza wrażliwości obejmuje koszty związane z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, a także parametry w zakresie rozpowszechnienia ALC w scenariuszu nowym, udziałów terapii w ramach CTH, powierzchni ciała pacjentów, efektywności interwencji z CUA (wybór krzywych PFS), czasu trwania leczenia I linii terapii ALC i CTH i koszty leczenia przerzutów do OUN.

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u pacjentów poddawanych III linii terapii naliczane są jednorazowo w pierwszym cyklu terapii.

W przypadku wystąpienia progresji choroby u pacjentów poddawanych terapii porównywanymi interwencjami w analizach wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty związane są z monitorowaniem stanu zdrowia oraz stosowaniem leków przeciwbólowych.

Wnioskodawca przeprowadził analizę

W przypadku interwencji składających się na standard postępowania koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawiane w komunikatach DGL.

Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie kosztów opieki terminalnej (uwzględniono wyłącznie monitorowanie stanu zdrowia pacjentów i leczenie przeciwbólowe po wystąpieniu progresji). Ze względu na brak możliwości wiarygodnego oszacowania kompletnych kosztów ponoszonych w przypadku wystąpienia przerzutów do OUN oraz ograniczenia związane z analizą danych dotyczących występowania przerzutów wnioskodawca uwzględnił koszty przerzutów do OUN wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wartości parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Wykaz parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy

Nazwa parametru	Wartość
Średnia powierzchnia ciała pacjentów	
Udziały DOC i PMX w scenariuszu istniejącym	DOC: 50% PMX: 50%
Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym	2019 r.: 40% 2020 r.: 80% 2021 r.: 80%
Koszty DOC i PMX wchodzących w skład terapii CTH w 1 cyklu	DOC: 136,95 PLN PMX: 2 696,48 PLN
Cena hurtowa za opakowanie ALC	
Dawka dobową ALC	1200 mg
Koszt ALC za 1 mg	
Koszt ALC na cykl	
Jednostkowe koszty premedykacji z perspektywy NFZ / wspólnej	Wit. B12: 0/ 1,65 PLN Kwas foliowy: 0/ 0,53 PLN DEX: 0,68/ 0,78 PLN
Koszt premedykacji PMX w 1. cyklu*	16,43 PLN
Koszt premedykacji PMX w kolejnych cyklach (3 tyg.)*	16,43 PLN
Koszt premedykacji DOC w 1. cyklu*	32,86 PLN
Koszt premedykacji DOC w kolejnych cyklach (3 tyg.)*	32,86 PLN
Koszt podania ALC	0,00 PLN
Koszt monitorowania ALC	
Koszt po niepowodzeniu 2 linii na cykl	55,96 PLN
Jednostkowe koszty chemioterapii (za 1 mg) **	DOC: 0,77 / 3,72 PLN PMX: 2,97 / 5,53 PLN
Koszty w kolejnych cyklach (3 tyg.) DOC i PMX wchodzących w skład terapii CTH	DOC: 136,95 PLN PMX: 2 696,48 PLN
Koszty CTH w 1 cyklu (3 tyg.)	1 416,72 PLN
Koszty CTH w kolejnych cyklach (3 tyg.)	1 416,72 PLN
Koszty podania CTH (3 tyg.)	378,56 PLN
Koszt monitorowania CTH na cykl	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych ALC	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych CTH	
Koszty leczenia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego	0,00 PLN

*Parametry poglądowe niewykorzystywane bezpośrednio w obliczeniach wnioskodawcy; ceny DOC i PMX zostały zaktualizowane w ramach obliczeń własnych Agencji (wnioskodawca pomimo próśb Agencji nie przedstawił zaktualizowanych analiz).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ ()			Perspektywa wspólna ()		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący							
Koszty leków	Razem	■	■	■	■	■	■
	Koszty związane z ALC	■	■	■	■	■	■
	Koszty związane z CTH	■	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty		■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne		■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy							
Koszty leków	Razem	■	■	■	■	■	■
	Koszty związane z ALC	■	■	■	■	■	■
	Koszty związane z CTH	■	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty		■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne		■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne							
Koszty leków	Razem	■	■	■	■	■	■
	Koszty związane z ALC	■	■	■	■	■	■
	Koszty związane z CTH	■	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty		■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne		■	■	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 59. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Zgodnie z BIA wnioskodawcy: „ [redacted] koszty komparatorów wyznaczono na podstawie aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych, zaczerpniętych z serwisu Ikar Pro, jako średnia cena za mg substancji czynnej ważona liczbą sprzedanych jednostek (mg) w okresie 11.2016-10.2017 r. W ramach [redacted] z perspektywy NFZ oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za mg poszczególnych leków na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków zostały wyznaczone w oparciu o dane za okres 11.2016 – 10.2017 jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznie sprzedanej liczby opakowań.” W obliczeniach własnych Agencja przedstawiła wariant BIA uwzględniający dane z aktualnych komunikatów DGL ([redacted] z perspektywy NFZ)
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wg. wnioskodawcy, w scenariuszu istniejącym stosowana jest monoterapia docetakselem lub monoterapia pemetrekselem, każda z interwencji ma 50% udział w rynku. Zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję docetaksel ma ok. dwukrotnie większy udział w leczeniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem niż pemetrekselem. Na takie proporcje między komparatorami wskazują również dane z badania AULUR. Natomiast w scenariuszu nowym założenia oparto na danych z portalu Ikar Pro dotyczących PL dla KRYZ oraz na opiniach ekspertów klinicznych z analizy weryfikacyjnej dla produktu Xalkori (AWA nr OT.4351.19.2017). Według [redacted] udziały docetakselu w scenariuszu nowym to 10-20% a pemetrekselem: 5%.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Udziały docetakselu i pemetrekselem w ramach CTH w analizie ekonomicznej i klinicznej przyjęto na podstawie danych z badania ALUR, natomiast w BIA arbitralnie uznano takie samo rozpowszechnienie dla obu leków.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów (unikalne nr PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C34 (rozpoznanie główne lub współistniejące) leczonych w latach 2008-2017 wskazują, że w Polsce jest obecnie ok 64 tys. osób z tym rozpoznaniem, a populacja rocznie zwiększa się o ok. 1,5%. Powyższych danych nie można bezpośrednio odnieść do liczby nowych zachorowań według KRN, na które powołuje się wnioskodawca. Według danych NFZ liczba pacjentów stosujących kryzotyln b w ramach PL „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w 2017 r. wynosiła 60 (II i III linii leczenia). W przypadku finansowania ALC ze środków publicznych, lek ten, podobnie jak KRYZ, byłby lekiem z wyboru w III linii leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. To wskazuje, że przyjęta w analizach liczebność populacji stosującej ALC [redacted] w II i III roku refundacji wydaje się wartością wiarygodną, ponieważ odnosi się tylko do jednej linii leczenia.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku o refundację pokrywała zapotrzebowanie na lek oszacowane na podstawie modelu BIA w pierwotnej wersji analiz, ale tylko [redacted] . Natomiast przy uwzględnieniu wersji analiz z uzupełnieniami wymagań minimalnych, dostawy zadeklarowana we wniosku o refundację są niewystarczające.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Darzalex będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej opisano w rozdz. 2.13.1.1 Analizy BIA wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości poprzez testowanie wariantów skrajnych analizy i perspektywy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		wspólnej (NFZ + pacjent). Jednokierunkowa analiza wrażliwości obejmuje koszty związane z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, a także parametry w zakresie rozpowszechnienia ALC w scenariuszu nowym, udziałów terapii w ramach CTH, powierzchni ciała pacjentów, efektywności interwencji z CUA (wybór krzywych PFS), czasu trwania leczenia I linii terapii ALC i CTH i koszty leczenia przerzutów do OUN. Odnotowano jednak dość duży rozrzut danych źródłowych dla innych parametrów związanych z populacją docelową, co uzasadniałoby rozszerzenie analizy wrażliwości o te parametry.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Zdaniem Agencji, założenia dotyczące liczebności populacji docelowej wydają się właściwe, co potwierdzają opinie ankietowanych przez AOTMiT ekspertów klinicznych. Jedynie wskazany przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej [REDACTED]

