



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Alecensa (alektynib)  
we wskazaniu:  
w ramach programu lekowego "*Leczenie  
nieдробnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)*"**  
**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.28.2018

Data ukończenia: 27.09.2018

**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. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 poz. 1330, z późn. zm. w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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 2016 r., poz.1764 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland Sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALC</b>	alektynib
<b>ALK</b>	kinaza chłoniaka anaplastycznego (anaplastic lymphoma kinase)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CIS</b>	cisplatyna
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DOC</b>	docetaksel
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GEM</b>	gemcytabina
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>KAR</b>	karboplatyna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

<b>KRYZ</b>	kryzotynib
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>PAC</b>	paklitaksel
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>P-CTH</b>	schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny (ang. platin based chemotherapy)
<b>PEM</b>	pemetreksed
<b>PEM + P</b>	chemioterapia skojarzona, złożona z pochodnej platyny i pemetreksedu
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SEOM</b>	Spanish Society of Medical Oncology

<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	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
<b>TTOT</b>	czas do przerwania leczenia (time to off treatment)
<b>TTP</b>	czas do progresji choroby
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	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..)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WIN</b>	winorelbina
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>29</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności porównania alektynib vs chemioterapia .....	37
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 .....	45
4.3.	Komentarz Agencji .....	49
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>50</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	64
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	64
5.4.	Komentarz Agencji .....	65
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>68</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	69
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	77
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	79
6.4.	Komentarz Agencji .....	80
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>81</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>85</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>86</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>88</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>92</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>94</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>95</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>99</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.07.2018  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.246.2018.16.PB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

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)*"
- 

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:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - 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.4600.246.2018.16.PB (data wpływu do AOTMiT 25.07.2018 r.), 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

Analizy załączone do wniosku 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.4331.28.2018.ET.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 uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków – wrzesień 2018;
- Analiza kliniczna. Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków – wrzesień 2018;
- Analiza ekonomiczna. Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków – wrzesień 2018;
- Analiza wpływu na budżet. Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków – wrzesień 2018;
- Analiza racjonalizacyjna. Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wersja 1.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków – wrzesień 2018.

### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Alecensa, kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., EAN: 5902768001143
<b>Kod ATC</b>	leki przeciwnowotworowe, inh bitor kinaz białkowych (L01XE36)
<b>Substancja czynna</b>	alektyn b
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"
<b>Dawkowanie</b>	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). 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). <i>Dostosowanie dawki</i> 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. <i>Czas trwania leczenia</i> Leczenie produktem Alecensa powinno być prowadzone do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Alektynib to wysoce selektywny i silny inh bitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET. W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 i PI3K/AKT, oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy). W warunkach <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> wykazano aktywność alektynibu w odniesieniu do form enzymu ALK zawierających mutacje, w tym mutacje odpowiadające za oporność na kryzotyrib. W warunkach <i>in vitro</i> główny metabolit alektynibu (M4) wykazuje zbliżoną siłę działania i aktywność w odniesieniu do ALK. Na podstawie danych nieklinicznych ustalono, że alektynib nie jest substratem glikoproteiny P ani białka BCRP, będących nośnikami wypływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać.

Źródło: ChPL Alecensa

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lutego 2017. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 grudnia 2017. Data rejestracji wnioskowanego wskazania: <b>12 października 2017</b> (EMA/CHMP/660204/2017).
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	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). Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotyribem.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE

Warunki dopuszczenia do obrotu	-
--------------------------------	---

Źródło: ChPL Alecensa

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

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

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Stosowany w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]
	[redacted]

	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Określenie czas u leczenia w programie</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu:</b></p>	<p>[Redacted text]</p>

<p><b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p>	<p>[Redacted text]</p>
<p><b>Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p>	<p>[Redacted text]</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)").

Produkt leczniczy Alecensa (alektynib) ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwi także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek, jak i wszystkie świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, którą utworzyłby produkt leczniczy Alecensa. [Redacted text]

Uwagi Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

### Typy histologiczne raka płuca

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:

1. niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP) – ok. 80-85% i
2. drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – 15%.

Źródło: PTOK 2014

## Klasyfikacja

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- **płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym; komórki raka złączają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczołowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogennego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca.

Źródło: Szczeklik 2015

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
<b>Rak płaskonabłonkowy</b>		- brodawkowaty - jasnokomórkowy - z drobnych komórek - podstawnokomórkowy
<b>Raki gruczołowe (wg IASLC 2011)</b>	- <b>zmiana przedinwazyjna</b> • nietypowa hiperplazja gruczołowa • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) - <b>gruczolakorak naciekający</b> (z przewagą utkania lepidic, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu) - <b>inne postacie gruczolakoraka</b>	- sygnetowatokomórkowy
<b>Rak wielkokomórkowy</b>		- z cechami neuroendokrynności - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności - podstawnokomórkowy - rak limfoepitelioidalny - jasnokomórkowy - z fenotypem prążkowanokomórkowym
<b>Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy</b>		

<b>Rak drobnokomórkowy</b>	- złożony
<b>Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego</b>	- pleomorficzny - wrzecionowatokomórkowy - olbrzymiokomórkowy - mięsakorak - błastoma płuc
<b>Rakowiaki</b>	- typowy - atypowy
<b>Raki z gruczołów typu śliniankowego</b>	- śluzowo-naskórkowy - gruczołowo-torbielowaty - inne
<b>Raki niesklasyfikowane</b>	

źródło: PTOK 2014

### Rearanżacje genu ALK

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 gruczolowym 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 bierne 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 wyścielających 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* (zwężenie szpary powiekowej po zajętej stronie), *miosis* (zwężenie 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 żółtaczka, 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 wsierdzia;
- 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 wnekowych 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 doszczętniej 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

**Tabela 7. Ocena przeżyć 5-, 10- i 15-letnich (zaawansowany NDRP z rearanżacją genu ALK) w opinii ekspertów klinicznych [AWA Xalkori: OT.4351.19.2017]**

Ekspert	[REDAKOWANE]		Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	
	Dotychczasowe leczenie	Kryzotynib w I linii leczenia	Dotychczasowe leczenie	Kryzotyn b w I linii leczenia
5-letnich	5-10%	15-20%	5%	15%
10-letnich	-	-	-	-
15-letnich	-	-	-	-

W opinii ekspertów klinicznych odsetki 5-letniego przeżycia w przypadku obecnie stosowanego leczenia nie są wyższe niż 10%, a w przypadku zastosowania kryzotynibu mogą wzrosnąć maksymalnie do 20%.

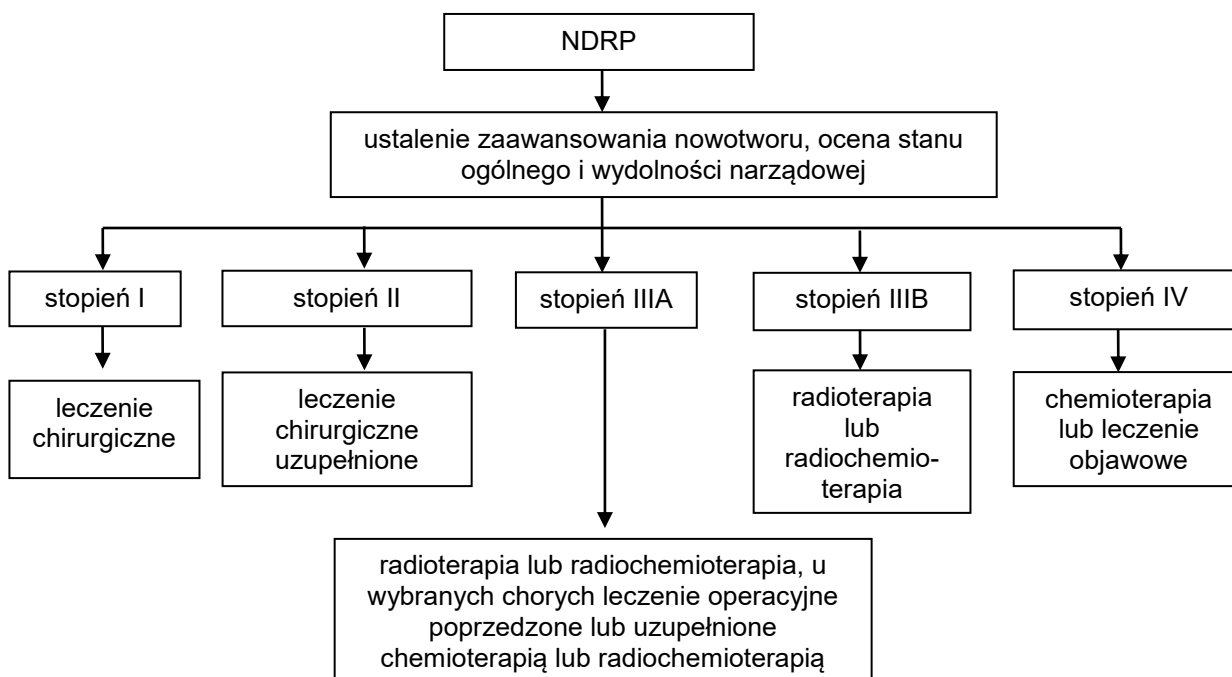
Źródło: opinie ekspertów (AWA Xalkori: OT.4351.19.2017)

## 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.



**Rycina 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 płat 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 gruczolowym 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: Szczeklik 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: Szczekliak 2015

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane KRN

Tabela 8. 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 9. 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](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor)

#### Dane NFZ

Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów kwalifikowanych do kodu ICD-10: C34 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 [źródło: dane NFZ, otrzymane dnia 20.08.2018 r.]

rok realizacji	Liczba pacjentów (unikalne nr PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C34 leczonych w latach 2012-2017	Liczba pacjentów (unikalne nr PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C34 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”	Substancja czynna podawana w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”
2012	57 729	379	Pemetreksed
2013	59 267	924	Pemetreksed
2014	61 023	967	Pemetreksed
2015	61 800	1061	Pemetreksed
2016	62 738	1077	Pemetreksed
2017	63 229	1154	Pemetreksed

Powyższe dane otrzymane od NFZ odnoszą się do pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 bez rozróżnienia linii leczenia. Pacjenci w danym roku mogli przyjmować więcej niż 1 lek.

Pemetreksed w latach 2012-2017 był podawany w ramach programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” w pierwszej i drugiej linii leczenia. Powyższe dane nie różnicują linii leczenia. Kryteriami kwalifikacji otrzymania pemetreksedu w ramach ww. programu lekowego były m.in.:

- o rozpoznanie gruczolakoraka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- o zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV;

- o sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Schemat dawkowania pemetreksedu w ramach pierwszej albo drugiej linii leczenia w ww. programie lekowym:

- 1) 4 cykle - w sytuacjach innych niż opisane w pkt 2;
- 2) 6 cykli - w przypadku stwierdzenia:
  - a) odpowiedzi całkowitej lub
  - b) odpowiedzi częściowej lub
  - c) odpowiedzi większego stopnia, tj. odpowiedzi całkowitej po wcześniejszej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia.

Aktualnie pemetreksed (od stycznia 2018 r.) dostępny jest dla pacjentów w ramach katalogu chemioterapii.

### **Opinie ekspertów**

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

**Tabela 11. 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
<b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</b>			
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc	300	250	180
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc <b>uprzednio nieleczonych systemowo o charakterze paliatywnym (I linia)</b>	jw	jw	180
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 <b>uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym (I linia)</b>	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)

## **3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne**

### **3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *Guidelines International Network* [<http://g-i-n.net>],
- *Guideline Central* [<http://guidelinecentral.com>],
- *Trip Medical Database* [<https://www.tripdatabase.com>],
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych przeprowadzonego w 17.09.2018 r., odnaleziono 6 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje opisujące aktualne standardy postępowania terapeutycznego w I linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP.

- Cancer Care Ontario (CCO 2016)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2017)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2018)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2014)

- Spanish Society of Medical Oncology (SEOM 2015)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2016)
- Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (PTOK 2013)
- Wytyczne Grupy Ekspertów 2014; Jassem J., Biernat W., Bryl M. i in., Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnienie zalecenia ekspertów.

Ze względu na fakt, że rejestracja produktu leczniczego Alecensa została poszerzona o wnioskowane wskazanie w październiku 2017 r. (decyzja EMA/CHMP/660204/2017), analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania rekomendacji z lat wcześniejszych. Jedynie w przypadku polskich rekomendacji zaprezentowano wytyczne z 2013 r., ze względu na brak bardziej aktualnych źródeł.

W większości odnalezionych wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego NDRP wskazuje się na konieczność ustalenia typu histologicznego nowotworu oraz wykrycia ewentualnej mutacji w genie EGFR, a w sytuacji niestwierdzenia jej obecności, zaleca się testy w kierunku wykrycia rearanżacji genu ALK. Przy wyborze opcji terapeutycznych najbardziej odpowiednich dla pacjenta duże znaczenie odgrywa również stopień zaawansowania choroby, stan sprawności i wiek pacjenta, jak również obecność chorób współistniejących.

W przypadku potwierdzonej rearanżacji genu ALK opcją terapeutyczną zalecaną przez większość odnalezionych wytycznych w I linii leczenia jest inhibitor ALK: kryzotynib. Wytyczne NCCN 2018 wskazują także na inne inhibitory ALK – alektynib i cerytynib, **uznając alektynib za opcję preferowaną względem kryzotynibu oraz cerytynibu**. Dodatkowo w wytycznych ESMO 2016 oraz w polskich wytycznych PTOK 2013 wskazano, że alektynib jest obecnie przedmiotem zaawansowanych badań klinicznych w analizowanej grupie chorych.

Chorym bez rearanżacji genu ALK, a także chorym z obecnością tej rearanżacji, którzy nie mają dostępu do ww. leczenia celowanego, w I linii leczenia zaleca się zastosowanie standardowej, dwulekowej CTH opartej na związkach platyny (P-CTH, ang. *platin-based chemotherapy*). Najczęściej zalecane schematy P-CTH obejmują podanie cisplatyny (CIS) lub karboplatyny (KAR) w skojarzeniu z jednym z leków:

- etopozydem,
- winorelbiną,
- docetakselem,
- paklitakselem,
- gemcytabiną,
- pemetreksedem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>NCCN 2018 (USA)</b>	<u>I linia leczenia</u> U chorych z przerzutowym NDRP (płaskonabłonkowym, gruczolakorakiem, rakiem wie kokomórkowym lub niesklasyfikowanym inaczej) i rearanżacją w genie <i>ALK</i> ze stopniem sprawności 0-4 – należy razem z terapią paliatywną rozpocząć leczenie terapią celowaną. Preferowaną opcją leczenia jest <b>alektynib</b> , ale zalecany jest także kryzotyn b lub cerytynib.
<b>ASCO 2017 (USA)</b>	<u>I linia leczenia</u> U chorych na NDRP (IIIB-IV) z AKL+ NDRP zaleca się leczenie kryzotynibem.
<b>CCO 2016 (Kanada)</b>	W pierwszej linii leczenia chorych z AKL-dodatnim zaawansowanym NDRP u chorych zaleca się leczenie kryzotyn bem. Ponadto u wszystkich chorych z NDRP ze stopniem sprawności 0 lub 1 (w szczególnych przypadkach 2) zaleca się stosowanie skojarzeń leków opartych na związkach platyny (cisplatyna lub karboplatyna w połączeniu z m.in.: docetakselem, paklitakselem, pemetreksedem). Terapie nie oparte na związkach platyny zalecane są jedynie w przypadku istniejących przeciwwskazań do stosowania związków platyny.
<b>ESMO 2016 (Europa)</b>	U chorych z AKL-dodatnim zaawansowanym NDRP (IV) zaleca się stosowanie kryzotynibu. W publikacji przedstawiono ponadto wyniki dla alektyn bu, który obecnie przedmiotem badań klinicznych w analizowanej grupie chorych.
<b>SEOM 2015 (Hiszpania)</b>	<u>I linia leczenia</u> U chorych z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (IV) zalecana jest terapia kryzotynibem.
<b>SIGN 2014 (Szkocja)</b>	<u>I linia leczenia</u>