[REDACTED] był wyższy niż ten sam odsetek oszacowany przez wnioskodawcę (70% vs [REDACTED]). Według drugiego ankietowanego eksperta, [REDACTED], odsetek ten wynosił 45-50%.

Wnioskodawca określił równe udziały komparatorów (po 50%) w ramach leczenia CTH pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Zdaniem ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych stosunek rozpowszechnienia, zarówno w scenariuszu istniejącym jak i nowym, docetakselu do pemetreksedu wynosi 2:1. Ponadto, dane z badanie ALUR również wskazują na wyraźną przewagę docetakselu nad pemetreksedem w zakresie udziałów w terapii. Biorąc pod uwagę, że pemetreksed jest droższy od docetakselu (5,53 PLN / 1 mg vs 3,72 PLN / 1 mg) takie założenie należy uznać za konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości przetestowano dwa skrajne warianty, w których udziały DOC i PMX wynoszą 100%. Parametr ten ma niewielki wpływ wyniki BIA. Agencja uzyskała dwie rozbieżne opinie eksperckie w zakresie wartości udziału CTH (pemetreksed i docetaksel) w scenariuszu istniejącym. Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej wskazał na 30% udział w leczeniu łącznie dla pemetreksedu i docetakselu, obok leczenia objawowego (70%), natomiast [REDACTED] oszacował rozpowszechnienie CTH na 92-95%, obok innych cytostatyków stosowanych off-label i cerytynibu. W niniejszej analizie nie uwzględniono leczenia objawowego jako komparatora dla wnioskowanej technologii, ponieważ pemetreksed i docetaksel stanowią interwencje refundowane i rekomendowane przez wytyczne kliniczne we wnioskowanym wskazaniu. Jeśli w praktyce klinicznej leczenie objawowe ma istotny udział w przedmiotowej terapii, jak wskazuje Konsultant Krajowy, to inkrementalne wydatki płatnika na refundację wnioskowanej technologii mogą być niedoszacowane. Agencja nie dysponuje danymi, które umożliwiłyby wiarygodną weryfikację tego założenia.

Dane kosztowe uwzględnione w modelu BIA zostały zaktualizowane w ramach obliczeń własnych Agencji (Rozdział 6.3.3 niniejszej AWA)

Ograniczenia wg BIA wnioskodawcy

„Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej, w związku z wykorzystaniem danych zaczerpniętych z tej analizy oraz przyjęciem wspólnej metodyki w zakresie analizy kosztów rozważanych schematów leczenia, są również ograniczeniami tej analizy.

Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je w oparciu o opinie eksperta oraz dane zagraniczne (ze względu na brak danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym wyznaczono w oparciu dane prezentowane w analizie weryfikacyjnej dla produktu Xalkori, które pochodziły z opinii ekspertów oraz dotyczyły pacjentów wcześniej nieleczonych z ALK-dodatnim NDRP, co obniża pewność przeprowadzonego oszacowania. Jednak biorąc po uwagę krótki horyzont czasowy w jakim finansowany jest produkt Xalkori jest to najlepsze źródło danych.

Rozpowszechnienie PMX w ramach CTH w III linii leczenia oszacowano w oparciu o dane dotyczące PMX stosowanego w połączeniu z pochodnymi platyny w I linii leczenia, co obniża pewność przeprowadzonego oszacowania. Jednak należy wziąć pod uwagę, że aktualnie w Polsce w populacji docelowej (po nieskuteczności chemioterapii złożonej i kryzotynibu) refundowana jest jedynie monochemioterapia standardowa, która tym samym stanowi aktualną praktykę kliniczną. Najczęściej zalecanymi lekami do stosowania w ramach monochemioterapii są docetaksel i pemetreksed.

W analizie przyjęto, że rok ma 52 tygodnie co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane liczebnością pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, którzy kwalifikują się do terapii KRYZ. W analizie podstawowej przyjęto, że liczba ta wynosić będzie 100, a w wariantcie minimalnym – 60. W wariantcie maksymalnym założono, że odsetek pacjentów po niepowodzeniu KRYZ, którzy kwalifikują się do dalszego leczenia, wynosi 100%.

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariantcie minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 60. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne

Populacja	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	Wariant minimalny			Wariant maksymalny		
	36	36	36	100	100	100

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym warianty skrajne analizy.

Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ ()			Perspektywa wspólna ()		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant minimalny						
ALC						
Koszty sumaryczne						
Wariant maksymalny						
ALC						
Koszty sumaryczne						

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ następujących parametrów na wyniki BIA:

- liczebność populacji docelowej,
- rozpowszechnienie terapii ALC w scenariuszu nowym,
- udziały terapii w ramach CTH,
- powierzchnia ciała pacjentów,
- efektywność terapii z CUA,
- czas trwania leczenia I linii terapii ALC i CTH,
- koszty leczenia przerzutów do OUN.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości nie przekraczają wyniku uzyskanego dla wariantu maksymalnego, z wyjątkiem wyniku dla wariantu rozpowszechnienie ALC (100%) w scenariuszu nowym tylko w pierwszym roku refundacji. Spośród ocenianych wariantów, 100% rozpowszechnienie wnioskowanej technologii miało największy wpływ na wyniki BIA przyczyniający się do [REDACTED].

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z faktem, iż wnioskodawca nie wyraził chęci aktualizacji danych kosztowych uwzględnionych w ramach analiz, pomimo prośby Agencji, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując następujące założenia:

- cena docetakselu i pemetreksedu na podstawie aktualnego komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 (zmiana ceny za 1 mg DOC z 0,77 PLN na 0,75 PLN; zamiana ceny PMX za 1 mg z 2,97 PLN na 1,01 PLN);
- koszty podania leków, na podstawie danych NFZ odnośnie kosztów związanych z podaniem leków uwzględniając ceny i odsetki podania leków w ramach ambulatorium oraz hospitalizacji (zmiana kosztu podania CTH z 378,56 PLN na 231,86 PLN – 65% podań w ramach ambulatorium i 35% podań w ramach hospitalizacji);

Przy uwzględnieniu powyższych wartości wyniki inkrementalne BIA z perspektywy płatnika [REDACTED].