	<p>Chorych na zaawansowanego (IIIB i IV) NDRP ze stopniem sprawności 0-1, u których przeważa typ histologiczny inny niż płaskonabłonkowy i u których nie wykryto mutacji w genie <i>EGFR</i> powinni otrzymywać pemetreksed w połączeniu z cisplatiną.</p> <p>U chorych, u których nie potwierdzono ani nie wykluczono obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> należy zastosować cisplatinę lub karboplatinę w połączeniu z docetaksem, gemcytabiną, paklitaksem lub winorelbina.</p> <p>Schematy oparte na platynach powinny być podawane w 4 cyklach, leczenia nie należy wydłużać do 6 cykli.</p>
<p><b>Grupa Ekspertów 2014 (Polska)</b></p>	<p><u>I linia leczenia</u></p> <p>Chemioterapia u chorych z zaawansowanym NDRP, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozsznany (stopień IV) lub miejscowo zaawansowany (stopień IIIB) nowotwór; w drugim przypadku wyłącznie u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii;</li> <li>stopień sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji WHO (ECOG) oraz wybrani chorzy w stopniu 2;</li> <li>możliwość przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie (preferowana jest ocena mierzalnych zmian);</li> <li>brak istotnego ubytku masy ciała;</li> <li>brak współwystępujących chorób uniemożliwiających przeprowadzenie planowanego leczenia.</li> </ul> <p>U chorych zaleca się stosowanie dwulekowych schematów z udziałem cisplatin w połączeniu z lekiem III generacji: winorelbina, gemcytabiną, paklitaksem, docetaksem lub pemetreksedem, przy czym pemetreksed zalecany jest wyłącznie u chorych na raka niepłaskonabłonkowego i wymaga suplementacji witaminą B12 oraz kwasem foliowym. Nie powinno się przekraczać 4 cykli chemioterapii.</p> <p>U chorych w wieku powyżej 70. roku życia, którzy są w stanie sprawności 0-1 w skali WHO (ECOG), można zastosować standardową dwulekową chemioterapię (w tym schematy bez udziału pochodnych platyny). U wybranych chorych w podeszłym wieku lub w 2. stopniu sprawności, którzy nie kwalifikują się do dwulekowych schematów, można rozważyć zastosowanie jednolekowej chemioterapii (np. winorelbina lub gemcytabina).</p> <p>Podtrzymujące leczenie pemetreksedem jako kontynuację paliatywnej chemioterapii I linii można rozważać jedynie u wybranych chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub wie kokomórkowego, z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją choroby, w dobrym stanie ogólnym i bez przetrwałych niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii.</p> <p>Chemioterapię można kojarzyć z innymi formami paliatywnego leczenia poprawiającymi jakość życia (paliatywną radioterapią, metodami wewnątrzskrzelowymi itp.). W trakcie chemioterapii nie należy stosować inhibitorów <i>EGFR</i>.</p>
<p><b>PTOK 2013 (Polska)</b></p>	<p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IIIA i IIIB</u></p> <p>U chorych na miejscowo zaawansowanego (IIIA i IIIB) NDRP, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego, postępowaniem z wyboru jest skojarzenie radioterapii z równoczesną chemioterapią zawierającą cisplatinę z etopozydem lub winorelbina. Należy dążyć do podania pełnych dawek radioterapii (60-66 Gy) i chemioterapii. Z uwagi na zwiększoną toksyczność równoczesną, chemioradioterapię można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez znaczącego ubytku masy ciała, z prawidłowymi wskaźnikami wydolności oddechowej oraz ograniczonym zasięgiem nowotworu w klatce piersiowej. Metoda ta może być stosowana wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach dysponujących możliwością wielodyscyplinarnego leczenia.</p> <p>U chorych niekwalifikujących się do równoczesnej chemioradioterapii z powodu gorszego stanu ogólnego, współistniejących chorób lub dużej masy guza można zastosować indukcyjną chemioterapię (2-3 cykle; schematy zawierające pochodne platyny w skojarzeniu z winorelbina, gemcytabiną lub taksoidami). W tym wypadku szczególnie ważne jest zachowanie możliwe krótkiej przerwy (2-3 tygodnie) pomiędzy zakończeniem chemioterapii i rozpoczęciem radioterapii. Bezpośrednio przed rozpoczęciem radioterapii konieczna jest ponowna ocena zasięgu nowotworu.</p> <p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV</u></p> <p>Leczenie chorych z IV stopniem zaawansowania NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny.</p> <p>Zastosowanie paliatywnej chemioterapii u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego jest możliwe przy spełnieniu następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bardzo dobry lub dobry stan sprawności (0 lub 1 w skali Zubroda-WHO lub przynajmniej 70 w skali Karnofsky'ego);</li> <li>- prawidłowa masa ciała lub jej ubytek nie większy niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>- brak poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia;</li> <li>- wydolność układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i oddechowego;</li> <li>- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie, przy czym zalecane są kryteria klasyfikacji RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe)</li> </ul> <p>Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych warunków, mogą – w zależności od indywidualnej sytuacji – otrzymać leczenie objawowe, a niektórzy paliatywną radioterapię.</p> <p>Zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatinę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Zastosowanie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać więc jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatin</p> <p>Decyzja o wyborze schematu CTH nie zależy od czynników demograficzno-klinicznych (wiek, płeć, umiejscowienie i liczba przerzutów). U chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą raka płaskonabłonkowego skojarzenie cisplatin z pemetreksedem jest nieco skuteczniejsze od skojarzenia z gemcytabiną. Schematy bez pochodnych platyny mogą być rozważane jedynie w sytuacji przeciwwskazań do ich stosowania. Jednolekowa CTH jest uzasadniona w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny.</p>

	<p>Czas trwania paliatywnej CTH zależy od skuteczności i tolerancji, co uzasadnia ocenę efektów leczenia nie później niż po podaniu 2. cyklu. Leczenie powinno być ograniczone do 3–4 cykli, ale u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli CTH).</p> <p>Zastosowanie podtrzymującego lub konsolidującego leczenia po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi pod wpływem wstępnej CTH może nieznacznie (o 1–3 miesiące w porównaniu z wyłączną wstępną CTH) wydłużyć czas przeżycia. Dotychczas nie zdefiniowano jednak kryteriów doboru chorych do wspomnianego postępowania i jest ono przedmiotem kontrowersji.</p> <p>Decyzja o zastosowaniu podtrzymującego leczenia powinna być podejmowana w kontekście wpływu na jakość życia, z uwzględnieniem ryzyka niepożądanych działań i po omówieniu z chorym. Podtrzymujące leczenie należy zakończyć w chwili wystąpienia progresji choroby lub nasilonej toksyczności.</p> <p>U chorych na gruczolakoraka z rearanżacją genu <i>ALK</i> kryzotynib jest bardziej skuteczny od chemioterapii, ale lek ten jest w Polsce trudno dostępny. Skuteczność innych inhibitorów <i>ALK</i> (<b>alektynib</b>, cerytynib) jest obecnie przedmiotem zaawansowanych badań klinicznych w tej grupie chorych.</p> <p>Brak wiarygodnych czynników predykcyjnych i niewielka korzyść kliniczna w połączeniu z wymienionymi zastrzeżeniami nie pozwalają na zalecanie stosowania bewacyzumabu w praktyce klinicznej.</p> <p>Próby kojarzenia cetuksymabu z CTH w ramach pierwszej linii leczenia przyniosły sprzeczne wyniki (brak wpływu w jednym z badań oraz niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w innym), co w zestawieniu z większą toksycznością skojarzonego postępowania nie uzasadnia stosowania wymienionego leku w ramach klinicznej praktyki.</p>
--	---

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

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

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDACTED]
Aktualnie stosowane	Pierwsza linia Chemioterapia wielolekowa (pochodna platyny + inny lek) – 60% leczonych	Chemioterapia z udziałem cisplatyny i pemetreksedu – 75% leczonych Chemioterapia z udziałem cisplatyny i innych cytostatyków III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel) – 25% leczonych
Stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Pierwsza linia Chemioterapia wielolekowa (pochodna platyny + inny lek) – 60% leczonych – 10% leczonych	Chemioterapia z udziałem cisplatyny i pemetreksedu – 5% leczonych Chemioterapia z udziałem cisplatyny i innych cytostatyków III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel) – 5% leczonych
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„W Polsce w I linii leczenia chorych na niepłaskonabłonkowe raki płuca z rearanżacją w genie <i>ALK</i> 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 <i>ALK</i> powodują, że leczenie trzeciej linii po wcześniejszej chemioterapii i kryzotynibie może być stosowane u bardzo niewielu chorych.”	„Jedyny refundowany w Polsce inhibitor <i>ALK</i> – kryzotynib jest stosowany dopiero w II lub III linii terapii NDRP. Istnieją już inhibitory <i>ALK</i> 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 ki kuletnie przeżycie. Natomiast w przypadku braku refundacji kryzotynibu w I linii leczenia, zastosowanie leczenia sekwencyjnego jest ograniczone. Wynika to z faktu, że najlepsze leczenie (inhibitor <i>ALK</i> ) 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 <i>ALK</i> ). 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 docetakselem lub pemetreksedem. (badanie ALUR). U chorych progresujących po chemioterapii często nie można



		<p>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 (najpoważniejsze 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 (kryzotyln b, certynib, 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 C 34)”,
    - 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),
    - kryzotylnib (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 genu 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, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed.

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie obejmuje **stosowanie alektynibu w I 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 tylko standardowa chemioterapia skojarzona. Jedyna refundowana w

Polisce terapia celowana molekularnie, skierowana do pacjentów z obecnością rearanżacji w genie ALK to kryzotyrib (produkt Xalkori), który finansowany jest tylko w II lub III linii leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące leków stosowanych w katalogu chemioterapii przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 14. Przegląd interwencji refundowanych w katalogu chemioterapii 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 <b>chemioterapii</b> 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.	
Docetaksel	Camitotic	1013.0, Docetaxelum	bezpłatne
	Docetaxel - Ebewe		
	Docetaxel Accord		
Doksorubicyna	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		

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 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Komparator podstawowy:</b> chemioterapia skojarzona, złożona z pemetreksedu i pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) (PEM + P).	- „Stanowią aktualną praktykę kliniczną”	<b>Wybór poprawny.</b> Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie alektynibu w I linii leczenia u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> , ALK+). <b>W Polsce aktualnie w populacji docelowej refundowana jest tylko standardowa chemioterapia skojarzona.</b> W analizie wpływu na budżet wnioskodawca za komparator przyjął ogólnie chemioterapię opartą na związkach platyny (DOC + CIS, WIN + CIS, GEM + CIS, PAC + KAR, PEM + CIS).
<b>Komparator dodatkowy:</b> kryzotynib (KRYZ) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.	- „Stanowi zalecaną technologię w leczeniu chorych z mutacją w genie ALK” - „Lek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce jedynie w drugiej lub trzeciej linii leczenia (..)”	Kryzotynib jest zalecaną opcją terapeutyczną u wnioskowanej populacji pacjentów, jednak nie jest aktualnie refundowany w Polsce w I linii leczenia, <b>co tym samym oznacza, że nie stanowi w Polsce praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.</b> Kryzotynib (produkt Xalkori) jest aktualnie finansowany w Polsce tylko w II lub III linii leczenia.

#### Komentarz Agencji

Wybór przez wnioskodawcę komparatora jako chemioterapii skojarzonej, złożonej z pemetreksedu w połączeniu pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna) jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, gdyż spełniony został warunek porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Nie mniej jednak, **pominięcie innych wariantów chemioterapii** stosowanych w populacji docelowej wpływa na ograniczenie wiarygodności przedstawionych analiz. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 oraz NCCN 2018, w praktyce klinicznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów wcześniej nieleczonych, zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Wymienione technologie refundowane są we wnioskowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii. Podkreślić przy tym należy, że zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Eksperci, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię potwierdzają, że w polskich warunkach standardem postępowania w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest chemioterapia złożona z pochodnej platyny oraz innego leku. Ekspert, który wskazał konkretne rodzaje stosowanej chemioterapii ( ) wymienia m.in. winorelbinę, gemcytabinę, paklitaksel lub docetaksel jako technologie aktualnie stosowane w I linii terapii NDRP.

Ponadto Agencja zwraca uwagę, że potencjalną technologią alternatywną dla alektynibu jest również **cerytynib** (produkt Zykadia), który jest obecnie technologią niefinansowaną w Polsce ze środków publicznych, jednakże wnioski o refundację cerytynibu podlega aktualnie ocenie AOTMiT. Cerytynib jest, analogicznie do alektynibu, zarejestrowany m.in. w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP. Z tego też powodu cerytynib został wymieniony w raporcie EUnetHTA z 2018 roku, oceniającym stosowanie ALC w monoterapii ALK-dodatniego NDRP u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów, jako odpowiedni komparator dla alektynibu. W raporcie EUnetHTA przedstawiono porównanie pośrednie ALC vs CER, którego podsumowanie oraz ograniczenia znajdują się w rozdziale 4.2.2. *Informacje na podstawie innych źródeł niniejszego opracowania.*

Kategoria dostępności refundacyjnej dla cerytynibu obejmuje leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym,</li> <li>• z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)</li> <li>• podtypie gruczolowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS),</li> <li>• z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK+).</li> </ul>	-	Populacja została zdefiniowana przez wnioskodawcę jako „dorośli pacjenci uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym”. Zgodnie z wyjaśnieniami złożonymi przez wnioskodawcę, powyższy zapis oznacza pacjenta, u którego nie zastosowano żadnego rodzaju terapii systemowej. Zgodnie z określeniem stosowanym np. w wytycznych PTOK 2013, „leczenie uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny”.
Interwencja	Alektynib w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.	Dawkowanie inne niż zarejestrowane.	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Komparator podstawowy: chemioterapia skojarzona, złożona z pochodnej platyny i pemetreksedu zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania (PEM + P).</li> <li>• Komparator dodatkowy: kryzotynib (KRYZ) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania.</li> </ul>	Dawkowanie inne niż zarejestrowane.	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• toksyczność terapii.</li> </ul>	-	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne</li> <li>• Badania obserwacyjne: prospektywne, retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów</li> <li>• Przeglądy systematyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania obserwacyjne, retrospektywne bez konsekwentnego włączania pacjentów,</li> <li>• opis pojedynczego przypadku (case study).</li> </ul>	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• Raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne – do badań dostępnych w formie pełnotekstowej.</li> </ul>	-	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- rejestrach badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register),
- stronach internetowych 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),
- stronach internetowych wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Jako datę wyszukiwania podano 10.01.2018 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące dnia 24.09.2018 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono pełnotekstową publikację odnoszącą się do badania ALEX: *Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Wrona A, Novello S, Rosell R, Zeaiter A, Liu T, Nüesch E, Balas B, Camidge DR. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. Ann Oncol. 2018 Sep 12.* Wyniki publikacji zostały uwzględnione w przeglądzie wnioskodawcy.

Odnaleziono ponadto badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa alektynibu w populacji szerszej niż wnioskowana (I i II linia leczenia):

- *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.*

Opis metodyki i wyników przedstawiono w rozdziale 4.2.2 *Informacje na podstawie innych źródeł.*

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

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ALC z PEM + P (związki platyny: CIS lub KAR).

Do analizy klinicznej włączono dwa randomizowane badania kliniczne:

- 1 badanie RCT porównujące ALC z KRYZ (badanie ALEX)
- 1 badanie RCT porównujące KRYZ z PEM + P (badanie PROFILE 1014) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dla ALC vs PEM + P poprzez wspólną grupę referencyjną KRYZ.

W badaniu ALEX wnioskowaną terapię ALC porównano z KRYZ, który stanowi aktualnie obowiązujący standard terapeutyczny na świecie w leczeniu I linii ALK+ NDRP. **Niemniej jednak, w warunkach polskich w I linii leczenia zaawansowanego, ALK-dodatniego NDRP jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest standardowa chemioterapia.** Wnioskodawca jako najczęściej stosowany we wnioskowanym wskazaniu schemat chemioterapii wymienił schematy oparte o związki platyn tj. PEM skojarzony z CIS lub KAR, dlatego też niniejsza analiza kliniczna została oparta o przeszukanie systematyczne ukierunkowane na identyfikację randomizowanych badań klinicznych umożliwiających porównanie ALC z PEM + P.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oba schematy, natomiast zidentyfikowano badanie PROFILE 1014, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo KRYZ z PEM + P (tj. PEM skojarzonego z CIS lub KAR) u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niepłaskonabłonkowym NDRP.

Badanie ALEX i PROFILE1014 uznano za badania cechujące się dużą homogennością metodyczną i kliniczną, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Büchera.



## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Badanie ALEX</b> (publikacja Peters 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche</p>	<p><b>Metodyka:</b> Wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna w układzie grup równoległych –</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p> <p><b>Randomizacja:</b> TAK</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak zaślepienia, badanie otwarte</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>Superiority</i></p> <p><b>Interwencja:</b> alektynib w dawce 600 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę podczas posiłku</p> <p><b>Komparator:</b> kryzotynib w dawce 250 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę podczas posiłku lub poza posiłkiem</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> dane zbierano do dnia 9 lutego 2017 roku (cut-off).</p> <p>Mediana okresu obserwacji w grupie ALC wynosiła 18,6 mies., a w grupie KRYZ 17,6 mies.</p> <p><b>Okres leczenia:</b> Mediana leczenia (zakres) w grupie ALC 17,9 mies. (0–29), w grupie KRYZ: 10,7 mies. (0–27)</p> <p>Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta</p> <p><b>Cross-over</b> - zgodnie z protokołem cross-over pacjentów między badanymi grupami był niedozwolony.</p> <p>Podano jednak informację, iż w tych krajach, w których ALC jest dostępny i został zarejestrowany do stosowania, pacjenci z grupy KRYZ, u których wystąpiła progresja mogli rozpocząć leczenie ALC.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2) Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie zaawansowany lub nawrotowy (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) NDRP ze stwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK na podstawie testu immunohistochemicznego VENTANA ALK (D5F3) przeprowadzanego w centralnych laboratoriach;</li> <li>3) Oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni;</li> <li>4) Stan sprawności 0–2 wg ECOG;</li> <li>5) Brak wcześniej przyjmowanego systemowego leczenia zaawansowanego lub nawrotowego (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub przerzutowego (stopień zaawansowania IV) NDRP;</li> <li>6) Prawidłowy stan funkcjonowania wątroby, nerek (klirens kreatyniny <math>\geq 45</math> mL/min) i układu krwiotwórczego (liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>, bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1\ 500</math> komórek/<math>\mu L</math>, hemoglobina <math>\geq 9,0</math> g/dL);</li> <li>7) Zanik efektów leczenia chirurgicznego lub jakiegokolwiek urazu na co najmniej 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki przyjmowanego w ramach badania leku;</li> <li>8) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1);</li> <li>9) Dopuszczalna obecność nieobjawowych przerzutów do OUN lub opon mózgowo-rdzeniowych;</li> <li>10) Dopuszczalna wcześniejsza RTH w obrębie OUN, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania;</li> <li>11) U kobiet w wieku rozrodczym negatywny wynik testu ciążyowego, przeprowadzonego w ciągu 3 dni przed rozpoczęciem przyjmowanego w ramach badania leczenia;</li> <li>12) Stosowanie wysoce skutecznych środków antykoncepcyjnych ujętych w protokole do badania</li> </ol> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Występujący w ciągu minionych 3 lat poprzedni nowotwór złośliwy;</li> <li>2) Zaburzenia układu pokarmowego lub choroba wątroby;</li> <li>3) Obecność zdarzeń niepożądanych co najmniej 3. stopnia (wg NCI CTCAE wersja 4.0) wynikających z wcześniej stosowanego leczenia (np. RTH) z wyjątkiem łysienia;</li> <li>4) Przebyty przeszczep narządów;</li> <li>5) Przyjmowanie innych leków przeciwnowotworowych niż leki stosowane w ramach badania;</li> <li>6) Wartość QT <math>&gt;450</math> msec lub objawowa bradykardia;</li> <li>7) Przyjmowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P4503A na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku do momentu końca zakończenia badania;</li> <li>8) Przyjmowanie jakichkolwiek leków wpływających na wydłużenie odstępu QT na</li> </ol>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu),</li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja w OUN (pojawianie się nowej zmiany w OUN lub rozwój już istniejącej zmiany),</li> <li>• czas do progresji w OUN (od momentu randomizacji do momentu progresji uwidocznionej radiograficznie przez niezależną komisję),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1)</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od momentu pojawienia się całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do momentu wystąpienia PFS lub zgonu)</li> <li>• odpowiedź na leczenie w OUN i czas jej trwania,</li> <li>• toksyczność terapii (AE, SAE),</li> <li>• jakość życia</li> </ul>

		<p>14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku w przypadku wszystkich pacjentów oraz na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku do momentu zakończenia badania w przypadku pacjentów leczonych tyko KRYZ;</p> <p>9) Nadwrażliwość na jakąkolwiek substancję pomocniczą ALC lub KRYZ;</p> <p>10) Ciąża lub laktacja;</p> <p>11) Choroby lub okoliczności mogące zaburzać prowadzone w ramach badania leczenie (np. wchłanianie leków przyjmowanych drogą doustną) lub zwiększać nieprzewidziane ryzyko dla pacjenta</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> ALC - 152 KRYZ - 151</p>	
<p><b>Badanie PROFILE 1014</b> (publikacja Solomon 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<p><b>Metodyka:</b> Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p> <p><b>Randomizacja:</b> TAK</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak zaślepienia, badanie otwarte</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>Superiority</i></p> <p><b>Interwencja:</b> KRYZ w dawce 250 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę</p> <p><b>Komparator:</b> PEM + P:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PEM w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> i.v w skojarzeniu z CIS w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> (54% chorych) lub</li> <li>• PEM w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> i.v w skojarzeniu z KAR (docelowa wartość AUC 5–6 mg/ml/min) (46% pacjentów) przyjmowane co 3 tygodnie, maksimum 6 cykli leczenia.</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b> dane zbierano do dnia 30 listopada 2013 roku (cut-off). Mediana okresu obserwacji w grupie KAR wynosiła 17,4 mies., a w grupie PEM + P 16,7 mies.</p> <p><b>Okres leczenia:</b> Mediana leczenia w grupie KRYZ: 10,9 mies. (0,4–34,3), mediana otrzymanych cykli leczenia (zakres): 16 (1–50) w grupie PEM + P: mediana leczenia: 4,1 mies. (0,7–6,2), mediana otrzymanych cykli leczenia (zakres): 6 (1–6)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wiek <math>\geq 18</math> lat (Indie: 18–65 lat);</li> <li>2) Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie miejscowo zaawansowany, nawrotowy lub przerzutowy płaskonabłonkowy NDRP ze stwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK (na podstawie centralnie przeprowadzonego testu Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit (Abbott Molecular));</li> <li>3) Brak wcześniejszego leczenia lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP;</li> <li>4) Obecność choroby mierzalnej (wg kryteriów RECIST 1.1);</li> <li>5) Stan sprawności 0–2 wg ECOG;</li> <li>6) Prawidłowy stan funkcjonowania wątroby, nerek i układu krwiotwórczego (zgodnie z protokołem badania);</li> <li>7) Dopuszczalna obecność nieobjawowych leczonych przerzutów do mózgu (neurologicznie stabilnych przez co najmniej 2 tyg. przed włączeniem do badania, nie wymagających stałego leczenia za pomocą kortykosteroidów)</li> </ol> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym;</li> <li>2) Wcześniej stosowana terapia ukierunkowana na rearanżację/translokację ALK (ALK+);</li> <li>3) Wystąpienie w ciągu 3 mies. przed rozpoczęcia badania: zawału mięśnia sercowego, ciężkiej/niestabilnej duszności; wszczepienia wieńcowego lub obwodowego bypassu, zastoinowej niewydolności serca; zdarzeń mózgowo–naczyniowych, w tym przemijającego ataku niedokrwinnego (dozwolone leczenie antykoagulantami);</li> <li>4) Arytmia serca w stopniu <math>\geq 2</math> wg NCI CTCAE, niekontrolowane migotanie przedsionków jakiegokolwiek stopnia; skorygowany odstęp QTc &gt;470 msek;</li> <li>5) Ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>6) Przyjmowanie inhibitorów, induktorów lub substratów cytochromu P4503A;</li> <li>7) Zakażenie wirusem HIV;</li> <li>8) Śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zwłóknienie;</li> <li>9) Inne ostre lub przewlekłe stany chorobowe, w tym ciężkie stany układu pokarmowego (np. biegunka lub wrzody) zaburzenia psychiczne, zaburzenia w wynikach laboratoryjnych lub inne okoliczności, według opinii badacza lub/i sponsora mogące zaburzać prowadzone w ramach badania leczenie lub zwiększać nieprzewidziane ryzyko dla pacjenta</li> </ol>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS, od momentu randomizacji do momentu progresji choroby stwierdzonej poprzez niezależną, zaślepioną ocenę radiologiczną lub do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> </ul> <p><b>Pozostałe (wybrane):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),</li> <li>• ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą (CR) lub częściową (PR) wg kryteriów RECIST 1.1)</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, czas od momentu pojawienia się całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do momentu progresji lub zgonu z jakiegokolwiek powodu)</li> <li>• wskaźnik kontroli choroby (DCR, odsetek pacjentów uzyskujących CR lub PR w 12.tyg. leczenia),</li> <li>• czas do odpowiedzi na leczenie guza (TTR, czas od randomizacji do uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie guza),</li> <li>• czas do wystąpienia progresji (czas od randomizacji do momentu stwierdzenia poprzez niezależną, zaślepioną ocenę radiologiczną obiektywnej progresji)</li> <li>• czas do odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (czas od randomizacji do stwierdzenia poprzez niezależną ocenę radiologiczną obiektywnej progresji nowotworu w obrębie czaszki tj. powstania nowych przerzutów w mózgu lub rozwoju już istniejących),</li> <li>• czas do odpowiedzi pozaczaszkowej (czas od</li> </ul>



	<p>Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta. W grupie kontrolnej, leczenie kontynuowano do otrzymania maksimum 6 cykli. W grupie ALC była możliwość kontynuowania leczenia pomimo wystąpienia progresji w przypadku decyzji lekarza oraz przekonania pacjenta o odnoszonych korzyściach klinicznych.</p> <p><b>Cross-over</b> - po stwierdzeniu progresji (na podstawie niezależnej oceny radiologicznej) dopuszczalny cross-over pacjentów z grupy PEM + P do grupy KRYZ.</p>	<p><b>Liczba pacjentów:</b> KRYZ - 172 PEM + P - 171</p>	<p>randomizacji do stwierdzenia poprzez niezależną, zaślepioną ocenę radiologiczną obiektywnej progresji nowotworu w poza obrębem czaszki tj. powstania nowych przerzutów w poza czaszką lub rozwoju już istniejących),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyczność terapii (AE, SAE),</li> <li>• jakość życia.</li> </ul>
--	--	--	---

### Porównanie homogenności metodycznej i klinicznej badań ALEX i PROFILE1014

Tabela 18. Porównanie badań klinicznych ALEX i PROFILE1014

Kryterium	ALEX	PROFILE1014
<b>Kryteria włączenia</b>	Kryteria włączenia były zbliżone w porównywanych badaniach	
<b>Metodyka</b>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte próby kliniczne III fazy w układzie grup równoległych, w ramach której przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2),</li> <li>o rasę (azjatycka vs nieazjatycka),</li> <li>o obecność przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak).</li> </ul>	
<b>Stosowane leczenie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w grupie badanej otrzymywali 600 mg ALC doustnie 2 razy na dobę, z kolei w grupie kontrolnej pacjenci przyjmowali 250 mg KRYZ doustnie 2 razy na dobę.</li> <li>• W obu grupach leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta.</li> <li>• Mediana okresu leczenia: 17,9 mies. w grupie ALC vs 10,7 mies. w grupie KRYZ.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w grupie badanej otrzymywali 250 mg KRYZ doustnie 2 razy na dobę, natomiast grupa kontrolna otrzymywała dożylnie PEM + P: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 54% pacjentów stosowało 500 mg/m<sup>2</sup> PEM w skojarzeniu z 75mg/m<sup>2</sup> CIS oraz</li> <li>o 46% pacjentów stosowało 500 mg/m<sup>2</sup> PEM w skojarzeniu z KARB w dawce dla osiągnięcia wartości AUC 5–6 mg/ml/min w cyklach 3-tygodniowych.</li> </ul> </li> <li>• Leczenie w grupie KRYZ było kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnego poziomu toksyczności, wycofania zgody lub zgonu pacjenta.</li> <li>• Leczenie w grupie PEM + P było kontynuowane przez maksymalnie 6 cykli terapii (1 cykl – 3 tyg.).</li> <li>• Mediana okresu leczenia: 10,9 mies. w grupie KRYZ vs 4,1 mies. w grupie PEM + P.</li> </ul>
<b>Cross-over</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cross-over pacjentów między badanymi grupami był niedozwolony, z wyjątkiem pacjentów z progresją choroby po KRYZ biorących udział w badaniu w krajach, w których ALC był dostępny i zarejestrowany do stosowania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dopuszczano cross-over pacjentów z grupy kontrolnej. W momencie analizy danych cross-over do grupy KRYZ po progresji PEM + P przeprowadzono u 109/169 (65%) pacjentów leczonych PEM + P</li> </ul>
<b>Okres obserwacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie ALEX jest w toku, a w jego ramach przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią.</li> <li>• Dane zostały zebrane do dnia 9 lutego 2017 roku.</li> <li>• Mediana okresu obserwacji w grupie ALC wynosi 18,6 mies., a w grupie KRYZ 17,6 mies.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie PROFILE1014 jest zakończone.</li> <li>• Dane w ramach badania PROFILE1014 zostały zebrane do dnia 30 listopada 2013 roku.</li> <li>• Mediana okresu obserwacji w grupie KRYZ wynosi 17,4 mies., a w grupie PEM + P 16,7 mies.<sup>a</sup></li> </ul>

<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS oceniany przez badacza zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu.</li> <li>• W badaniu oceniono także: progresję w OUN, czas do progresji w OUN, przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, odpowiedź na leczenie w OUN i czas jej trwania, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszorzędowy punkt końcowy: PFS w ocenie niezależnej komisji, zdefiniowane jako czas od momentu randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu.</li> <li>• W badaniu oceniono także: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, wskaźnik kontroli choroby, czas do odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia progresji, czas do odpowiedzi poza- i wewnątrzczaszkowej, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia.</li> </ul>
<b>Metoda analizy wyników</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza skuteczności: zgodnie z zaplanowanym leczeniem tzn. uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT).</li> <li>• Bezpieczeństwo: zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), tzn. uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza skuteczności: zgodnie z zaplanowanym leczeniem tzn. uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja ITT).</li> <li>• Bezpieczeństwo: zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), tzn. uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.</li> </ul>
<b>Ocena zgodnie z kryteriami Cochrane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko błędu systematycznego: niskie, z wyjątkiem ryzyka błędu wykonania ze względu na otwarty charakter badania.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryzyko błędu systematycznego: niskie, z wyjątkiem ryzyka błędu wykonania ze względu na otwarty charakter badania.</li> </ul>
<b>Sponsor badania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• F. Hoffmann-La Roche.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pfizer.</li> </ul>

a) Dostępne także zaktualizowane wyniki OS dla dłuższego okresu obserwacji wynoszącego 46 mies. Brak wyników dla zbliżonego okresu obserwacji dla badania ALEX.

**Tabela 19. Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach ALEX i PROFILE 1014**

Parametr		ALEX (ALC vs KRYZ)	PROFILE 1014 (KRYZ vs PEM + P)
Liczba pacjentów		303: 152 vs 151	343: 172 vs 171
Mediana wieku pacjentów w latach		58 vs 54	52 vs 54
Płeć (odsetek mężczyzn)		45% vs 42%	40% vs 37%
Rasa (%)	Biała	55% vs 54% <sup>a</sup>	53% vs 50%
	Azjatycka	45% vs 46%	45% vs 47%
Przerzuty do OUN		42% vs 38%	26% vs 27% (do mózgu)
Palenie papierosów (%)	Obecnie	8% vs 3%	6% vs 3%
	W przeszłości	32% vs 32%	33% vs 32%
	Nigdy	61% vs 65%	62% vs 65%
Stan zaawansowania choroby (%)	IIIB	3% vs 4%	2% vs 2%
	IV	97% vs 96%	98% vs 98%
Stan sprawności wg ECOG (%)	0–1	93% vs 93%	94% vs 95%
	2	7% vs 7%	6% vs 5%
Typ histologiczny nowotworu (%)	Gruzołakorak	90% vs 94%	94% vs 94%
	Inny	10% vs 6%	6% vs 6%

a) W badaniu ALEX podano odsetki pacjentów rasy nieazjatyckiej.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

*Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:*

1. *Brak zaślepienia w badaniach ALEX i PROFILE-1014.*
2. *Ocenę korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię oparto o analizę istotnych klinicznie punktów końcowych. Jednak dotychczasowe dane z pierwszej analizy cząstkowej badania ALEX nie pozwalają na wnioskowanie o różnicy pomiędzy ocenianymi lekami odnośnie przeżycia całkowitego, co najpewniej związane jest ze zbyt krótkim okresem obserwacji niewystarczającym do wykazania różnic w tym zakresie. Wnioskowanie o przewadze analizowanej interwencji oparto na analizę takich punktów końcowych jak przeżycie wolne od progresji czy jakość życia.*
3. *Brak porównania bezpośredniego dla ALC vs PEM + P, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. Standardem postępowania terapeutycznego w populacji pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ALK w Europie jest kryzotynib stąd też przedstawiono dodatkowo porównanie alektynib vs kryzotynib na podstawie badania head-to-head ALEX.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Wnioskodawca przedstawił bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii z kryzotynibem, uzasadniając to europejskimi wytycznymi praktyki klinicznej, jednakże kryzotynib nie jest aktualnie refundowany w Polsce w I linii leczenia, co tym samym oznacza, że nie stanowi w Polsce praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.