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) stosowanego u dorosłych pacjentów w monoterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP, ang. non small cell lung cancer) o podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK+) po niepowodzeniu leczenia systemowego obejmującego chemioterapię standardową oraz monoterapię kryzotynibem (KRYZ)

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W scenariuszu istniejącym założono, że w przypadku braku refundacji daratumumabu chorzy będą otrzymywać chemioterapię jednolekową (pemetreksed lub docetaksel). W scenariuszu nowym, 40% pacjentów w I roku oraz 80% w II i III roku refundacji będzie otrzymywało wnioskowaną technologię.

Populację docelową oszacowano na podstawie danych KRN oraz dostępnych danych literaturowych. Dane na temat zachorowalności na raka płuc i oskrzela (kod ICD-10: C34) w Polsce zaczerpnięto z KRN (dane dla okresu 1999-2015). Na podstawie dostępnych publikacji oszacowano takie parametry jak: [REDACTED]

[REDACTED] Wnioskodawca nie zawęzał populacji docelowej względem pozostałych kryteriów włączenia do wnioskowanego PL, co jest podejściem konserwatywnym. Założono również, że roczny wzrost liczby pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii, którzy kwalifikują się do terapii KRYZ będzie

stały w całym horyzoncie czasowym analizy. Konserwatywnie przyjęto, że

Wydatki oszacowano na podstawie wyników analizy ekonomicznej (patrz Rozdz. 5 niniejszej AWA): prawdopodobieństwa pozostawania przez pacjenta w stanach: brak progresji, progresja oraz zgon (z uwzględnieniem korekty połowy cyklu). W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, leczenia po progresji choroby (koszt monitorowania stanu zdrowia oraz leków przeciwbólowych), a także koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wnioskodawca przeprowadził analizę

Przeciętny czas leczenia oszacowano na podstawie wyników i założeń analizy ekonomicznej (dane badania CASTOR). W analizie wpływu na budżet wykorzystano niezdyskontowane wartości modelu AE. Przyjęto założenie, że pacjenci liniowo wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy. W BIA uwzględniono wyłącznie koszty nabycia i podania substancji czynnych, dalszego leczenia (w tym BSC), monitorowania leczenia, diagnostyki w programie lekowym, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz opieki końca życia; nie uwzględniono kosztów pośrednich.

Dane wejściowe do modelu przedstawiono w rozdziale 6.1.2

Ograniczenia analizy opisano w Rozdziale 6.3.1

Wyniki BIA

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ następujących parametrów na wyniki BIA: liczebność populacji docelowej, rozpowszechnienie terapii ALC w scenariuszu nowym, udziały terapii w ramach CTH, powierzchnia ciała pacjentów, efektywność terapii z CUA, czas trwania leczenia I linii terapii ALC i CTH, koszty leczenia przerzutów do OUN.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Proponowanym rozwiązaniem analizy racjonalizacyjnej jest obniżenie limitu finansowania w grupie limitowej 1102.0 *Omalizumabum*. Prognozowane oszczędności będą wynikały z wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego Xolair (omalizumab).

Zgodnie z ustawą refundacyjną urzędowa cena zbytu za DDD pierwszego odpowiednika nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu za DDD jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dodatkowo, wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika skutkuje wyznaczeniem podstawy limitu przez ten lek, a tym samym prowadzi do obniżenia limitu finansowania dla wszystkich preparatów w danej grupie limitowej. W związku z tym, że leki w programach lekowych oraz chemioterapii są w całości refundowane przez płatnika publicznego, wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje spadek limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o co najmniej 25% (w analizie założono, że obniżka ta będzie wynosić dokładnie 25%).

W celu oszacowania oszczędności NFZ wynikających z wprowadzenia pierwszych odpowiedników do refundacji w ramach wskazanej grupy limitowej przeprowadzono prognozę sprzedaży opakowań produktów refundowanych na okres styczeń 2019–grudzień 2021. Przeprowadzone prognozy oparto o dane sprzedażowe NFZ uzyskane z serwisu IKAR pro. Wyniki analizy uzyskano uwzględniając cenę jednostkową leków niższą o 25% oraz liczbę zrefundowanych opakowań leków. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy racjonalizacyjnej.

Tabela 62. Oszczędności wynikające z wprowadzenia pierwszych odpowiedników dla leku Xolair (omalizumab) [PLN]

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Oszczędności po wprowadzeniu pierwszych odpowiedników		
			2019	2020	2021
Xolair	75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	148 193	148 193	148 193
Xolair	150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml	6 046 977	6 176 581	6 287 645
Łącznie oszczędności			6 195 170	6 324 775	6 435 838

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego [redacted] związane z finansowaniem alektynibu wyniosą w perspektywie analizy około [redacted]. Mogą one zostać pokryte ze wskazanych powyżej źródeł oszczędności, oszacowane oszczędności dla NFZ wynoszą około 18,87 mln PLN.

Należy zauważyć, że ceny leku Xolair (omalizumab) zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r., nieznacznie odbiegają od cen uwzględnionych przez autorów AR (uwzględniono ceny wyższe o mniej niż 0,1%). Uwzględnione ceny nie odbiegają również znacząco od cen oszacowanych na podstawie danych DGL odnośnie refundacji produktu leczniczego Xolair (omalizumab) – uwzględniono ceny wyższe o ok. 0,1%. Dane sprzedażowe z komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 mogą sugerować przeszacowanie oszczędności w ramach AR. Pomimo powyższych ograniczeń należy spodziewać się, że wprowadzenie proponowanego rozwiązania przyniesie oszczędności wyższe niż wydatki związane z wprowadzeniem leku Alecensa (alektynib) do [redacted].

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci nie zgłosili uwag do projektu programu lekowego.

Uwagi Agencji

Zgodnie z zapisami PL w kryteriach kwalifikacji w pkt. 1.3.: „*zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) i progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia i kryzotynibu w drugiej linii leczenia lub nietolerancja kryzotynibu) u chorych na nie drobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;*” Zdaniem Agencji powyższa treść wnioskowanego PL powinna jednoznacznie określać stadium IIIb, co skróciłoby zapis oraz pozwoliło na uniknięcie sytuacji, w której to zakwalifikowano by pacjentów w stadium IIIa. Obawy Agencji są tym bardziej uzasadnione w świetle rekomendacji klinicznych PTOK 2013 „*chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętniej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać RTH lub RCTH według zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB*”. Należy podkreślić, iż ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, [REDAKTOWANE], jednoznacznie wskazał, że pacjenci w stopniu zaawansowania IIIA (i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji) nie będą mogli być leczeni we wnioskowanym programie lekowym. Natomiast prof. Maciej Krzakowski stwierdził, że „w badaniu ALEX (badanie rejestracyjne alektynibu we wnioskowanym wskazaniu – dop. analityka) nie uczestniczyli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA, a więc rozważanie zastosowania alektynibu w wymienionej grupie nie jest uzasadnione.” Niemniej jednak, Agencja proponuje doprecyzować powyższe zapisy wnioskowanego PL w taki sposób, aby jednoznacznie wskazywały na leczenie NDRP w stopniu IIIB i IV z jednoczesnym odniesieniem do stopni zaawansowania raka płuc wg. UICC 2009.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Alecensa u pacjentów z NDRP ALK+ po wcześniejszej terapii przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.08.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Alecensa” oraz „Alectinib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje (PBS 2017 i CADTH 2018) i 1 negatywną (SMC 2017) u dorosłych pacjentów z NDRP ALK+ leczonych wcześniej kryzotynibem.

Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu leczniczego Alecensa

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść
PBAC 2017 (Australia)	Pacjenci z miejscowym zaawansowanym lub przerzutowym z NDRP ALK+.	Eksperti zaznaczyli, iż zidentyfikowano potrzebę kliniczną w zakresie dodatkowych terapii o różnych profilach bezpieczeństwa niż obecnie dostępne w populacji pacjentów NDRP ALK+. Finansowanie leku Alecensa jest rekomendowane biorąc pod uwagę analizę minimalizacji kosztów w porównaniu do certynibu.
CADTH 2018 (Kanada)	Leczenie w monoterapii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z NDRP ALK+, którzy doznali progresji choroby podczas terapii kryzotyn b em lub nie tolerują go.	Decyzja została wydana warunkowo, jeśli opłacalność zostanie poprawiona do akceptowalnego poziomu. Stwierdzono korzyść kliniczną alektynibu ze względu na poprawę PFS i nie wywołuje odczuwalnych szkód w zakresie jakości życia w porównaniu do chemioterapii.
SMC 2017 (Szkocja)	Dorośli pacjenci z NDRP ALK+ leczeni wcześniej kryzotynibem.	Agencja nie rekomenduje finansowania leku Alecensa ze względu na brak złożenia wniosku o ocenę leku.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 64. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	-	-	
Belgia	TAK	Leczenie pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, <u>wcześnieji leczonych kryzotyribem</u>	■
Bułgaria	-	-	
Chorwacja	-	-	
Cypr	-	-	
Czechy	-	-	
Dania	TAK	Leczenie pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, <u>wcześnieji leczonych kryzotyribem</u> oraz leczenie pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wcześnieji nieleczonych	■
Estonia	-	-	
Finlandia	-	-	
Francja	-	-	
Grecja	-	-	
Hiszpania	-	-	
Holandia	TAK	Leczenie pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, <u>wcześnieji leczonych kryzotyribem</u> oraz leczenie pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wcześnieji nieleczonych	■
Irlandia	TAK	Leczenie pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, <u>wcześnieji leczonych kryzotyribem</u>	■
Islandia	-	-	
Liechtenstein	-	-	
Litwa	-	-	
Luksemburg	TAK	Leczenie pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, <u>wcześnieji leczonych kryzotyribem</u>	■
Łotwa	-	-	
Malta	-	-	
Niemcy	TAK	Leczenie pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, <u>wcześnieji leczonych kryzotyribem</u>	■
Norwegia	-	-	
Portugalia	-	-	
Rumunia	-	-	
Słowacja	-	-	
Słowenia	-	-	
Szwajcaria	TAK	Leczenie pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, <u>wcześnieji leczonych kryzotyribem</u>	■
Szwecja	TAK	Leczenie pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, <u>wcześnieji leczonych kryzotyribem</u>	■
Węgry	-	-	
Wielka Brytania	-	-	
Włochy	-	-	

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Alecensa jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), natomiast w 23 państwach nie jest refundowany, z czego w 18 państwach nie jest w ogóle dostępny w obrocie. W żadnym z państw nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. We wszystkich 8 krajach Alecensa jest refundowana u pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem, natomiast w dwóch z nich dodatkowo lek jest refundowany u pacjentów wcześniej nieleczonych. Alecensa nie jest aktualnie refundowana w żadnym z państw o PKB zbliżonym do Polski.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.07.2018 r., znak PLR.4600.247.2018.16.PB (data wpływu do AOTMiT 25.07.2018) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224, kaps., EAN: 5902768001143, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – III linia.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.08.2018 r., znak OT.4331.29.2018.PW_PK.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.09.2018 r. pismem z dnia 05.09.2018 r.

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych). Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielkokomórkowy. Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość). Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP), ok. 80-85% i drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – 15%.

Zidentyfikowany po raz pierwszy w NDRP w 2007 roku onkogen fuzji jądrowej EML4-anaplastycznej kinazy chłoniaka (ALK) jest jednym z białek aktywujących szlaki sygnalizacji komórkowej w komórkach zmienionych nowotworowo. W wyniku inwersji bądź translokacji chromosomowej na chromosomie 2. dochodzi do utworzenia wspomnianego genu fuzyjnego EML4-ALK. Rearanżację ALK stwierdza się w 2–5% przypadków NDRP, a w typie gruczołowym z częstością 4–6%, niezależnie od rasy. Pomimo relatywnie niskiej częstotliwości występowania połączenia EML4-ALK wydaje się istotne wykonywanie badań w kierunku wykrycia rearanżacji ALK, ponieważ jej obecność w komórkach raka płuca jest związana z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie — inhibitorami ALK.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Większość wytycznych, a zwłaszcza rekomendacje PTOK2013 zaznacza, iż wybór leczenia powinien być zależny od cech molekularnych nowotworu. U pacjentów z zaburzeniami w genach EGFR i ALK postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie, a u pozostałych chemioterapia. Cztery wytyczne (NCCN2018, ESMO2016, ASCO2017, PTOK2013) wyszczególniają w terapii alektynib, najczęściej po niepowodzeniu terapii kryzotynibem. Wytyczne stawiają na równi alektynib z cerytynibem i wybór między nimi zależy od lekarza prowadzącego. Rekomendacje PTOK2013 jedynie przedstawiły istnienie alektynibu bez konkretnych zaleceń w stosunku do niego, jednak w czasie opublikowania tych wytycznych badania nad lekiem były w toku. Wytyczne ESMO2016 jedynie zalecają stosowanie alektynibu w III linii, reszta wytycznych zaleca terapię w II linii. Wytyczne, które nie przedstawiły w terapii alektynibu ze względu na datę ich publikacji wymagają zaktualizowania względem nowych terapii w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK+.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla ocenianej technologii wybrano stosowanie docetakselu lub pemetreksedu w monoterapii. Wybór komparatora należy uznać za poprawny.

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie w AOTMiT trwa ocena leku Zykadia (cerytynib), który pomimo, że nie jest aktualnie refundowany, to zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem stanowi komparator dla ocenianej technologii. Wnioskodawca w ramach uzupełnień analiz przedstawił porównanie pośrednie efektywności klinicznej alektynibu z cerytynibem stosowanych w ramach III linii leczenia NDRP.

Skuteczność ALC vs CTH

Zastosowanie alektynibu w porównaniu do chemioterapii wpłynęło na istotnie statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (zarówno w ocenie badacza i niezależnej komisji). Mediana PFS u pacjentów leczonych alektynibem oceniona przez badacza była prawie 7-krotnie dłuższa niż u pacjentów leczonych chemioterapią (9,6 mies. [6,9; 12,2] vs 1,4 mies. [1,3; 1,6]; HR=0,15 [0,08; 0,29], p<0,001). W ocenie niezależnej komisji także uzyskano statystycznie istotną różnicę (7,1 mies. [6,3; 10,8] vs 1,6 mies. [1,3; 4,1]; HR=0,32 [0,17; 0,59], p<0,001).