Porównanie ALC vs KRYZ (badanie ALEX), zostało przedstawione w rozdziale 4.2.2. *Informacje na podstawie innych źródeł.*

#### **Ograniczenia dotyczące metodyki badań**

- W badaniu ALEX, jedynym punktem końcowym ocenianym przez niezależną komisję był PFS, pozostałe punkty końcowe podlegały ocenie badaczy. Ze względu na fakt, że badanie było typu open label, należałoby uznać, że badanie oparte na niezależnej ocenie komisji charakteryzowałoby się mniejszym ryzykiem błędu i byłoby najbardziej odpowiednie do zastosowania w procesie decyzyjnym. Ponadto autorzy wytycznych SMC 2018 zwracają uwagę, że forma otwartego badania klinicznego może wpływać na zgłaszanie subiektywnych wyników, takich jak zdarzenia niepożądane i jakość życia.
- W badaniu ALEX autorzy zaznaczyli, że zgodnie z protokołem, *cross-over* pomiędzy grupami nie był dozwolony, ale jednocześnie zawarto adnotację, że pacjenci w grupie KRYZ, u których wystąpiła progresja choroby mogli rozpocząć leczenie ALC. Komisja NICE zwróciła uwagę, że w badaniu ALEX, pacjenci po zaprzestaniu przyjmowania badanego leku, mogli otrzymać leczenie innym lekiem. Stwierdzono w raporcie, że *istnieje znaczna niepewność co do późniejszych terapii otrzymywanych w badaniu i ich wpływu na oszacowania dotyczące przeżycia całkowitego, co należałoby wziąć pod uwagę w procesie decyzyjnym.*
- W publikacji Peters 2017 (główniej publikacji badania ALEX), zawarto informację, że część pacjentów (15/152 w grupie ALC i 36/151 w grupie KRYZ) w momencie zakończenia zbierania danych pozostała w badaniu w celu oceny przeżycia pomimo przerwania terapii zgodnej z protokołem badania. Niejasne jest, czy pacjenci ci otrzymywali inne leczenie i jak wpłynęło to na oszacowane przeżycie całkowite.

#### **Ograniczenia dotyczące wyników badań**

- W badaniu ALEX dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe, mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z grup leczenia. W związku z powyższym, komisja NICE stwierdziła, że nie ma wystarczających dowodów na to, aby określić jak długo alektynib wydłuża życie w porównaniu z kryzotynibem.
- Wyniki OS w badaniu ALEX nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w całkowitym przeżyciu między alektynibem i kryzotynibem, pomimo statystycznie istotnej różnicy w przeżyciu bez progresji.
- Wyniki jakości życia w badaniu ALEX wskazują, że nie ma statystycznie istotnej różnicy między alektynibem, a kryzotynibem pod względem zmniejszenia objawów raka płuc (w tym zgłaszanego przez pacjenta kaszlu, bólu w klatce piersiowej, bólu w innych częściach ciała, zmęczenia i duszności). Jednak u pacjentów otrzymujących alektynib stwierdzono istotne klinicznie zmniejszenie (w porównaniu do wartości początkowej) wielu objawów raka płuca w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kryzotynib.
- W badaniu PROFILE1014, pacjenci z grupy stosującej chemioterapię, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona przez niezależne recenzje radiologiczne, mogli przejść do grupy kryzotynibu. 120

chorych przyjmujących chemioterapię (70%) przeszło na kryzotynib, co wiąże się z utrudnieniami w zakresie jednoznacznej interpretacji uzyskanych wyników dla najistotniejszego klinicznie punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite.

- Ze względu na uwzględnienie efektu *cross over* dotyczącego zmiany leków w przypadku progresji w badaniach ALEX oraz PROFILE 1014 – przynajmniej częściowo wyniki badań nie dotyczą stosowania omawianego leku w ramach terapii I rzutu, ale II rzutu (po nieskuteczności chemioterapii lub kryzotynibu).
- W badaniu PROFILE 1014, schemat PEM+CIS stosowano u 91/169, natomiast schemat PEM+KAR stosowano u 78/169 pacjentów. Brak jest danych, które potwierdzałyby przełożenie struktury stosowanej chemioterapii w badaniu na warunki polskiej praktyki klinicznej.
- W analizie wnioskodawcy wyniki dla PEM+CIS i PEM+KAR podano łącznie, więc ocena skuteczności i bezpieczeństwa ALC względem chemioterapii opiera się na założeniu, że wyniki przedstawione dla PEM+CIS i PEM+KAR oddzielnie byłyby zbliżone. Potwierdzeniem założenia są wyniki przedstawione w suplemencie do głównej publikacji Solomon 2014, w której zaprezentowano dane skuteczności w podziale na typy chemioterapii. Wykazano, że współczynniki odpowiedzi obiektywnej były zbliżone dla każdego rodzaju chemioterapii (PEM-CIS - 47%, PEM-KAR - 44%). HR dla porównania KRYZ vs PEM-CIS wyniósł 0,49 [0,36; 0,37], natomiast HR dla porównania KRYZ vs PEM-KAR wyniósł 0,45 [0,32; 0,62].

#### Ograniczenia dotyczące populacji w badaniach

- W badaniach ALEX oraz PROFILE 1014, populacja azjatycka stanowiła 45-47% pacjentów, co może stanowić utrudnienie podczas odnoszenia wyników do polskiej praktyki klinicznej. Agencja zwraca uwagę, że w badaniu J-ALEX, oceniającym skuteczność alektynibu u japońskich pacjentów z zaawansowanym NSCLC, stosowana dawka alektynibu wynosiła 300 mg dwa razy dziennie i była o połowę niższa niż w badaniu ALEX.







Badanie J-ALEX zostało wykluczone z niniejszej analizy ze względu na

- dawkowanie niezgodne z ChPL Alecensa,
- populację azjatycką,
- kryteria wcześniejszego leczenia (do badania włączano pacjentów nieleczonych – 64% oraz uprzednio leczonych schematem chemioterapii – 36% pacjentów).
- W badaniach ALEX i PROFILE 1014 udział brali chorzy w większości w IV stadium NDRP (96-98%), co należy uwzględnić podczas ekstrapolacji wyników na warunki polskiej praktyki klinicznej, gdzie można się spodziewać wyższego odsetka pacjentów w stadium III. Na podstawie publikacji Barni 2015 i Wójcik 2009 można stwierdzić, że średni odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania NDRP wynosi 47,7%. W badaniu nie uczestniczyli również chorzy ze stopniem zaawansowania nowotworu  , których może uwzględniać program lekowy – patrz Rozdział 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*
- Dominującym podtypem histologicznym nowotworu w badaniach ALEX i PROFILE 1014 był gruczolakorak (90-94%). Inne typy niedrobnokomórkowego raka płuca, takie jak rak wielkokomórkowy, nowotwór o nieustalonym podtypie stanowiły do 6% populacji w badaniach (w tym należy podkreślić, że w badaniu ALEX brak było pacjentów z rakiem wielkokomórkowym w ramieniu ALC). Brak jest tym samym danych o skuteczności i bezpieczeństwie alektynibu w populacji pacjentów z typem nowotworu innym niż o podtypie gruczolowym.
- Różnicę w charakterystyce pacjentów w badaniu ALEX i PROFILE 1014 stanowili pacjenci z przerzutami do OUN w momencie rekrutacji do badania. W badaniu ALEX wspomniana subpopulacja stanowiła 38-42%, natomiast w badaniu PROFILE 1014 26-27% (przerzuty do mózgu).

W tabeli poniżej znajduje się przedstawiona przez wnioskodawcę ocena jakości badań wykonana na podstawie Cochrane Handbook.

**Tabela 20. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badań ALEX oraz PROFILE 1014 na podstawie Cochrane Handbook**

Ryzyko błędu systematycznego	Badanie ALEX	Badanie PROFILE 1014
<b>generowanie sekwencji losowej</b> (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
<b>utajenie reguły alokacji</b> (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
<b>zaślepienie pacjentów i personelu</b> (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko* 	Wysokie ryzyko* 
<b>zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe</b> (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 

<b>niekompletne dane końcowe</b> (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
<b>selektywna prezentacja wyników</b> (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
<b>inne źródła błędów</b> (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 

\* Brak zaślepienia, badanie miało charakter otwarty, autorzy badania opisali racjonalne uzasadnienie tego typu metodyki, ale nie podali argumentów dotyczących wpływu tej metodyki na uzyskane wyniki

## Komentarz Agencji

W opinii Agencji, ryzyko błędu systematycznego wynikające z zaślepienia osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias) w badaniu ALEX należałoby uznać jako wysokie ze względu na brak zaślepienia badaczy, którzy przeprowadzali ocenę wyników dla większości punktów końcowych. Niezależna komisja oceniająca dokonała oceny wyników tylko dla PFS.

### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

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  $p$ .

Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Büchera. Interwencję ocenianą (ALC) i komparator (PEM + P) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (KRYZ), wyznaczając ryzyko względne (RR/HR) / różnicę średnich (MD) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR/HR/MD wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków (ALC vs PEM + P).

Do porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera wykorzystano wyniki HR z liczbą miejsc po przecinku raportowaną w badaniach, a także wyniki RR i MD będące efektem obliczeń własnych, gdzie wykorzystano wynik dla 95% CI z liczbą miejsc po przecinku wynoszącą 2.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności porównania alektynib vs chemioterapia

#### Przeżycie całkowite

W porównaniu pośrednim nie wykazano statystycznie istotnych różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupami ALC i PEM + P.

Tabela 21. Przeżycie całkowite dla porównania ALC vs PEM + P

Mediana okresu obserwacji [mies.]		OS, HR [95%CI]		
ALC vs PEM + P	PEM + P vs KRYZ	ALC vs KRYZ*	PEM + P vs KRYZ**	ALC vs PEM + P
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	0,76 [0,48; 1,20]	Bez dostosowania do <i>cross-over</i> : 1,22 [0,79; 1,85] <sup>a</sup>	0,62 [0,33; 1,16]



Mediana okresu obserwacji [mies.]		OS, HR [95%CI]		
ALC vs PEM + P	PEM + P vs KRYZ	ALC vs KRYZ*	PEM + P vs KRYZ**	ALC vs PEM + P
			Dostosowanie do <i>cross-over</i> (test Wilcoxon): 1,67 [0,70; 3,70] <sup>b</sup>	0,46 [0,18; 1,18]
			Dostosowanie do <i>cross-over</i> (test Log-rank): 1,49 [0,68; 3,57] <sup>c</sup>	0,51 [0,20; 1,32]

\* W publikacji ALEX (ALC vs KRYZ) autorzy podali, że mediana OS nie została osiągnięta dla żadnej z porównywanych grup. Roczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wyniosło 84,3 % [78,4; 90,2] w grupie ALC oraz 82,5% [76,1; 88,9] dla KRYZ.

\*\* W publikacji PROFILE1014 (KRYZ vs PEM+ P), roczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wyniosło 84% dla KRYZ i 79% dla grupy PEM+P.

a) Wartość HR dla porównania KRYZ vs PEM + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,82 [0,54; 1,26], obliczenia własne dla porównania PEM + P vs KRYZ.

b) Wartość HR dla porównania KRYZ vs PEM + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,60 [0,27; 1,42], obliczenia własne dla porównania PEM + P vs KRYZ.

c) Wartość HR dla porównania KRYZ vs PEM + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,67 [0,28; 1,48], obliczenia własne dla porównania PEM + P vs KRYZ.

## Progresja choroby

W ramach porównania pośredniego wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby było znamienne statystycznie dłuższe wśród pacjentów leczonych ALC w porównaniu z grupą PEM+ P. Wyniki takie odnotowano zarówno w populacji ITT, jak również w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność (lub brak) przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badań. Ponadto ALC w sposób istotny statystycznie przyczynił się do wydłużenia czasu do progresji w OUN w porównaniu z PEM+ P.

**Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) dla porównania ALC vs PEM+ P**

Mediana okresu obserwacji [mies.]		PFS, HR [95%CI]		
ALC vs KRYZ	PEM+ P vs KRYZ	ALC vs KRYZ*	PEM + P vs KRYZ**	ALC vs PEM+ P
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	<b>Badacz: 0,47 [0,34; 0,65]</b>	Nie oceniano	ND
		<b>Komisja: 0,50 [0,36; 0,70]</b>	<b>Komisja: 2,22 [1,67; 2,86]<sup>a</sup></b>	<b>0,23 [0,15; 0,35]</b>

\* W publikacji ALEX (ALC vs KRYZ) autorzy podali, że 12 miesięczne estymowane przeżycie bez progresji choroby w ocenie badacza wyniosło 68% w grupie ALC oraz 49% w grupie KRYZ. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza nie została osiągnięta dla ALC [17,7; NE], natomiast mediana PFS w grupie KRYZ wyniosła 11,1 mies. [9,1; 13,1]. W ocenie niezależnej opinii mediana PFS dla ALC wyniosła 25,7 mies. [19,9; NE], natomiast dla KRYZ 10,4 mies. [7,7; 14,6].

\*\* W publikacji PROFILE1014 (KRYZ vs PEM+ P), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji wyniosła 10,9 mies. [8,3; 13,9] dla KRYZ i 7,0 mies. [6,8; 8,2] w grupie PEM + P.

a) Wartość HR dla porównania KRYZ vs PEM+ P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,45 [0,35; 0,60], obliczenia własne dla porównania PEM+ P vs KRYZ.

**Tabela 23. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania ALC vs PEM + P (analiza w podgrupach w zależności od obecności przerzutów w OUN w momencie rekrutacji do badania (*baseline*))**

Mediana okresu obserwacji [mies.]		PFS, HR [95%CI]		
ALC vs KRYZ	PEM + P vs KRYZ	ALC vs KRYZ	PEM + P vs KRYZ*	ALC vs PEM + P
<b>Brak przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)</b>				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	<b>0,51 [0,33; 0,80]</b>	<b>1,96 [1,45; 2,63]</b>	<b>0,26 [0,15; 0,44]</b>
<b>Obecne przerzuty do OUN w momencie rekrutacji do badania (<i>baseline</i>)<sup>a</sup></b>				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	<b>0,40 [0,25; 0,64]</b>	<b>2,50 [1,45; 4,35]</b>	<b>0,16 [0,08; 0,33]</b>

\* W publikacji PROFILE1014 (KRYZ vs PEM+ P), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla subpopulacji pacjentów bez przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania, wyniosła 11,1 mies. [8,3; 14,0] dla KRYZ i 7,2 mies. [6,9; 8,3] w grupie PEM + P. W populacji pacjentów z obecnymi przerzutami do OUN w momencie rekrutacji do badania, mediana PFS wyniosła 9,0 mies. [6,8; 15,0] dla KRYZ i 4,0 mies. [1,5; 6,8] dla PEM + P

a) W przypadku porównania PEM + P vs KRYZ przerzuty wewnątrzczaszkowe.

**Tabela 24. Czas do progresji choroby (TTP) w OUN dla porównania ALC vs PEM + P**

Mediana okresu obserwacji [mies.]		TTP, HR [95%CI]		
ALC vs KRYZ	PEM + P vs KRYZ	ALC vs KRYZ*	PEM + P vs KRYZ**	ALC vs PEM + P
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	<b>0,16 [0,10; 0,28]</b>	1,67 [0,95; 2,94] <sup>a</sup>	<b>0,10 [0,04; 0,21]</b>

\* W publikacji ALEX (ALC vs KRYZ) autorzy podali, że odsetek pacjentów z progresją w OUN wyniósł 12% w grupie ALC i 45% w grupie KRYZ. 12 miesięczny skumulowany odsetek pacjentów z progresją w OUN wyniósł 9% w grupie ALC oraz 41% w grupie KRYZ.

\*\* W publikacji PROFILE1014 (KRYZ vs PEM+ P) nie osiągnięto mediany czasu do progresji choroby w OUN dla KRYZ w populacji ogólnej, natomiast dla PEM+P mediana wyniosła 17,8 mies. [13,9; NR]

a) Wartość HR dla porównania KRYZ vs PEM + P raportowana przez autorów publikacji wynosiła 0,60 [0,34; 1,05], obliczenia własne wnioskodawcy dla porównania PEM + P vs KRYZ. Autorzy publikacji zdefiniowali tę progresję jako progresję wewnątrzczaszkową.

## Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim wykazano, że w grupie ALC w porównaniu z PEM + P przyczynia się do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie, w tym także częściową odpowiedź na leczenie.