Odnotowano znacznie mniej przypadków progresji w OUN ogółem w 3., 6., oraz 9. miesiącu od randomizacji u pacjentów stosujących alektynib w porównaniu z grupą pacjentów poddanych chemioterapii (odpowiednio: 7% [3;18] vs 44% [29; 67], 11% [5;24] vs 48% [33; 70] oraz 21% [11;39] vs 48 [33; 70]).

Na podstawie analizy podgrup można wnioskować, że wiek, płeć, obecność przerzutów w OUN czy przebyta wcześniej terapia nie wpływa na zmianę wyniku względem wyniku dla populacji ogólnej – alektynib istotnie statystycznie wydłuża PFS w porównaniu z chemioterapią. Jedynie w przypadku rasy azjatyckiej oraz pacjentów z oceną 2 w skali ECOG odnotowano utratę znamienności statystycznej dla HR PFS. W żadnej kategorii nie zauważono interakcji pomiędzy podgrupami.

Dane dotyczące OS są niedojrzałe – 22% zdarzeń w grupie ALC i 20% w grupie CTH. Należy zaznaczyć, że 70,6% pacjentów przeszło w wyniku progresji z grupy CTH do stosowania ALC, co zaburza wnioskowanie odnośnie OS. W żadnej z grup z badania ALUR nie osiągnięto mediany OS, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,89 [0,35; 2,24]).

Jakość życia pacjentów badano przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-LC13 oraz EORTC QLQ-C30.

Mediana czasu do pogorszenia złożonego komponentu obejmującego ocenę dolegliwości związanych z kaszlem, dusznościami i bólem w klatce piersiowej była zbliżona w grupach ALC i CTH (1,4 mies. [0,9; 2,9] vs 1,6 mies. [0,9;NE]). Natomiast mediany czasu do pogorszenia oceny zmęczenia oraz bólu w ręce/ramieniu były dłuższe dla pacjentów leczonych ALC w porównaniu z leczonymi CTH (odpowiednio: 2,7 mies. [1,4; 9,7] vs 1,4 mies. [0,8; NE] oraz 8,1 mies. [bd] vs 1,9 mies. [bd]).

Na podstawie oceny wyników kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 odnotowano IS przewagę ALC vs CTH w obszarach funkcjonowania poznawczego i łysienia (estymowana różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej wyniosła odpowiednio 10 [2,2; 17,7] i -20,8 [-33,6; -8,0]). Natomiast przewagę CTH nad ALC odnotowano w przypadku zaparc (estymowana różnica w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej wyniosła 17,1 [3,3; 30,9]). Pod względem parametrów względnych (RR) nie odnotowano IS różnic w żadnej komponentce kwestionariuszy.

Dodatkowo autorzy AKL wnioskodawcy, na podstawie danych odczytanych z wykresów oszacowali IS przewagę ALC nad CTH dla neuropatii obwodowej, biegunki, funkcjonowania fizycznego i koordynacji ruchowej pod względem parametru NNT (brak takich różnic dla RR).

W ocenie badacza w grupie alektynibu odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa) był ponad 10-krotnie wyższy niż w grupie chemioterapii (38% vs 3%, RR=13,12 [1,86; 92,68]). W żadnej grupie nie uzyskano całkowitych odpowiedzi, zatem odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią odpowiada odsetkowi pacjentów z odpowiedzią częściową. Odnotowano także istotnie statystycznie mniej przypadków progresji choroby (RR=0,10 [0,04; 0,26]) i większy odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR) (RR=2,82 [1,65; 4,82]).

Również w ocenie niezależnej komisji w grupie alektynibu odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita i częściowa) był wyższy niż w grupie chemioterapii, przewaga nie była jednak już tak duża (36% vs 11%, RR=3,16 [1,20; 8,35]). Odnotowano także istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów stosujących alektynib w ocenie badacza była ponad 3-krotnie dłuższa w porównaniu z chemioterapią (9,3 mies. [6,9; NE] vs 2,7 mies. [NE;NE]), nie przeprowadzono jednak obliczeń statystycznych dla tego punktu końcowego.

Bezpieczeństwo ALC vs CTH

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń prowadzących do zgonu, zaprzestania lub przerwania terapii oraz do redukcji dawki leku.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących alektynib było istotnie statystycznie niższe w zakresie zmęczenia (RR=0,22 [0,07;0,65]), nudności (RR=0,08 [0,01; 0,65]), łysienia (RR=0,04 [0,002;0,65] –

na podstawie odczytu z wykresu) oraz neutropenii stopnia 3-5 (RR=0,05 [0,003; 0,99]) w porównaniu do grupy pacjentów stosujących chemioterapię.

Analiza dodatkowa – porównanie pośrednie alektynibu z cerytynibem (ALC vs CER)

W porównaniu pośrednim wykazano, że ALC w porównaniu z CER przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza (HR=0,38 [0,18; 0,77], natomiast na podstawie oceny niezależnej komisji różnica nie wykazała istotności statystycznej (HR=0,65 [0,33; 1,31]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) (HR=0,89 [0,32; 2,44]).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie odpowiedzi na leczenie czy wskaźnika kontroli choroby. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, SAE uznanych za związane z leczeniem, jak również AE prowadzących do zgonu czy też zaprzestania terapii. Pomimo braku IS można zaobserwować, że AE oraz SAE ogółem częściej występowały w grupie CER niż wśród leczonych ALC. W badaniu ALUR (ALC vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–5. stopnia. W badaniu ASCEND (CER vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–4. stopnia, a także w podziale na stopień 1–2., 3. oraz 4. Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia zmęczenia, zaburzeń układu pokarmowego, biegunki, wymiotów oraz nudności (niezależnie od stopnia) w grupie ALC w porównaniu z grupą CER.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego stosowanie wnioskowanej interwencji (ALC) w miejsce komparatora (CTH) w ramach III linii leczenia NDRP

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Analicycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując następujące założenia:

- cena docetakselu i pemetreksedu na podstawie aktualnego komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 (zmiana ceny za 1 mg DOC z 0,77 PLN na 0,75 PLN; zamiana ceny PMX za 1 mg z 2,97 PLN na 1,01 PLN);
- koszty podania leków, na podstawie danych NFZ odnośnie kosztów związanych z podaniem leków uwzględniając ceny i odsetki podania leków w ramach ambulatorium oraz hospitalizacji (zmiana kosztu podania CTH z 375,56 PLN na 231,86 PLN – 65% podań w ramach ambulatorium i 35% podań w ramach hospitalizacji).

Przyjmując powyższe założenia, przy braku zmian pozostałych parametrów modelu oszacowano, że współczynnik ICUR z perspektywy NFZ,

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDAKTOWANE]

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując następujące założenia:

- cena docetakselu i pemetreksedu na podstawie aktualnego komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 (zmiana ceny za 1 mg DOC z 0,77 PLN na 0,75 PLN; zamiana ceny PMX za 1 mg z 2,97 PLN na 1,01 PLN);
- koszty podania leków, na podstawie danych NFZ odnośnie kosztów związanych z podaniem leków uwzględniając ceny i odsetki podania leków w ramach ambulatorium oraz hospitalizacji (zmiana kosztu podania CTH z 375,56 PLN na 231,86 PLN – 65% podań w ramach ambulatorium i 35% podań w ramach hospitalizacji).

Przy uwzględnieniu powyższych wartości wyniki inkrementalne BIA z perspektywy płatnika [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje (PBS 2017 i CADTH 2018) i 1 negatywną (SMC 2017) u dorosłych pacjentów z NDRP ALK+ leczonych wcześniej kryzotynibem.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Bez uwag.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach są nieaktualne (§ 2. Rozporządzenia). W ramach analizy klinicznej nie uwzględniono następujących publikacji, które zostały opublikowane przed dniem złożenia wniosku refundacyjnego, m. in.:</p> <p>Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, Wang X, Liu J.; Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Oncotarget</i>. 2017 Dec 16;9(10):9480-9488. doi: 10.18632/oncotarget.23840. eCollection 2018 Feb 6.</p> <p>Gadgeel S., Shaw A.T., Barlesi F., Crino L., Yang J.C.-H., Dingemans A.-M.C., Kim D.-W., De Marinis F., Schulz M., Liu S., Gupta R., Kotb A., Ou S.-H.I.; Cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression in two phase II studies of alectinib in ALK-positive NSCLC. <i>British Journal of Cancer</i>. 118 (1) (pp 38-42), 2018. Date of Publication: 01 Jan 2018.</p> <p>Yang J.C.-H., Ou S.-H.I., De Petris L., Gadgeel S., Gandhi L., Kim D.-W., Barlesi F., Govindan R., Dingemans A.-M.C., Crino L., Lena H., Popat S., Ahn J.S., Dansin E., Golding S., Bordogna W., Balas B., Morcos P.N., Zeaiter A., Shaw A.T.; Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectin b in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i>. 12 (10) (pp 1552-1560), 2017. Date of Publication: October 2017.</p> <p>DiBonaventura MD, Wong W, Shah-Manek B, Schulz M.; Real-world usage and clinical outcomes of alectinib among post-crizotinib progression anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer patients in the USA. <i>Onco Targets Ther</i>. 2017 Dec 22;11:75-82. eCollection 2018.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawi wyjaśnienie, zgodnie z którym wymienione publikacje nie spełniały predefiniowanych kryteriów PICOS.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Analizy odnoszą się do dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o podtypie gruczolowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), tym samym nie uwzględniają raka wielkokomórkowego, który jest uwzględniony w kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, zgodnie z którym rozbieżność wynika ze zmian w zapisach proponowanego programu lekowego na wniosek Ministra Zdrowia. Zwrócono również uwagę, że kryteria włączenia do badania ALUR obejmowały różne podtypy NDRP. Warto jednak zwrócić uwagę, że pacjenci włączeni ostatecznie do badania ALUR mieli w 100% typ histologiczny gruczolakoraka, zatem w badaniu nie uczestniczyli pacjenci z innymi podtypami NDRP, zatem dane kliniczne odnoszą się do populacji węższej niż wnioskowana.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2). Nie uwzględniono m. in. następujących badań:</p> <p>Gadgeel S., Shaw A.T., Barlesi F., Crino L., Yang J.C.-H., Dingemans A.-M.C., Kim D.-W., De Marinis F., Schulz M., Liu S., Gupta R., Kotb A., Ou S.-H.I.; Cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression in two phase II studies of alectinib in ALK-positive NSCLC. <i>British Journal of Cancer</i>. 118 (1) (pp 38-42), 2018. Date of Publication: 01 Jan 2018.</p> <p>Yang J.C.-H., Ou S.-H.I., De Petris L., Gadgeel S., Gandhi L., Kim D.-W., Barlesi F., Govindan R., Dingemans A.-M.C., Crino L., Lena H., Popat S., Ahn J.S., Dansin E., Golding S., Bordogna W., Balas B., Morcos P.N., Zeaiter A., Shaw A.T.; Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectin b in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawi wyjaśnienie, zgodnie z którym wymienione publikacje nie spełniały predefiniowanych kryteriów PICOS.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Journal of Thoracic Oncology. 12 (10) (pp 1552-1560), 2017. Date of Publication: October 2017.</p> <p>DiBonaventura MD, Wong W, Shah-Manek B, Schulz M.;Real-world usage and clinical outcomes of alectinib among post-crizotinib progression anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer patients in the USA. Onco Targets Ther. 2017 Dec 22;11:75-82. eCollection 2018.</p>		
<p>W ramach analizy ekonomicznej nie odniesiono się do okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (§ 5 ust. 6 pkt 1, § 5. ust. 6 pkt 2, § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). W świetle zapisów uzgodnionego programu lekowego, który odnosi się do populacji szerszej niż populacja uwzględniona w analizach (analizy odnoszą się do dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o podtypie gruczolowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), tym samym nie uwzględniają raka wielkokomórkowego, który jest uwzględniony w kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego), zasadne jest odniesienie się do powyższych punktów Rozporządzenia.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, zgodnie z którym kryteria włączenia do badania ALUR obejmowały różne podtypy NDRP, zatem AKL zawiera RCT wykazujące przewagę technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną.</p> <p>Warto jednak zwrócić uwagę, że pacjenci włączeni ostatecznie do badania ALUR mieli w 100% typ histologiczny gruczolakoraka, zatem w badaniu nie uczestniczyli pacjenci z innymi podtypami NDRP, zatem dane kliniczne odnoszą się do populacji węższej niż wnioskowana.</p> <p>Agencja przychyliła się jednak do opinii wnioskodawcy i uznaje, że w rozpatrywanym przypadku okoliczność, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą.</p>
<p>Analiza podstawowa zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia). Model elektroniczny nie uwzględnia zmiany wartości stóp dyskontowych (modyfikacja w arkuszach „PL_Parameters” oraz „Model Inputs”), nie daje również możliwości zmiany długości horyzontu czasowego (modyfikacja w arkuszach „PL_Parameters” oraz „Model Inputs”). W arkuszu „Life tables” znajduje się szereg błędnych formuł łączących wysokość progu opłacalności z m. in. tygodniowym odsetkiem zgonów w populacji ogólnej. Natrafiono również na istotny błąd poważnie podważający wiarygodność modelu, polegający na zmianie wymodelowanych kosztów i efektów zdrowotnych w zależności od wartości progu opłacalności (modyfikacja parametru „wtp_defalut”, arkusz „PL_Parameters”, komórka E10).</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienie pozwalające na poprawne prace dostarczonego arkusza kalkulacyjnego.</p>
<p>BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). Analizy odnoszą się do pacjentów z NDRP z gruczolakiem lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub NOS w stadium IIIB i IV, tym samym nie uwzględniają raka wielkokomórkowego oraz pacjentów w stadium zaawansowania IIIA, które stanowią kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Ponadto, Agencja zwraca uwagę na błędy w ekstrakcji danych dot. odsetka pacjentów z gruczolakorakiem lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub NOS z publikacji m.in. Durda 2017, Krawczyck 2015, Powrózek 2014.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych.
- Wydatki budżetu nie zostały oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywiście dokonywanym opłatom płatnika publicznego/ pacjenta, np. nie odniesiono się do leczenia objawowego we wnioskowanym wskazaniu (uwaga na podstawie opinii KK w dziedzinie onkologii klinicznej). Należy jednak podkreślić, że wybór komparatora w niniejszej analizie jest prawidłowy, zgodny z wytycznymi AOTMiT. Ponadto, niektóre dane źródłowe pochodziły z zagranicznych publikacji, a więc nie odnosiły się do polskiej praktyki klinicznej. Parametry wykorzystane do oszacowania populacji docelowej powinny być zestawione z opiniami polskich ekspertów klinicznych.
- Nie wszystkie wyniki uwzględnione w AE pochodzą z AKL wnioskodawcy.
- Nie zidentyfikowano innych modeli dotyczących ocenianego problemu decyzyjnego