**Tabela 25. Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs PEM + P**

Mediana okresu obserwacji [mies.]		RR [95%CI]		
ALC vs PEM + P	PEM + P vs KRYZ	ALC vs KRYZ*	PEM + P vs KRYZ**	ALC vs PEM + P
<b>Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)</b>				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	1,10 [0,98; 1,23]	<b>0,61 [0,51; 0,74]</b>	<b>1,80 [1,44; 2,25]</b>
<b>Całkowita odpowiedź (CR)</b>				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	2,98 [0,61; 14,53]	0,67 [0,11; 3,96]	4,44 [0,41; 48,04]
<b>Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)</b>				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	1,06 [0,94; 1,21]	<b>0,60 [0,50; 0,73]</b>	<b>1,76 [1,40; 2,22]</b>
<b>Stabilna choroba (SDi)<sup>a</sup></b>				
18,6 vs 17,6	16,7 vs 17,4	<b>0,37 [0,18; 0,77]</b>	<b>2,19 [1,49; 3,21]</b>	<b>0,17 [0,07; 0,39]</b>

\* W publikacji ALEX (ALC vs KRYZ) autorzy podali, że ogólną odpowiedź na leczenie raportowano u 82,9% [76,0; 88,5] pacjentów w grupie ALC oraz u 75,5% [67,8; 82,1] w grupie KRYZ, p=0,009. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w grupie ALC, natomiast w grupie KRYZ wyniosła 11,1 mies. [7,9; 13,0].

\*\* W publikacji PROFILE1014 (KRYZ vs PEM+ P) autorzy podali, że ogólną odpowiedź na leczenie raportowano u 74% pacjentów w grupie KRYZ oraz u 45% w grupie PEM+P, p=0,001. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 11,3 mies. [8,1; 13,8] w grupie KRYZ, natomiast w grupie PEM + P wyniosła 5,3 mies. [4,1; 5,8].

a) Traktowano jako pozytywny punkt końcowy.

## Zaprzestanie terapii

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ALC i PEM + P odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii zarówno ogółem, jak również z uwzględnieniem przyczyny przerwania terapii.

**Tabela 26. Zaprzestanie terapii dla porównania ALC vs PEM + P**

Przyczyna zaprzestania	Zaprzestanie terapii ogółem, RR [95%CI]		
	ALC vs KRYZ*	PEM + P vs KRYZ**	ALC vs PEM + P
<b>Ogółem</b>	<b>0,64 [0,52; 0,79]</b>	<b>0,67 [0,52; 0,85]</b>	0,96 [0,70; 1,33]
<b>Progresja choroby</b>	<b>0,68 [0,49; 0,94]</b>	<b>0,48 [0,32; 0,74]<sup>a</sup></b>	1,40 [0,82; 2,40]
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	0,89 [0,48; 1,64]	1,34 [0,65; 2,75]	0,66 [0,26; 1,71]
<b>Zgon*</b>	0,33 [0,07; 1,61]	0,67 [0,19; 2,33]	0,49 [0,07; 3,71]
<b>Ogólne pogorszenie stanu zdrowia</b>	0,40 [0,08; 2,02]	0,50 [0,19; 1,31]	0,79 [0,12; 5,21]
<b>Wycofanie zgody przez pacjenta</b>	<b>0,27 [0,08; 0,95]</b>	0,34 [0,09; 1,22]	0,81 [0,13; 4,89]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: 18,6 vs 17,6 dla porównania ALC vs KRYZ i 16,7 vs 17,4 dla porównania PEM + P vs KRYZ.

\* W momencie zakończenia zbierania danych, w badaniu ALEX (ALC vs KRYZ) raportowano 35 zgonów w grupie ALC (23%) i 40 zgonów w grupie KRYZ (26%)

\*\* W momencie zakończenia zbierania danych, w badaniu PROFILE1014 (KRYZ vs PEM+ P) raportowano 44 zgonów w grupie KRYZ (26%) i 46 (27%) zgonów w grupie PEM + P (z uwzględnieniem cross-over).

a) Progresa lub nawrót choroby.

## Jakość życia

W grupie ALC istotnie statystycznie niższy był poziom odczuwania zmęczenia niż w ramieniu PEM + P,

**Tabela 27. Średnia zmiana wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (globalna ocena jakości życia oraz skale funkcjonalne) dla porównania ALC vs PEM + P**

Domena	MD [95%CI]		
	ALC vs KRYZ <sup>a</sup>	PEM + P vs KRYZ <sup>b</sup>	ALC vs PEM + P
<b>EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)</b>			
<b>Globalna ocena stanu zdrowia</b>	10,07 [-28,72; 48,86]	<b>-13,83 [-16,92; -10,74]</b>	23,90 [-15,01; 62,81]
<b>EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej)</b>			
<b>Ból</b>	-12,07 [-45,05; 20,91]	<b>9,93 [6,63; 13,23]</b>	-22,00 [-55,14; 11,14]
<b>Zmęczenie</b>	-36,05 [-83,10; 11,00]	<b>15,00 [11,48; 18,52]</b>	<b>-51,05 [-98,24; -3,86]</b>
<b>Biegunka</b>		<b>-12,49 [-16,00; -8,98]</b>	
<b>Utrata apetytu</b>		<b>13,50 [8,97; 18,03]</b>	
<b>Zaparcia</b>		4,43 [-0,14; 9,00]	
<b>Nudności i wymioty</b>		<b>3,45 [0,05; 6,85]</b>	
<b>Bezsenna</b>		<b>10,04 [5,86; 14,22]</b>	
<b>EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawowej)</b>			
<b>Ból w klatce piersiowej</b>	-32,79 [-75,23; 9,65]	<b>8,09 [4,84; 11,34]</b>	-40,88 [-83,45; 1,69]
<b>Ból w innych częściach ciała</b>	-16,27 [-42,82; 10,28]	<b>6,78 [3,32; 10,24]</b>	-23,05 [-49,82; 3,72]
<b>Neuropatia obwodowa</b>		<b>-3,35 [-6,58; -0,12]</b>	
<b>Zaburzenia połykania</b>		-0,66 [-3,10; 1,78]	

MD – średnia różnic (ang. mean difference)

a) Wartości (średnie oraz SE) odczytane z wykresów dla ostatniego pomiaru, w którym podano wyniki zarówno dla grupy ALC jak i KRYZ. Wartość baseline to 0. Zmiana względem baseline wynosząca  $\geq 10$  uznawana była za klinicznie istotną. Dane z raportu EUnethTA 2018 oraz

b) Dane z raportu do badania PROFILE1014 (NCT01154140) dostępnego na stronie clinical.trials.gov. Pomiar od 1. dnia 1. cyklu leczenia do zakończenia leczenia, wycofania zgody lub do przejścia cross-over. Wartości powyżej 0 (baseline) oznaczają poprawę jakości życia. Im wyższy wynik dodatni tym większa poprawa. Zmiana względem baseline wynosząca  $\geq 10$  uznawana była za klinicznie istotną.

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ALC i PEM + P odnośnie do ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, a także AE prowadzących do zgonu, AE prowadzących do zaprzestania terapii oraz ryzyka wystąpienia zgonu uznanego za związany z leczeniem. U pacjentów leczonych ALC w porównaniu z grupą PEM + P istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia nudności oraz wymiotów niezależnie od stopnia nasilenia. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych



analizowanych w ramach porównania pośredniego nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między ALC i PEM + P.

**Tabela 28. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz szczegółowe zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia dla porównania ALC vs PEM + P**

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	ALC vs KRYZ	PEM + P* vs KRYZ	ALC vs PEM + P
<b>Ogółem</b>			
AE ogółem	1,00 [0,96; 1,04]	0,98 [0,95; 1,01]	1,02 [0,97; 1,07]
SAE ogółem	0,97 [0,68; 1,38]	0,82 [0,60; 1,13]	1,18 [0,73; 1,91]
AE prowadzące do zgonu	0,71 [0,23; 2,19]	<b>0,20 [0,07; 0,58]</b>	3,51 [0,75; 16,36]
Zgon uznany za związany z leczeniem	0,20 [0,01; 4,10]	3,04 [0,12; 73,99]	0,07 [0,001; 5,34]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	0,89 [0,48; 1,64]	1,16 [0,67; 2,00]	0,77 [0,34; 1,75]
<b>Szczegółowe AE</b>			
Nudności	<b>0,29 [0,19; 0,45]</b>	1,05 [0,88; 1,27]	<b>0,27 [0,17; 0,44]</b>
Biegunka	<b>0,26 [0,16; 0,42]</b>	<b>0,21 [0,14; 0,32]</b>	1,24 [0,67; 2,31]
Wymioty	<b>0,19 [0,10; 0,34]</b>	0,78 [0,60; 1,01]	<b>0,24 [0,13; 0,47]</b>
Nieukładowe zawroty głowy	0,57 [0,29; 1,11]	<b>0,55 [0,32; 0,96]</b>	1,02 [0,43; 2,44]
Zaburzenia odczuwania smaku	<b>0,14 [0,05; 0,38]</b>	<b>0,20 [0,10; 0,40]</b>	0,68 [0,20; 2,31]
Niedokrwistość	<b>4,26 [1,93; 9,39]</b>	<b>3,64 [2,14; 6,20]</b>	1,17 [0,45; 3,03]
Zaparcia	1,05 [0,77; 1,45]	<b>0,70 [0,52; 0,93]</b>	1,51 [0,98; 2,32]
Zmęczenie	1,15 [0,71; 1,87]	1,34 [0,99; 1,82]	0,86 [0,48; 1,52]
<b>AE stopnia 3–5**</b>			
Nudności	0,20 [0,02; 1,68]	1,52 [0,26; 8,97]	0,13 [0,01; 2,10]
Biegunka	0,14 [0,01; 2,72]	0,25 [0,03; 2,24]	0,56 [0,01; 22,05]
Wymioty	0,09 [0,01; 1,62]	1,69 [0,41; 6,95]	0,05 [0,002; 1,34]
Niedokrwistość	6,95 [0,87; 55,84]	<b>31,36 [1,89; 520,01]</b>	0,22 [0,01; 7,32]
Zmęczenie	2,98 [0,12; 72,59]	0,81 [0,22; 2,96]	3,68 [0,12; 115,53]
Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie	0,09 [0,01; 1,62]	0,11 [0,01; 2,07]	0,80 [0,01; 48,68]
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym (pneumonia)	1,32 [0,30; 5,82]	0,51 [0,09; 2,73]	2,61 [0,28; 24,64]
Zatorowość płucna	0,40 [0,08; 2,02]	1,01 [0,45; 2,27]	0,39 [0,06; 2,41]
Hiponatremia	0,66 [0,11; 3,91]	4,05 [0,46; 35,84]	0,16 [0,01; 2,72]
Neutropenia	0,08 [0,004; 1,34]	1,38 [0,80; 2,40]	0,06 [0,003; 1,03]

Okres obserwacji: mediana [mies.]: 18,6 vs 17,6 dla porównania ALC vs KRYZ i 16,7 vs 17,4 dla porównania PEM + P vs KRYZ.

\* Należy zaznaczyć, iż w przypadku grupy PEM + P wyniki związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych raportowane były dla mediany stosowania PEM + P równej 4,1 miesiąca (wyniki sprzed cross-over do KRYZ), a dla KRYZ dla mediany wynoszącej 10,9 miesiąca.

\*\* W przypadku porównania PEM + P vs KRYZ stopnia 3–4.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W raporcie EUnetHTA z 2018 roku oceniającym stosowanie ALC u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, kryzotynib i cerytynib zostały uznane za najbardziej odpowiednie komparatory dla alektynibu ze względu na rejestrację obu preparatów w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego NDRP z dodatnim wynikiem testu ALK.

Należy jednak podkreślić, że **kryzotynib (produkt Xalkori) nie jest aktualnie refundowany w Polsce w I linii leczenia** (finansowany jest tylko w II lub III linii leczenia), co tym samym oznacza, że **nie stanowi w Polsce praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu**. Nie mniej jednak Agencja zdecydowała się na przedstawienie badania ALEX, bezpośrednio porównującego ALC vs KRYZ w ramach dodatkowych informacji skuteczności i bezpieczeństwa.

Ponadto Agencja zwraca uwagę, że **potencjalną technologią alternatywną dla alektynibu jest również cerytynib** (produkt Zykadia), który jest obecnie technologią niefinansowaną w Polsce ze środków publicznych, jednakże wniosek o refundację cerytynibu podlega aktualnie ocenie AOTMiT. Cerytynib jest, analogicznie do alektynibu, zarejestrowany m.in. w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP. **W raporcie EUnetHTA przedstawiono porównanie pośrednie ALC vs CER**, którego wyniki przedstawiono w niniejszym opracowaniu

#### Wyniki bezpośredniego porównania skuteczności porównania alektynib vs kryzotynib (badanie ALEX)

##### Przeżycie całkowite

W pierwszej analizie cząstkowej z badania ALEX w żadnej z grup nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela 29. Przeżycie całkowite dla porównania ALC vs KRYZ – ocena badacza

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		KRYZ		ALC vs KRYZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
18,6 vs 17,6	152	NE [NE; NE]	151	NE [NE; NE]	0,76 [0,48; 1,20]	0,24

NE – nieoznaczalne (ang. not estimable)

Tabela 30. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym dla porównania ALC vs KRYZ

Czas od randomizacji	ALC		KRYZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
12 mies.	152	84% [78; 90]	151	83% [76; 89]

##### Progresja choroby

Stosowanie ALC w porównaniu z KRYZ przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie badacza, jak i niezależnej komisji. W przypadku oceny niezależnej komisji mediana przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów stosujących ALC była ponad 2-krotnie dłuższa niż mediana u pacjentów stosujących KRYZ.

W grupie ALC po 12 mies. od randomizacji estymowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby był o prawie 20% wyższy niż w grupie KRYZ. Jeszcze większą różnicę na korzyść ALC odnotowano w przypadku odsetka pacjentów z progresją w OUN, którą ponad 4-krotnie częściej obserwowano w grupie KRYZ niż w ramieniu ALC.

Analiza w podgrupach wykazała również istotną statystycznie przewagę ALC nad KRYZ wśród pacjentów z przerzutami do OUN stwierdzonymi w momencie włączenia do badania.

Ponadto w grupie ALC w porównaniu z grupą KRYZ odnotowano istotnie statystycznie mniej przypadków wystąpienia progresji w OUN bez wcześniejszej systemowej (układowej) progresji choroby.

Tabela 31. Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs KRYZ

Mediana okresu obserwacji [mies.]	ALC		KRYZ		ALC vs KRYZ	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Ocena badacza</b>						
18,6 vs 17,6	152	NR [17,7; NE]	151	11,1 mies. [9,1; 13,1]	<b>0,47 [0,34; 0,65]</b>	<0,001
<b>Ocena niezależnej komisji</b>						
18,6 vs 17,6	152	25,7 mies. [19,9; NE]	151	10,4 mies. [7,7; 14,6]	<b>0,50 [0,36; 0,70]</b>	<0,0001

NE – nieoznaczalne (ang. not estimable); NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

Tabela 32. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji dla porównania ALC vs KRYZ

Czas od randomizacji	ALC		KRYZ	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
<b>Populacja ogólna</b>				
12 mies.	152	68% [61; 76]	151	49% [40; 57]
<b>Pacjenci z progresją w OUN</b>				
12 mies.	152	9% [5; 15]	151	41% [33; 49]

Tabela 33. Czas do progresji (TTP) w OUN dla porównania ALC vs KRYZ – ocena niezależnej komisji

Mediana okresu obserwacji [mies.]	Punkt końcowy	ALC		KRYZ		ALC vs KRYZ	
		N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	HR [95%CI]	Wartość p
18,6 vs 17,6	TTP w OUN	152	bd	151	bd	<b>0,16 [0,10; 0,28]</b>	p<0,0001

TTP – czas do progresji choroby (ang. time to progression)

Tabela 34. Odsetki pacjentów z progresją systemową (układową) oraz progresją w OUN dla porównania ALC vs KRYZ – ocena niezależnej komisji

Punkt końcowy	ALC	KRYZ	ALC vs KRYZ	
	n/N (%)	n/N (%)	HR [95%CI]	Wartość p
Progresja w OUN bez wcześniejszej systemowej (układowej) progresji choroby	18/152 (12%)	68/151 (45%)	<b>0,16 [0,10; 0,28]</b>	<0,0001
Systemowa (układowa) progresja choroby bez wcześniejszej progresji w OUN	36/152 (24%)	33/151 (22%)	0,81 [0,49; 1,31]	0,38
Zgon bez wcześniejszej progresji systemowej (układowej) lub progresji w OUN	11/152 (7%)	9/151 (6%)	0,68 [0,26; 1,77]	0,43

### Wyniki skuteczności porównania alektynib vs cerytynib – metaanaliza sieciowa

Do metaanalizy sieciowej włączono 3 RCT:

- ALEX (ALC vs CRZ),
- PROFILE 1014 (CRZ vs PEM + P),
- ASCEND-4 (CER vs PEM + P).