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Castro 2017a	Castro J de, Novello S, Mazieres J, Oh I, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Marinis F de, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Chlistalla M, Smoljanovic V, i in. CNS efficacy results from the phase III ALUR study of alectinib vs chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. Poster 1346P. ESMO Congress; 2017. (poster konferencyjny)
Castro 2017b	Castro J de, Novello S, Mazieres J, Oh I, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Marinis F de, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Chlistalla M, Smoljanovic V, i in. (2017) CNS efficacy results from the phase III ALUR study of alectin b vs chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. Proffered paper. (abstrakt konferencyjny)
Costa 2018	Costa RB, Costa RLB, Talamantes SM, Kaplan JB, Bhave MA, Rademaker A, Miller C, Carneiro BA, Mahalingam D, Chae YK.; Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer. Oncotarget. 2018 Apr 24;9(31):22137-22146. eCollection 2018 Apr 24.
DiBonaventura 2018	DiBonaventura MD, Wong W, Shah-Manek B, Schulz M.; Real-world usage and clinical outcomes of alectin b among post-crizotinib progression anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer patients in the USA. Onco Targets Ther. 2017 Dec 22;11:75-82. eCollection 2018.
Fan 2018	Fan J., Xia Z., Zhang X., Chen Y., Qian R., Liu S., You D., Zhang J., Luo P.; The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: A systematic review and meta-analysis. OncoTargets and Therapy. 11 (pp 1105-1115), 2018. Date of Publication: 01 Mar 2018.
Gadgeel 2018	Gadgeel S., Shaw A.T., Barlesi F., Crino L., Yang J.C.-H., Dingemans A.-M.C., Kim D.-W., De Marinis F., Schulz M., Liu S., Gupta R., Kotb A., Ou S.-H.I.; Cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression in two phase II studies of alectinib in ALK-positive NSCLC. British Journal of Cancer. 118 (1) (pp 38-42), 2018. Date of Publication: 01 Jan 2018.
Liu 2018	Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, Wang X, Liu J.; Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Dec 16;9(10):9480-9488. doi: 10.18632/oncotarget.23840. eCollection 2018 Feb 6.
Mazieres 2017	Mazieres J, Novello S, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Wolf J, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Karagiannis T, Chlistalla M, Smoljanovic V, Oh I. Patient-reported outcomes and safety from the phase III ALUR study of alectinib vs chemotherapy in pre-treated ALK+ NSCLC. Poster P1.01-013. ESMO Congress; 2017 (abstrakt konferencyjny)
NCT02604342	NCT02604342_Alectin b Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604342?term=NCT02604342&rank=1
Novello 2017a	Novello S, Mazieres J, Oh I, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Das-Gupta A, Wolf J. 12990_PR - Primary results from the phase III ALUR study of alectin b versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017 Congress; 11 wrzesień 2017.
Novello 2017b	Novello S, Mazieres J, Oh I, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Das-Gupta A, Wolf J. Primary results from the phase III ALUR study of alectin b versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO Congress; 2017; Madryt. (prezentacja konferencyjna)
Novello 2017c	Novello S, Mazieres J, Oh I, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Das-Gupta A, Wolf J. (2017) Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). Proffered paper.
Novello 2018	Novello S., Mazieres J., Oh I.-J., de Castro J., Migliorino M.R., Helland A., Dziadziuszko R., Griesinger F., Kotb A., Zeaiter A., Cardona A., Balas B., Johannsdottir H.K., Das-Gupta A., Wolf J. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. Annals of Oncology. 29 (6) (pp 1409-1416), 2018. Date of Publication: 01 Jun 2018.
Ou 2018	Ou SI, Socinski MA, Gadgeel S, Gandhi L, West H, Chiappori AA, Cohen V, Riely GJ, Smoljanovic V, Bordogna W, Wright E, Debusk K, Zeaiter A, Shaw AT.; Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectinib in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small cell lung cancer. ESMO Open. 2018 Jul 12;3(5):e000364. eCollection 2018.
Shaw 2017	Shaw A., T. Kim T. M., Crinò L. i in., Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, Lancet Oncol Volume 18, No. 7, p 874–886, July 2017
Wolf 2016	Wolf J, Oh I-J, Mazieres J, Castro J de, Revil C, Kotb A, Johannsdottir H, Zeaiter A, Novello S. (2016) ALUR: a phase 3 study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 27(suppl 6)
Yang 2017	Yang J.C.-H., Ou S.-H.I., De Petris L., Gadgeel S., Gandhi L., Kim D.-W., Barlesi F., Govindan R., Dingemans A.-M.C., Crino L., Lena H., Popat S., Ahn J.S., Dansin E., Golding S., Bordogna W., Balas B., Morcos P.N., Zeaiter A., Shaw A.T.; Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 12 (10) (pp 1552-1560), 2017. Date of Publication: October 2017.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019421/pdf/zlj3488.pdf
ASCO 2017	http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2017.74.6065