### Ograniczenia zidentyfikowane w raporcie EUnetHTA 2018

Autorzy raportu EUnetHTA zwrócili uwagę, że model metaanalizy sieciowej przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny nie uwzględnia niejednorodności między badaniami, dlatego też zaobserwowane wyniki należy uznać za niepewne. W badaniu ASCEND-4 zastosowano 4 cykle leczenia pemetreksedem z dodatkiem cisplatyny

lub karboplatyny, a następnie leczenie podtrzymujące pemetreksedem, podczas gdy w badaniu PROFIL 1014 możliwe było stosowanie 6 cykli tego samego schematu, bez terapii podtrzymującej z pemetreksedem. Dodatkowymi ograniczeniami zidentyfikowanymi przez autorów raportu były potencjalne zakłócenia wyników OS z powodu *cross-over*, które były dozwolone w badaniach PROFIL 1014 i ASCEND-4, także niedojrzałość danych OS.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALEX (ALC vs KRYZ) wynosiła 18,6 mies. w grupie ALC oraz 17,6 mies. w grupie KRYZ, natomiast mediana okresu obserwacji w badaniu ASCEND-4 (CER vs PEM + P) wynosiła 19,7 mies. dla wszystkich pacjentów.

Analiza wykazała, że stosowanie ALC w porównaniu z CER przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji wykazała również istotną statystycznie przewagę ALC nad CER wśród pacjentów z przerzutami do OUN.

Mediana przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa w grupie ALC niż w grupie CER (25,7 mies. vs 16,6 mies.).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie, w tym ogólnej odpowiedzi na leczenie i wskaźnika kontroli choroby

W grupie ALC w porównaniu z CER wykazano istotne statystycznie mniejsze ryzyko zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, przy porównywalnym ryzyku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki lub przerwania terapii.

**Tabela 35. Skuteczność terapii dla porównania ALC vs CER – metaanaliza sieciowa**

Punkt końcowy	ALC vs CER	
	HR [95% CI]	OR [95% CI]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)*	0,41 [0,25; 0,67] <sup>a</sup>	ND
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z przerzutami do OUN*	0,30 [0,13; 0,71] <sup>a</sup>	ND
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)*	ND	0,69 [0,30; 1,61]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)*	ND	0,72 [0,26; 1,95]
Przeżycie całkowite (OS)	0,85 [0,41; 1,73]	ND

\* Ocena niezależnej komisji.

a) Efekt może być zawyżony ze względu na włączenie do analizy leczenia podtrzymującego PEM w badaniu ASCEND-4 (ramie PEM + P).

**Tabela 36. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa w badaniach ALEX (ALC vs KRYZ) oraz ASCEND-4 (CER vs PEM + P)**

Punkt końcowy	ALC	KRYZ	CER
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zgony ogółem	35/152 (23%)	40/151 (27%)	48/189 (25%)
AE ogółem <sup>a</sup>	147/152 (97%)	146/151 (97%)	189/189 (100%)
SAE ogółem	43/152 (28%)	44/151 (29%)	70/189 (37%)
AE związane z leczeniem	117/152 (77%)	134/151 (89%)	184/189 (97%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	17/152 (11%)	19/151 (13%)	21/189 (11%)
AE prowadzące do redukcji dawki	24/152 (16%)	31/151 (21%)	152/189 (80%) <sup>b</sup>
AE prowadzące do przerwania terapii	29/152 (19%)	38/151 (25%)	131/189 (69%)
AE prowadzące do wycofania zgody przez pacjenta	0/152 (0%)	2/151 (1%)	bd
AE ≥3. stopnia	63/152 (41%)	76/151 (50%)	148/189 (78%) <sup>c</sup>
AE prowadzące do zgonu (5. stopnia)	5/152 (3%)	7/151 (5%)	11/189 (6%)

a) Całkowita liczba AE wyniosła odpowiednio dla grup: ALC: 1196, KRYZ: 1365, CER: bd.

b) Zmiana dawkowania lub przerwanie terapii.  
c) 3. lub 4. stopnia.

**Tabela 37. Bezpieczeństwo terapii dla porównania ALC vs CER – metaanaliza sieciowa**

Punkt końcowy	ALC vs CER
	OR [95% CI]
AE 3. lub 4. stopnia	0,36 [0,16; 0,79]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	0,62 [0,19; 2,05]
AE prowadzące do redukcji dawki lub przerwania terapii	1,02 [0,30; 4,68]

#### Dodatkowe publikacje zidentyfikowane przez analityków Agencji

Poniżej przedstawiono skrótowy opis metodyki i wyników dodatkowych publikacji (badania wtórne) zidentyfikowanych przez analityków Agencji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa alektynibu w populacji szerszej niż wnioskowana (I i II linia leczenia).

#### Fan 2018

Cel: Synteza ilościowa wyników różnych prób klinicznych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa alektynibu.

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, 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. Wyniki dla zagregowanych parametrów dotyczących skuteczności są następujące: PFS: 9,36 miesięcy (95% CI: 7,38% - 11,34%), ORR 70% (95% CI: 57% - 82%), wskaźnik kontroli choroby 88% (95% CI: 82% - 94%), wewnątrzczaszkowy ORR 52% (95% CI: 45%-59%). Pacjenci nieleczeni wcześniej inhibitorem ALK mieli lepsze odpowiedzi niż pacjenci wcześniej leczeni kryzotynibem. Zagregowany wskaźnik dyskontynuacji terapii wyniósł 7% (95% CI: 4%-10%), a zagregowany wskaźnik redukcji dawki lub przerwania leczenia wyniósł 33% (95% CI: 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.

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.

**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.

**Wyniki:** Do opracowania włączono 10 badań klinicznych liczących ogółem 1908 pacjentów. Przypadków podniesienia wszystkich stopni AST było 25,2% (95% CI 17,7–34,7%), a ALT 26% (95% CI 17,8–36,3%). Natomiast przypadków zwiększenia AST stopnia 3 i 4 było 7% (95% CI: 5,4–9%), a ALT 9,9% (95%CI: 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% (95%CI: 31,3–74,6%), alektynib – 13,3% (95%CI: 6,7–24,7%) i kryzotynib – 26,9% (95%CI: 13,4–46,6%). Natomiast w AST cerytynib wyniósł 41,9% (95% CI: 23,3–63,1%), alektynib – 14,7% (95% CI: 7,1–28,2%), a kryzotynib – 25% (95% CI: 14,2–34,7%). W porównaniu do chemioterapii inhibitory ALK znacznie zwiększyły ryzyko wzrostu AST (wszystkie stopnie razem - RR 2,30, 95%CI: 1,87–2,83, p < 0.001; stopień 3 i 4 - RR 10,14, 95%CI: 3,9–26,39, p < 0.001) oraz ALT (wszystkie stopnie razem - RR 2,37, 95%CI: 1,97–2,86, p < 0.001; stopień 3 i 4 - RR 7.34, 95% CI: 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.

#### 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.

#### Informacje przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alecensa

Dane opisane w ChPL dotyczą ekspozycji na produkt Alecensa u 405 chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP, którzy uczestniczyli w jednym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (BO28984-badanie ALEX - pacjenci wcześniej nieleczeni) u oraz w dwóch jednoramiennych badaniach klinicznych II fazy (NP28761, NP28673 - pacjenci leczeni wcześniej kryzotynibem).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych (występującymi  $\geq$  20% pacjentów) były zaparcia (35%), obrzęk (30%, w tym obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk powiek, obrzęk okołoczołowy, obrzęk twarzy i obrzęk umiejscowiony) oraz ból mięśni (28%, w tym ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy).

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane występujące u pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Alecensa w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu.

Wymienione działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji narządów i układów, przyporządkowując je do następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ( $\geq$  1/10), często ( $\geq$  1/100 do < 1/10), niezbyt często ( $\geq$  1/1000 do < 1/100), rzadko ( $\geq$  1/10 000 do < 1/1000) lub bardzo rzadko (< 1/10 000). W obrębie każdej klasy narządów i układów działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.



Tabela 38. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) i po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Działania niepożądane (MedDRA)		Alecensa, N=405		
		Wszystkie stopnie (%)	Kategoria częstości występowania (wszystkie stopnie)	Stopnie 3. i 4. (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość <sup>1)</sup>	17	Bardzo często	3,0
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku <sup>2)</sup>	5,2	Często	0,2
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia <sup>3)</sup>	8,6	Często	0
Zaburzenia serca	Bradykardia <sup>4)</sup>	8,9	Często	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc	0,7	Niezbyt często	0,2
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia	35	Bardzo często	0
	Nudności	19	Bardzo często	0,5
	Biegunka	16	Bardzo często	0,7
	Wymioty	11	Bardzo często	0,2
	Zapalenie jamy ustnej <sup>5)</sup>	3,0	Często	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny <sup>6)</sup>	18	Bardzo często	3,2
	Zwiększenie aktywności AspAT	15	Bardzo często	3,7
	Zwiększenie aktywności AIAT	14	Bardzo często	3,7
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej**	6,2	Często	0,2
	Polekowe uszkodzenie wątroby <sup>7)</sup>	0,7	Niezbyt często	0,7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>8)</sup>	18	Bardzo często	0,5
	Nadwrażliwość na światło	9,1	Często	0,2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni <sup>9)</sup>	28	Bardzo często	0,7
	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	10	Bardzo często	3,2
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	7,2	Często	0,7*
	Ostre uszkodzenie nerek	1,0	Często	1,0*

\* W tym jedno zdarzenie 5. stopnia

\*\* Zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej zgłaszano po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz w rejestracyjnych badaniach klinicznych fazy II i fazy III.

1) obejmuje przypadki niedokrwistości i obniżenia poziomu hemoglobiny

2) obejmuje przypadki zaburzeń smaku i obniżonej zdolności odczuwania smaku

3) obejmuje przypadki niewyraźnego widzenia, zaburzenia widzenia, mętów w ciele szklonym, obniżonej ostrości wzroku, astenopii oraz podwójnego widzenia

4) obejmuje przypadki bradykardii i bradykardii zatokowej

5) obejmuje przypadki zapalenia jamy ustnej i owrzodzenia jamy ustnej

6) obejmuje przypadki zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemii oraz wzrostu stężenia bilirubiny sprzężonej

7) obejmuje polekowe uszkodzenie wątroby według MedDRA zaobserwowane u dwóch pacjentów oraz przypadek zwiększenia aktywności AspAT i AIAT 4. stopnia zaobserwowany u jednego pacjenta, u którego wystąpiło udokumentowane polekowe uszkodzenie wątroby potwierdzone biopsją wątroby

8) obejmuje przypadki wysypki, wysypki grudkowo-plamistej, trądzikowego zapalenia skóry, rumienia, uogólnionej wysypki, wysypki grudkowej, wysypki świądowej, wysypki plamistej i wysypki złuszczonej

9) obejmuje przypadki bólu mięśni i bólu mięśni szkieletowych

10) obejmuje przypadki obrzęku obwodowego, obrzęku, obrzęku uogólnionego, obrzęku powiek, obrzęku okołoczołowego, obrzęku twarzy i obrzęku umięściowionego

## Opis wybranych działań niepożądanych leku na podstawie ChPL Alecensa

### Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa występowała ciężka postać śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc. W badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984) u 1 pacjenta z grupy 405 osób leczonych produktem leczniczym Alecensa (0,2%) wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc stopnia 3. Zdarzenie to doprowadziło do zakończenia leczenia produktem Alecensa. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc stopnia 3. lub 4. nie były obserwowane u pacjentów otrzymujących produkt Alecensa, natomiast były obserwowane u 2,0% pacjentów otrzymujących kryzotynib. Nie odnotowano przypadków śródmiąższowej choroby płuc zakończonej zgonem w żadnym z badań klinicznych. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów wskazujących na wystąpienie zapalenia płuc.

### Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984), u dwóch pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności AspAT/AIAT 3.-4. stopnia, obserwowano polekowe uszkodzenie wątroby potwierdzone biopsją wątroby. Ponadto, u jednego pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane w 4. stopniu nasilenia polegające na polekowym uszkodzeniu wątroby. Dwa z tych przypadków doprowadziły do zakończenia leczenia produktem



Alecensa. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984) obserwowano działania niepożądane w postaci zwiększenia aktywności AspAT oraz AIAT (odpowiednio u 15% i 14%). Większość tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a zdarzenia stopnia  $\geq 3$ . zaobserwowano odpowiednio u 3,7% i 3,7% pacjentów. Zasadniczo zdarzenia występowały w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, zwykle miały charakter przemijający i ustępowały po czasowym przerwaniu leczenia produktem leczniczym Alecensa (odpowiednio u 1,5% i 3,0% pacjentów) lub po obniżeniu dawki (odpowiednio u 2,2% i 1,2% pacjentów). W przypadku 1,2% i 1,5% pacjentów zwiększenie aktywności odpowiednio AspAT i AIAT doprowadziło do zakończenia leczenia produktem leczniczym Alecensa. Zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT stopnia 3. lub 4. było obserwowane odpowiednio u 5% i 5% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa w porównaniu z odpowiednio 15% i 11% pacjentów otrzymujących kryzotylinib w badaniu klinicznym III fazy BO28984.

Zdarzenia niepożądane w postaci zwiększenia stężenia bilirubiny zaobserwowano u 18% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984). Większość tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a zdarzenia stopnia 3. zaobserwowano u 3,2% pacjentów. Zdarzenia zasadniczo występowały w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, zwykle były przemijające i większość z nich ustępowała po modyfikacji dawki. U 5,2% pacjentów zwiększenie stężenia bilirubiny doprowadziło do modyfikacji dawki, a u 1,5% pacjentów zwiększenie stężenia bilirubiny doprowadziło do zakończenia leczenia produktem leczniczym Alecensa. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 zwiększenie stężenia bilirubiny stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 3,3% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa w porównaniu z brakiem takich zdarzeń wśród pacjentów otrzymujących kryzotylinib.

Równoczesne zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT do wartości większej lub równej trzykrotności GGN i zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej do wartości większej lub równej dwukrotności GGN przy prawidłowej aktywności fosfatazy zasadowej wystąpiło u jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych.

#### Bradykardia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984) obserwowano przypadki bradykardii (8,9%) stopnia 1. i 2. U żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia w stopniu nasilenia  $\geq 3$ . W przypadku 66 pacjentów spośród 365 osób (18%) leczonych produktem leczniczym Alecensa częstość akcji serca po podaniu dawki uległa obniżeniu poniżej 50 uderzeń na minutę. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 u 15% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa częstość akcji serca po podaniu dawki wyniosła mniej niż 50 uderzeń na minutę w porównaniu z 20% pacjentów leczonych kryzotylinibem. Żaden przypadek bradykardii nie spowodował zakończenia leczenia produktem Alecensa.

#### Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności CK

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984) obserwowano przypadki bólu mięśni (28%) w postaci bólu mięśni (22%) oraz bólu mięśniowo-szkieletowego (7,4%). Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a u trzech pacjentów (0,7%) wystąpiło zdarzenie stopnia 3. Modyfikacja dawki produktu leczniczego Alecensa w związku z tymi zdarzeniami niepożądanymi była konieczna tylko w przypadku dwóch pacjentów (0,5%); nie doszło do zakończenia leczenia produktem Alecensa z powodu wystąpienia zdarzeń bólu mięśni. W trakcie badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984), zwiększenie aktywności CK wystąpił u 43% z grupy 362 pacjentów, dla których dostępne były dane laboratoryjne dotyczące CK. Częstość występowania zwiększenia aktywności CK stopnia 3. wynosiła 3,7%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności CK stopnia 3. wynosiła 14 dni w badaniach (NP28761, NP28673, BO28984). Zmiana dawki leku ze względu na zwiększenie aktywności CK miała miejsce u 3,2% pacjentów; nie doszło do zakończenia leczenia produktem Alecensa z powodu zwiększenia aktywności CK. Silne bóle mięśni nie były zgłaszane w badaniu klinicznym BO28984. Zwiększenie aktywności CK stopnia 3. było zgłaszane u 2,6% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Alecensa i 1,3% pacjentów otrzymujących kryzotylinib; a mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności CK stopnia 3. wyniosła odpowiednio 27,5 dnia i 369 dni w rejestracyjnym badaniu klinicznym III fazy BO28984 (ALEX).

#### Zaburzenia układu pokarmowego

Do najczęściej występujących działań związanych z układem pokarmowym należały: zaparcia (35%), nudności (19%), biegunka (16%) i wymioty (11%). Większość tych zdarzeń miała przebieg łagodny lub umiarkowany. Zdarzenia stopnia 3. obserwowano w przypadku biegunki (0,7%), nudności (0,5%) i wymiotów (0,2%). Zdarzenia te nie doprowadziły do zakończenia leczenia lekiem Alecensa. Mediana czasu do wystąpienia zaparć, nudności, biegunki i (lub) wymiotów w badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984) wynosiła 21 dni. Częstość występowania zdarzeń zmniejszyła się po pierwszym miesiącu leczenia. W badaniu klinicznym III fazy BO28984 nudności w 4. stopniu nasilenia wystąpiły u jednego pacjenta (0,2%) z grupy otrzymującej produkt Alecensa,

a częstość występowania nudności, wymiotów i biegunki stopnia 3. i 4. w grupie kryzotyribu wyniosła odpowiednio 3,3%, 3,3% i 2,0%.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alecensa (alektynib, ALC) stosowanego u dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych systemowo o charakterze paliatywnym 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 (ALK+).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ALC ze wskazanym przez wnioskodawcę komparatorem: chemioterapią złożoną z pemetreksedu (PEM) stosowaną z cisplatyną (CIS) lub karboplatyną (KAR).

Do analizy klinicznej włączono dwa randomizowane badania kliniczne:

- 1 badanie RCT porównujące ALC z KRYZ (badanie ALEX)
- 1 badanie RCT porównujące KRYZ z PEM + P (badanie PROFILE 1014) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dla ALC vs PEM + P-CTH poprzez wspólną grupę referencyjną KRYZ.

W badaniu ALEX wnioskowaną terapię ALC porównano z KRYZ, który stanowi aktualnie obowiązujący standard terapeutycznym na świecie w leczeniu I linii ALK+ NDRP. Niemniej jednak, w warunkach polskich w I linii leczenia zaawansowanego, ALK-dodatniego NDRP jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest standardowa chemioterapia. Wnioskodawca jako najczęściej stosowany we wnioskowanym wskazaniu schemat chemioterapii wymienił schematy oparte o związki platyn tj. PEM skojarzony z CIS lub KAR, dlatego też niniejsza analiza kliniczna została oparta o przeszukiwanie systematyczne ukierunkowane na identyfikację randomizowanych badań klinicznych umożliwiających porównanie ALC z PEM + P.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oba schematy, natomiast zidentyfikowano badanie PROFILE 1014, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo KRYZ z PEM + P (tj. PEM skojarzonego z CIS lub KAR) u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niepłaskonabłonkowym NDRP.

Badanie ALEX i PROFILE1014 uznano za badania cechujące się dużą homogennością metodyczną i kliniczną, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Büchera.

#### **Wyniki porównania pośredniego ALC vs PEM + P**

##### **Skuteczność**

Wykazano istotną statystycznie przewagę ALC nad PEM + P w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,23 [0,15; 0,35]),
- wydłużenia czasu do progresji w OUN (HR = 0,10 [0,04; 0,21]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,80 [1,44; 2,25]).

Pomimo istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w analizie porównawczej nie wykazano znamiennych różnic odnośnie przeżycia całkowitego pomiędzy ALC i PEM + P (HR = 0,62 [0,33; 1,16]).

SMC zwraca uwagę, że obecność przerzutów OUN powoduje złe rokowanie i krótszy czas przeżycia. Dlatego też Europejska Agencja Leków (EMA) zauważyła, że wpływ alektynibu na przerzuty w OUN jest przekonujący i ma duże znaczenie kliniczne.

##### **Jakość życia**

Stosowanie ALC przyczyniło się do istotnego statystycznie obniżenia poziomu odczuwania zmęczenia w porównaniu z PEM + P.

##### **Bezpieczeństwo**

W porównaniu pośrednim nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ALC i PEM + P odnośnie do ryzyka AE ogółem, SAE ogółem, a także AE prowadzących do zgonu, AE prowadzących do zaprzestania terapii oraz ryzyka wystąpienia zgonu uznanego za związany z leczeniem. W grupie ALC niższe niż ramieniu PEM + P było ryzyko wystąpienia nudności (RR = 0,27 [0,17; 0,44]) oraz wymiotów (RR = 0,24 [0,13; 0,47]).

W ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono żadnej publikacji wtórnej spełniającej kryteria włączenia do analizy.

## 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 wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **alektynibu (ALC)** w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)**”, u dorosłych chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, z zaawansowanym [REDAKTOR] niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z obecnością rearanżacji w genie ALK, w porównaniu z chemioterapią skojarzoną złożoną z pochodnej platyny i pemetreksedu (PEM+P), a dodatkowo z kryzotynibem (KRYZ).

##### Komentarz AOTMiT:

Opisując populację docelową wnioskodawca ograniczał się do chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o podtypie gruczolowym, z przewagą utkania gruczolakoraka lub o nieustalonym podtypie, pomijając raka wielkokomórkowego, który to podtyp uwzględnia program lekowy. Rak wielkokomórkowy, w porównaniu z innymi typami nowotworu płuca, rośnie szybciej i szybciej rozprzestrzenia się w płucach.

Po wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił swój opis, uwzględniając raka wielkokomórkowego, co nie zmienia faktu, że w badaniu ALEX porównującym skuteczność alektynibu i kryzotynibu, w ramieniu alektynibu brak było chorych z tym rzadkim podtypem nowotworu.

W badaniu nie uczestniczyli również chorzy ze stopniem zaawansowania nowotworu [REDAKTOR], których może uwzględniać program lekowy (choć jest to wątpliwe – patrz Rozdział 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego*), a zdecydowaną większość (ponad 95%) uczestników stanowili chorzy z nowotworem bardzo zaawansowanym, tj. uogólnionym ([REDAKTOR]).

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

##### Porównywane interwencje

ALC vs PEM+P

ALC vs KRYZ

##### Komentarz AOTMiT:

W analizie ekonomicznej komparatorem dla alektynibu jest **pemetreksed skojarzony z cisplatyną**, za badaniem PROFILE 1014, które wykorzystano do porównania pośredniego na podstawie którego określono skuteczność alektynibu względem chemioterapii (pominięto karboplatynę, którą również mogła być stosowana w badaniu, ale jest to założenie konserwatywne, ponieważ koszt dawki karboplatyny jest wyższy niż dawki cisplatyny).<sup>1</sup> W praktyce klinicznej mogą być stosowane również inne schematy chemioterapii, w tym znacznie tańsze (koszt pemetreksedu jest znacząco wyższy na tle innych opcji)<sup>2</sup>. Opcje takie uwzględniono w analizie wrażliwości, w tym wariant, który odpowiada analizie podstawowej analizy wpływu na budżet, gdzie zakłada się podział rynku pomiędzy schematy chemioterapii za publikacją Schnabel 2012, skorygowaną o opinie ekspertów (patrz tabela nr 49 w części poświęconej analizie wpływu na budżet). Rozważano również wariant, w którym wszyscy pacjenci w ramieniu PEM+P przyjmują schemat najtańszy, tj. DOC+CIS.

<sup>1</sup> Oczywiście zakłada się również, że skuteczność PEM+CIS jest równorzędna ze skutecznością PEM+KAR.

<sup>2</sup> Choć w ostatnim czasie uległ wyraźnemu obniżeniu co wykazano w obliczeniach własnych Agencji.

Eksperci, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię potwierdzają, że w polskich warunkach standardem postępowania w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest chemioterapia złożona z pochodnej platyny oraz innego leku. Ekspert, który wskazał konkretne rodzaje stosowanej chemioterapii ( [REDACTED] ), jako najczęściej stosowany schemat chemioterapii wskazał cisplatynę + pemetreksed (u 75% chorych), co potwierdza wybór komparatora dobranego do analizy podstawowej wnioskodawcy<sup>3</sup>.

Wnioskodawca nieprawidłowo jednak zaimplementował informacje o komparatorze do modelu, ponieważ założył jego stosowanie do czasu progresji choroby w oparciu o krzywą PFS (i do tego czasu naliczane są koszty), podczas gdy badanie PROFILE 1014, z którego pochodzi skuteczność ogranicza czas stosowania schematu PEM+CIS do 6 cykli leczenia.

Dodatkowo, wnioskodawca uwzględniła porównanie z kryzotynibem, dla którego to porównania dysponuje porównaniem bezpośrednim, argumentując, że KRYZ jest rekomendowany w rozważanej populacji pacjentów, choć nie jest w Polsce w tej populacji refundowany. Refundacja kryzotynibu w Polsce w ramach programu „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)**” ma miejsce w przypadku progresji po zastosowaniu **chemioterapii** w I linii leczenia po uprzednim leczeniu systemowym. Zastosowanie tego leku **nie jest więc możliwe zamiennie z alektynibem, ani po zastosowaniu alektynibu w I linii**. Tym samym nie wydaje się zasadne wykonywanie porównania z kryzotynibem, o którym wiadomo że w warunkach polskich nie jest stosowany w sekwencji leczenia jaka została założona w modelu (w modelu przyjęto, że kryzotynib stosowany jest w I linii, a następnie w linii II stosowane są chemioterapie oparte o pochodne platyny)<sup>4</sup>.

Zasadniejsze byłoby wykonanie porównania z cerytynibem, który również jest rekomendowany w ocenianej populacji pacjentów i choć nie jest obecnie refundowany, równolegle toczy się w Agencji ocena tego leku w kwestii jego objęcia refundacją [REDACTED] w przypadku alektynibu (zlecenie 122/2018 w BIP Agencji).

### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna NFZ i pacjenta.

### Horyzont czasowy

Dożywotni ([REDACTED]).

### Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

### Model

Model przygotowano na potrzeby rynku zagranicznego i dopasowano do warunków polskich. W modelu wykonanym w programie MS Excel 2016 wyodrębniono następujące główne stany zdrowia, standardowe dla modeli dotyczących chorób onkologicznych:

- brak progresji choroby;
- progresja choroby;
- zgon.

Do każdego stanu modelu przypisano użyteczność tego stanu zdrowia oraz koszty.

Jest to model typu partitioned survival, a więc opiera się o analizę przeżycia - czas przebywania w poszczególnych stanach zdrowia jest determinowany przez ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego.

Długość cyklu modelu wynosi tydzień; zastosowano korektę połowy cyklu.

<sup>3</sup> Wariant podstawowy analizy wpływu na budżet zakłada mniejszy udział schematu PEM+CIS niż wynika to z opinii eksperta, ale jest to założenie konserwatywne, ponieważ schemat ten jest droższy od innych schematów chemioterapii.

<sup>4</sup> Ponadto, wniosek refundacyjny dotyczący kryzotynibu (zlecenie MZ nr 150/2017), na który powołuje się wnioskodawca, dotyczył dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanzacją genu ROS1.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Charakterystyka populacji

Przyjęty w modelu średni wiek kohorty ( ), masę ciała ( ) i wzrost ( ) określono na podstawie badania ALEX. Średnią masę ciała i wzrost wykorzystano do wyliczenia średniej powierzchni ciała chorych ( ), przy użyciu wzoru Du Bois.

Zwraca uwagę stosunkowo niska masa ciała i wzrost pacjentów, a co z tym idzie przyjęta powierzchnia ciała chorych – może to wynikać z faktu, że w badaniu ALEX w ok. 45% uczestniczyli chorzy z Azji. Parametry te mają znaczenie dla dawkowania komparatorów,<sup>5</sup> więc przyjęcie niższej wartości jest raczej założeniem konserwatywnym.

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy jest brak uwzględnienia odsetka kobiet i mężczyzn w modelu. Rak płuca w warunkach polskich występuje częściej u mężczyzn<sup>6</sup>, którzy z kolei charakteryzują się wyższą śmiertelnością bazową.

### Efektywność interwencji

Efektywność głównego komparatora, tj. PEM+P względem ALC określono w oparciu o **porównanie pośrednie** badań ALEX oraz PROFILE 1014 wykonane przez wspólną grupę referencyjną, tj. kryzotynib, w ten sposób, że wyznaczone w ramach porównania pośredniego współczynniki HR dla PFS (0,23; 95% CI: 0,15-0,35) i OS (0,62; 95% CI: 0,33-1,16)<sup>7</sup> odniesiono do krzywych OS i PFS dla ALC zaczerpniętych wprost z badania ALEX. Zakłada to proporcjonalność hazardu, tj. stałość efektu w czasie.

Efektywność ALC względem dodatkowego komparatora wybranego przez wnioskodawcę, tj. KRYZ zaczerpnięto z badania ALEX. Krzywe PFS i OS z tego badania porównującego bezpośrednio ALC z KRYZ wskazują, że

Krzywe PFS i OS ekstrapolowano daleko poza horyzont czasowy badania (dane z badania, a więc dotyczące 18 miesięcy obserwacji ekstrapolowano na horyzont czasowy). Dla krzywej PFS w ramieniu ALC dobrano , a dla KRYZ , w przypadku OS jest odwrotnie – dla ramienia ALC zastosowano , a dla KRYZ .

Przyjęte w modelu krzywe przedstawiają rysunki poniżej.

### **Rysunek 1. Parametryczne krzywe PFS dla ALC, KRYZ oraz PEM+P (P-CTH) uwzględnione w analizie**

<sup>5</sup> Alektynib i kryzotynib są podawane doustnie w stałej dawce, natomiast chemioterapia jest podawana dożylnie w dawce uwzględniającej powierzchnię ciała.

<sup>6</sup> Choć w badaniu ALEX nie zaobserwowano takiej tendencji.

<sup>7</sup> Zastosowano HR bez korekty o efekt cross-over.





**Rysunek 2. Krzywe OS dla ALC, KRYZ oraz PEM+P (P-CTH) uwzględnione w analizie podstawowej**

Czas trwania leczenia dla wszystkich porównywanych terapii wyznaczono w oparciu o modelowaną krzywą PFS. Jest to założenie o tyle nieprawidłowe, że czas stosowania głównego komparatora, tj. PEM+P w badaniu PROFILE 1014 był ograniczony do 6 cykli terapii. W modelu nie zastosowano tego ograniczenia, co oznacza, że koszty leczenia chemioterapią są naliczane tak jakby możliwe było stosowanie podtrzymania pemetreksesem skojarzonym z cisplatyną. Zawyża to koszt komparatora, przy braku uwzględnienia efektów zdrowotnych podtrzymania.<sup>8</sup> Stosowanie pemetreksedu powyżej 6 cykli terapii nie jest również zgodne z polską praktyką kliniczną (eksperti, do których zwrócono się z prośbą o opinię na potrzeby AWA nr OT.4331.19.2018 dla leku Zykadia (certynib), tj. ██████████, Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż oraz Dr n. med. Joanna Streb podali, że w Polsce leczenie podtrzymujące pemetreksesem nie jest stosowane lub jest stosowane bardzo rzadko).

Po leczeniu I linii zakłada się, że po zastosowaniu **alektynibu** stosowane będą schematy chemioterapii w odsetkach określonych na podstawie publikacji Schnabel 2012 z korektą o opinie ekspertów, podczas gdy w ramieniu **komparatora** po chemioterapii zakłada się stosowanie u większości pacjentów wielokrotnie **droższego** od chemioterapii kryzotybinu, który również stosowany jest znacznie dłużej niż chemioterapia (██████████ vs ██████████). Dokładny udział KRYZ w II linii terapii po niepowodzeniu PEM+P ustalono na podstawie wyników badania PROFILE 1014 (86%), co jest o tyle prawidłowe, że badanie to jest źródłem danych o efektywności komparatora. U pozostałych chorych (14%) założono przyjmowanie DOC oraz PEM w udziałach po 50% (nie logiczne wydaje się przy tym podawanie PEM po niepowodzeniu PEM+CIS). Nie wiadomo na ile taka ścieżka leczenia odpowiada warunkom polskim (ale wydaje się o tyle uzasadniona, że w warunkach polskich KRYZ jest stosowany w II linii po niepowodzeniu chemioterapii, a nie może być stosowany po niepowodzeniu inhibitora ALK). W modelu nie uwzględniono kolejnych linii leczenia, co jest znacznym uproszczeniem, zakładając po linii II jedynie monitorowanie stanu zdrowia po progresji i leczenie przeciwbólowe. Nie uwzględniono też kosztów opieki terminalnej, tj. np. pobytu pacjentów w hospicjum.

#### Użyteczności stanów zdrowia

Przyjęte w analizie wartości użyteczności i ich źródło zestawiono w tabeli poniżej.

<sup>8</sup> Pacjenci w ramieniu PEM+P mogli przechodzić w badaniu PROFILE 1014 na leczenie kryzotybinem w przypadku niepowodzenia leczenia PEM+P, co odpowiada założeniom modelu i praktyce klinicznej w Polsce. W przypadku jednak powodzenia leczenia PEM+CIS, tj. braku progresji choroby, w badaniu pacjenci przerywali leczenie po 6 cyklach, podczas gdy model nie przewiduje takiego ograniczenia, tj. nalicza koszty, mimo nieuwzględniania efektów podtrzymania.