CADTH 2018	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nsclc_2ln_fn_rec.pdf
ESMO 2016	http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendation
GE 2014	https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/viewFile/PiAP.2014.0019/26559
NCCN 2018	http://www.nccn.org/content/16/7/807.full.pdf+html
PBAC 2017	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2017-07/positive-recommendations-2017-07.pdf
PTOK 2013	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf
SIGN 2014	https://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf
SMC 2017	https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/alectinib_hydrochloride_Alecensa_Non_Sub_FINAL_April_2_017_for_website.pdf
Pozostałe publikacje	
Barni 2015	Barni S, Maiello E, Di Maio M, Ardizzoni A, Cappuzzo F, Maranzano E, Novello S, Bennati C, Ori A, Rizzoli S, Crinò L, RIGHT-3 study group. (2015) Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study. <i>Lung Cancer</i> 90(2):234–242
Bergethon 2012	Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, 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, i in. (2012) ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. <i>J. Clin. Oncol.</i> 30(8):863–870
Boland 2009	Boland JM, Erdogan S, Vasmatzis G, Yang P, Tillmans LS, Johnson MRE, Wang X, Peterson LM, Halling KC, Oliveira AM, Aubry MC, Yi ES. (2009) Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas. <i>Hum. Pathol.</i> 40(8):1152–1158
Chmielewska 2001	Chmielewska E, Jaśkiewicz P. (2001) Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. <i>51(3):233–240</i>
Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>J Thorac Oncol</i> 8(8):997–1003.
Czwojda 2000	Czwojda K. (2000) Rak niedrobnokomórkowy płuca w wieku starszym. <i>8(3)</i>
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. (2012) Incidence and patterns of ALK FISH abnormalities seen in a large unselected series of lung carcinomas. <i>Mol Cytogenet</i> 5:44
Durda 2017	Durda K, Kałkowski K, Gupta S, Szydłowski M, Baszuk P, Jaworska-Bieniek K, Sukiennicki G, Kaczmarek K, Waloszczyk P, Narod S, Lubiński J, Jakubowska A. (2017) Serum folate concentration and the incidence of lung cancer. <i>PLoS ONE</i> 12(5):e0177441.
Duruiseaux 2017	Duruiseaux M, Besse B, Cadranel J, Pérol M, Mennecier B, Bigay-Game L, Descourt R, Dansin E, Audigier-Valette C, Moreau L, Hureauux J, Veillon R, Otto J, Madroszyk-Flandin A, Cortot A, i in. (2017) Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. <i>Oncotarget</i> 8(13):21903–21917.
Dzadziszko 2015	Dzadziszko R, Zyś R. (2015) Lung cancer — the clinical benefits of treatment with ALK inhibitors in light of economic constraints in Poland. <i>Oncology in Clinical Practice</i> 11(4):191–201
EMA 2017	Europejska Agencja Leków, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, EMA/491142/2017. Zykadia, certynib, 2017, 1-3
Krawczyk 2015	Krawczyk P, Ramlau R, Chorostowska-Wynimko J, Powrózek T, Lewandowska MA, Limon J, Wasąg B, Pankowski J, Kozielski J, Kalinka-Warzocha E, Szczęśna A, Wojas-Krawczyk K, Skroński M, Dzadziszko R, Jaguś P, i in. (2015) The efficacy of EGFR gene mutation testing in various samples from non-small cell lung cancer patients: a multicenter retrospective study. <i>J. Cancer Res. Clin. Oncol.</i> 141(1):61–68.
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, i in. (2009) EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. <i>Am. J. Pathol.</i> 174(2):661–670
Opoka 2013	Opoka L, Szolkowska M, Podgajny Z, Kunowska J, Barańska I, Błasińska-Przerwa K, Jakubowska L, Rudziński P, Bestry I, Roszkowski-Śliż K. (2013) Assessment of recurrence of non-small cell lung cancer after therapy using CT and Integrated PET/CT. <i>Pneumonol Alergol Pol</i> 81(3):214–220
Opozda 2000	Opozda K, Słowik-Gabryleska A. (2000) Niepożądane objawy żółdkowo-jelitowe chemioterapii cytoredukcyjnej u chorych na raka płuca. <i>4(3):114–118</i>
Ou 2014	Ou S-HI, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim D-W, Otterson GA, Crinò L, Selaru P, Cohen DP, Clark JW, Riely GJ. (2014) Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. <i>Ann. Oncol.</i> 25(2):415–422.

Powrózek 2014	Powrózek T, Krawczyk P, Jarosz B, Mlak R, Wojas-Krawczyk K, Sawicki M, Stencel D, Trojanowski T, Milanowski J. (2014) The Application of Real-Time PCR Technique to Detect Rare Cell Clones with Primary T790M Substitution of EGFR Gene in Metastases of Non-small Cell Lung Cancer to Central Nervous System in Chemotherapy Naive Patients. <i>Pathol Oncol Res</i> 20(4):945–951
Radwan-Rohrenscheff 2012	Radwan-Röhrenscheff P, Burakowska B. (2012) Porównanie wartości diagnostycznej bronchoskopii wirtualnej i bronchofiberoskopii w diagnostyce centralnego guza płuca. <i>80(2):127–139</i>
Radzikowska 2000	Radz kowska E, Głaz P. Rak płuca - różnice w zachorowaniach związane z płcią. <i>68(9–10):417–424</i>
Ramlau 2015	Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, Dziadziuszko R, Olszewski W, Popper H, Bajcic P, Dusák L, Zbozinkova Z, Pirker R, INSIGHT study team. (2015) Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe: The INSIGHT Study. <i>J Thorac Oncol</i> 10(9):1370–1374.
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. (2009) Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. <i>Clin. Cancer Res.</i> 15(16):5216–5223.
Salido 2011	Salido M, P Juan 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, i in. (2011) Increased ALK gene copy number and amplification are frequent in non-small cell lung cancer. <i>J Thorac Oncol</i> 6(1):21–27.
Sanders 2011	Sanders HR, Li H-R, Bruey J-M, Scheerle JA, Meloni-Ehrig AM, Kelly JC, Novick C, Albitar M. (2011) Exon scanning by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for detection of known and novel EML4-ALK fusion variants in non-small cell lung cancer. <i>Cancer Genet</i> 204(1):45–52
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. <i>Ann. Oncol.</i> 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, i in. (2009) Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. <i>J. Clin. Oncol.</i> 27(26):4247–4253
Słowik 2000	Słowik-Gabryleska A, Sokołowski J. (2000) Badania epidemiologiczne chorych na raka płuca leczonych w ciągu dziesięciu lat, w wybranym rejonie województwa Kujawsko-Pomorskiego. <i>3(3):129–135.</i>
Suwinski 2012	Suwinski R, Klusek A, Tyszkiewicz T, Kowalska M, Szczesniak-Klusek B, Gawkowska-Suwinska M, Tukiendorf A, Kozielski J, Jarzab M. (2012) Gene expression from bronchoscopy obtained tumour samples as a predictor of outcome in advanced inoperable lung cancer. <i>PLoS ONE</i> 7(7):e41379.
Suwinski 2012	Suwinski R, Klusek A, Tyszkiewicz T, Kowalska M, Szczesniak-Klusek B, Gawkowska-Suwinska M, Tukiendorf A, Kozielski J, Jarzab M. (2012) Gene expression from bronchoscopy obtained tumour samples as a predictor of outcome in advanced inoperable lung cancer. <i>PLoS ONE</i> 7(7):e41379.
Szumera-Ciećkiewicz 2013	Szumera-Ciećkiewicz A, Olszewski WT, Tysarowski A, Kowalski DM, Głogowski M, Krzakowski M, Siedlecki JA, Wągrodzki M, Prochorec-Sobieszek M. (2013) EGFR mutation testing on cytological and histological samples in non-small cell lung cancer: a Polish, single institution study and systematic review of European incidence. <i>Int J Clin Exp Pathol</i> 6(12):2800–2812.
Wójcik 2009	Wójcik E, Rychlik U, Stasik Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. (2009) [Prognostic value of laboratory factors of performance status in lung cancer patients]. <i>Prz. Lek.</i> 66(8):424–432
Wójcik 2009	Wójcik E, Rychlik U, Stasik Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. (2009) [Prognostic value of laboratory factors of performance status in lung cancer patients]. <i>Prz. Lek.</i> 66(8):424–432

15. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, ██████████, Kraków, wrzesień 2018;

Zał. 2. Analiza kliniczna: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, ██████████, Kraków, wrzesień 2018;

Zał. 3. Analiza ekonomiczna: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, ██████████, Kraków, wrzesień 2018;

Zał. 4. Analiza wpływu na budżet: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, Tomasz Fundament, ██████████, Kraków, wrzesień 2018;

Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna: „Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, alk-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem”, ██████████, Kraków, luty 2018;

Zał. 6. Uzgodniony program lekowy

Zał. 7. ChPL Alecensa