**Tabela 39. Wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie**

Stan zdrowia	Użyteczność	SE	Źródło
Brak progresji choroby – ALC i KRYZ w I linii leczenia	■	■	ALEX
Brak progresji choroby – PEM+P w I linii leczenia	0,750	0,020	PROFILE 1007 z korektą zgodnie z AWA Xa kori 2017
Progresja choroby po I linii – ALC i KRYZ w II linii leczenia	■	■	ALEX
Progresja choroby po I linii – P-CTH, CTH w II linii leczenia	0,730	0,020	Średni wynik dla wszystkich pacjentów z badania PROFILE 1007, bez względu na stosowany schemat chemioterapii
Progresja choroby – kolejne linie	0,572	0,011	Chouaid 2013, Nafees 2008, Labbe 2017

Zwraca uwagę, że zróżnicowano użyteczność dla tego samego stanu zdrowia w zależności od **rodzaju** stosowanej terapii (**inhibitory ALK vs chemioterapia**). Pacjenci przyjmujący inhibitory ALK mają więc lepszą użyteczność stanu zdrowia niż chorzy przyjmujący chemioterapię, nawet jeśli znajdują się w tym samym stanie zdrowia (tj. w stanie brak progresji choroby lub w stanie progresja po I linii – leczenie II linii)<sup>9</sup>. Wspólną wartość użyteczności przyjęto dla wszystkich chorych powyżej II linii leczenia.

W tym samym czasie założono, że nie ma różnicy w użyteczności bez względu na to czy dane leczenie podawane jest w ramach I czy II linii terapii<sup>10</sup>. Doprowadza to do kuriozalnej sytuacji, w której pacjenci rozpoczynający leczenie I linii w ramieniu komparatora mają użyteczność stanu zdrowia dobraną do schematu PEM + P stosowanego w I linii, a więc 0,750, a następnie doświadczają progresji i w większości przechodzą na leczenie kryzotylinem, co oznacza, że ich użyteczność wzrasta do ■ (dla inhibitorów ALK przyjęto taką samą użyteczność przy stosowaniu w I i II linii).

Pewną wątpliwość budzą też źródła na podstawie których ustalono wartości użyteczności – w przypadku inhibitorów ALK posłużono się badaniem ALEX, które dotyczy **I linii terapii** (jak wskazano powyżej uznano jednocześnie, że użyteczność nie zależy od linii, więc przyjęto taką samą jej wartość dla linii I i II). W przypadku chemioterapii posłużono się zaś badaniem PROFILE 1007, które dotyczy **linii II**, a posłużyło do ustalenia wartości użyteczności w I i w II linii leczenia. Nie analizowano przy tym na ile populacje z obu badań są do siebie podobne i czy nie różnią się z innych względów niż rodzaj przyjmowanego leczenia.

Ze względów wskazanych powyżej przyjęte w modelu założenia odnośnie użyteczności stanów zdrowia budzą bardzo duże wątpliwości.

Dodatkowo, analiza wartości użyteczności wykorzystanych w innych analizach weryfikacyjnych dotyczących zaawansowanego raka płuca wskazuje na stosunkowo podobne wartości, ale w odniesieniu do I linii leczenia (np. AWA Xalkori nr OT.4351.19.2017 dla stanu bez progresji choroby wykorzystywała dla kryzotylinu wartość ■ a dla chemioterapii pemetreksed+cisplatyna wartość ■), jeśli jednak wziąć pod uwagę kolejne linie terapii występują już duże różnice w przyjmowanych założeniach, wykorzystywanych źródłach oraz implementowanych wartościach. Istnieje więc znaczna niepewność w tym zakresie.

### Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków i substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP;
- koszty podania leków;
- koszty kwalifikacji i monitorowania skuteczności leczenia;
- koszty monitorowania i leczenia przeciwbólowego po progresji na II linii terapii;

<sup>9</sup> Jest to uzasadnione jeśli jakość życia chorych różni się istotnie w zależności od rodzaju przyjmowanej terapii (np. mimo, że chorzy przyjmujący chemioterapię nie mają progresji choroby ich jakość życia jest gorsza niż chorych również nie mających progresji lecz przyjmujących inhibitor ALK). W analizie klinicznej wyniki porównania pośredniego odnośnie jakości życia wskazują jedynie na istotnie statystycznie niższy poziom odczuwania zmęczenia w przypadku stosowania alektynibu zamiast chemioterapii. W zakresie analizy bezpieczeństwa u pacjentów leczonych ALC w porównaniu z grupą PEM + P istotnie statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia nudności oraz wymiotów niezależnie od stopnia nasilenia. Pozostałe punkty końcowe nie wykazały istotnych statystycznie różnic.

<sup>10</sup> Dla chemioterapii wartości nieco się różnią – 0,75 vs 0,73, ale nie dlatego, że rozrózono linie leczenia, lecz dlatego, że w I linii dobrano wartość właściwą dla pemetreksedu na podstawie badania PROFILE 1007, a w linii kolejnej przyjęto wartość obliczoną w oparciu o wszystkich pacjentów z badania PROFILE 1007, bez względu na stosowany konkretny schemat chemioterapii.

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Uwzględnione koszty zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Dane kosztowe uwzględnione w analizie**

Parametr		Wartość		Źródło
Alecensa (alektynib, ALC) za opakowanie	CZN	[redacted]		[redacted]
	CHB	[redacted]		[redacted]
Koszt NFZ za miligram	Wariant:	WLR [redacted]	DGL [redacted]	WLR – koszty na podstawie Obwieszczenia MZ DGL – koszty na podstawie danych DGL za okres 11.2016-10.2017 r.
	Cisplatyna	0,77 PLN	0,49 PLN	
	Pemetreksed	5,53 PLN	2,97 PLN	
	Winorelbina #	2,27 PLN	2,18 PLN	
	Paklitaksel	0,80 PLN	0,36 PLN	
	Karboplatyna	0,26 PLN	0,23 PLN	
	Gemcytabina	0,10 PLN	0,05 PLN	
	Kryzotynib	1,82 PLN	0,68 PLN	
	Docetaksel	3,72 PLN	0,77 PLN	
Koszty premedykacji / substancji pomocniczych – na 21 dni terapii	Perspektywa:	NFZ	NFZ+pacjent	Zgodnie z zapisami ChPL docetakselu i pemetreksedu wymagana jest premedykacja lekiem z grupy kortykosteroidów. W analizie uwzględniono podanie deksametazonu. Dodatkowo, w przypadku pacjentów przyjmujących PEM uwzględniono suplementację witaminową zawierającą kwas foliowy oraz podawaną domięśniowo witaminę B12.
	DOC+CIS	32,86 PLN	37,38 PLN	
	PEM+CIS	16,43 PLN	28,06* PLN	
Koszt podania leków - na 21-dniowy cykl	doustne – ALC, KRYZ	0,00 PLN		Zgodnie z Zarządzeniem NFZ 54/2017/DGL: 5.08.05.0000175 (Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A).
	dożylnie – P-CTH	378,56 PLN (wariant podstawowy) 598,12 PLN (analiza wrażliwości)		
Koszt leczenia działań niepożądanych - na cykl (tyg.)	ALC	7,86 PLN		Uwzględniono wyłącznie AE 3. i 4. stopnia. Przyjęto, że ich leczenie wiąże się z hospitalizacją. Koszty leczenia wyznaczono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2016). Koszty związane z występowaniem AE naliczone są w każdym cyklu modelu z uwzględnieniem tygodniowego prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń.
	P-CTH	75,81 PLN		
	KRYZ	24,33 PLN		
[redacted]	Koszt:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ALC, KRYZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	P-CTH	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leczenia po progresji choroby na II linii	NFZ	55,96 PLN		

(III linia leczenia) – na cykl (tyg.)	NFZ + pacjent	71,72 PLN		Uwzględnia jedynie koszt monitorowania i leków przeciwbólowych.
Koszty leczenia przerzutów do OUN – koszt naliczany jednorazowo pacjentom opuszczającym stan CPFS - uwzględnione tylko w analizie wrażliwości		KRYZ	4 610,38 PLN	Średnia wartość hospitalizacji dla grupy JGP A34D – Guzy mózgu i rdzenia kręgowego > 3 dni

\* + 3,75 PLN (jednorazowy koszt przed 1-szym podaniem chemioterapii)

# w analizie wnioskodawcy przyjęto, że winorelbina podawana jest w postaci iniekcji dożylnych, w obliczeniach uwzględniono jedynie opakowania zawierające roztwór do infuzji

CZN – cena zbytu netto, CHB – cena hurtowa brutto, WLR – wykaz leków refundowanych, CPFS – krzywa przeżycia wolnego do progresji przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

Co do przyjętych danych kosztowych występują następujące wątpliwości:

- ceny komparatora oparto o komunikaty DGL za okres listopad 2016 – październik 2017, a więc obecnie już nieaktualne. Wnioskodawca odmówił przedstawienia aktualizacji, dlatego dane te zostaną zaktualizowane w obliczeniach własnych Agencji;
- w odniesieniu do kosztów podania chemioterapii przyjęto, że wszystkie podania odbywają się w ramach hospitalizacji jednego dnia. Dane NFZ wskazują, że podania chemioterapii mogą odbywać się również w ramach świadczenia nr 5.08.05.0000172 „Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)”;
- w analizie założono, że koszt kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK, zawiera się rocznym ryczałcie za diagnostykę w ramach programu lekowego. Należy zauważyć, że w AWA Xalkori nr OT.4351.19.2017, na którą często powołuje się wnioskodawca, koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym);
- nie uwzględniono kosztów opieki terminalnej.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone) dla porównania ALC vs PEM + P.

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej –


Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej – [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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskodawca oszacował, że ALC przynosi [REDACTED]

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku alektynibu [REDACTED]

W przypadku porównania z dodatkowym komparatorem, tj. kryzotynibem, [REDACTED]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

**W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią (kryzotynib refundowany jest w innej linii leczenia),

w analizie klinicznej przedstawiono jedynie porównanie pośrednie. Brak jest badania randomizowanego, które w bezpośrednim porównaniu wykazywałoby wyższość alektynibu nad refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią (np. złożoną z pemetreksedu i cisplatyny). Cena maksymalna opakowania alektynibu wynosi:

[Redacted]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza deterministyczna

[Redacted]

W takim przypadku Wytyczne AOTMiT nakazują właśnie wykonanie takiego wariantu modelowania, w którym parametry nieistotne statystycznie mają neutralny wpływ na wyniki analizy.

[Redacted]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado przedstawia rysunek poniżej. W tabelce zamieszczono opis scenariuszy.



Rysunek 3. Wyniki analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado

Tabela 43. Scenariusze wykorzystywane w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmiany 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	Użyteczność dla stanu „brak progresji” dla ALC i KRYZ	Użyteczność dla stanu „brak progresji” dla ALC i KRYZ (dolna granica przedziału ufności)
U-2		Użyteczność dla stanu „brak progresji” dla ALC i KRYZ (górną granicą przedziału ufności)
U-3	Użyteczność dla stanu progresja choroby po II linii 0,572	Użyteczność dla stanu progresja choroby po II linii 0,514
U-4		Użyteczność dla stanu progresja choroby po II linii 0,650
U-5	Brak spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych	Uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych



Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
TTOT-1	Czas trwania leczenia ALC i KRYZ modelowany jest w oparciu o krzywe PFS [redacted]	Czas trwania leczenia ALC i KRYZ modelowany jest w oparciu o krzywe TTOT [redacted]
PFS-1	[redacted]	[redacted]
PFS-2	[redacted]	[redacted]
PFS_HR_1	[redacted]	[redacted]
PFS_HR_2	[redacted]	[redacted]
OS-1	[redacted]	[redacted]
OS-2	[redacted]	[redacted]
OS_HR_1	[redacted]	[redacted]
OS_HR_2	[redacted]	[redacted]
P-CTH-1	Koszt leków w I linii leczenia w ramieniu PEM+P jak dla PEM+CIS ( <i>expensive</i> )	Koszt leków w I linii leczenia w ramieniu PEM+P jako średnia ze schematów GEM+CIS, WIN+CIS, PEM+CIS oraz PAC+KAR ( <i>average</i> )
P-CTH-2		Koszt leków w I linii leczenia w ramieniu PEM+P jak dla DOC+CIS ( <i>cheap</i> )
CRZ_0	Rozpowszechnienie kryzotynibu w ramach II linii leczenia w ramieniu P-CTH (86,36%)	0% (dodatkowo skuteczność P-CTH w zakresie OS z uwzględnieniem korekty cross-over - Scenario 4: via Profile 1014 with Wilcoxon crossover adjustment)
CRZ_100		100%
CNS	Brak kosztów związanych z leczeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego	Uwzględnione koszty związane z leczeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

### Analiza probabilistyczna



Wyniki analizy wrażliwości z dodatkowym komparatorem, tj. kryzotyribem, znajdują się w analizie wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. 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	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Efektywność interwencji względem głównego komparatora, czyli chemioterapii PEM + P, określono na podstawie porównania pośredniego. Poza tym, dostępne dane dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, tym niemniej oszacowane odsetki przeżyć odległych nie wydają się klinicznie wiarygodne przy schorzeniu o tak niekorzystnym rokowaniu jak zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanżacją ALK.
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	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W niedostatecznym stopniu uzasadniono założenia przyjęte w odniesieniu do wykorzystanych wartości użyteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy uwzględniono jako dodatkowy komparator kryzotynib, który w polskich warunkach jest refundowany w II linii leczenia, po niepowodzeniu chemioterapii. Kryzotynib nie może więc być stosowany w założonej w modelu sekwencji leczenia (stosowanie w I linii, a następnie w linii II podawanie chemioterapii opartych o pochodne platyny). Wykonywanie porównania w oderwaniu od polskich warunków refundacyjnych nie ma przełożenia praktycznego.

Zasadniejsze byłoby wykonanie porównania z cerytynibem, który również jest rekomendowany w ocenianej populacji pacjentów i choć nie jest obecnie refundowany, równolegle toczy się w Agencji ocena tego leku w kwestii jego objęcia refundacją [REDAKTOWANE] w przypadku alektynibu (zlecenie 122/2018 w BIP Agencji).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Główne ograniczenia analizy są następujące:

- efektywność interwencji względem głównego komparatora, czyli chemioterapii PEM + P, określono na podstawie porównania pośredniego badań ALEX oraz PROFILE 1014. Poza tym, dostępne dane dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe, a różnica w OS wyliczona w porównaniu pośrednim jest nieistotna statystycznie. W scenariuszu analizy, w którym założono identyczną skuteczność ALC i PEM+P w zakresie OS wartość współczynnika ICUR wynosi aż [REDAKTOWANE];

- wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania (dane z badania, a więc dotyczące 18 miesięcy obserwacji ekstrapolowano na [REDAKTOWANE] horyzont czasowy) przy braku długoterminowych danych klinicznych. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, tym niemniej oszacowane odsetki przeżyć odległych nie wydają się klinicznie wiarygodne przy schorzeniu o tak niekorzystnym rokowaniu jak zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanżacją ALK.

Oszacowane w modelu odsetki przeżyć odległych są następujące:

Odsetek żyjących			
Lata	Miesiące	ALC	Chemo
2,0	24,0	73,0%	60,3%
4,0	48,0	56,0%	39,2%
5,0	60,0	49,3%	32,0%
10,0	120,0	27,0%	12,1%
15,0	180,0	15,3%	4,8%
30,0	360,0	3,1%	0,4%

W analizie problemu zdrowotnego wnioskodawca podaje:

„W grupie pacjentów z zaawansowanym NDRP obejmującym stadia IIIB oraz IV, rokowanie jest złe – odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynosi jedynie 3%. Z kolei u chorych w uogólnionym stadium NDRP (IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku, a przeżycia dłuższe niż 2-letnie są rzadkie. Rokowanie pacjentów z zaawansowanym NDRP i stwierdzoną rearanżacją ALK jest niekorzystne, zwłaszcza w przypadku pacjentów leczonych standardowymi metodami (np. chemioterapią), u których odsetek 5-letnich przeżyć szacuje się na około 5%. W tej grupie chorych zastosowanie leku celowanego (inhibitor ALK) znacznie poprawia rokowanie, przyczyniając się do około 3-krotnego zwiększenia prawdopodobieństwo przeżycia”.

Biorąc pod uwagę przywołane przez samego wnioskodawcę dane literaturowe co do rokowania w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca, oszacowane w modelu odsetki przeżyć odległych nie wydają się wiarygodne;

- duże znaczenie dla wyników modelowania mają przyjęte ścieżki leczenia, tj. po zastosowaniu alektynibu w I linii zakłada się w linii II stosowanie schematów chemioterapii w odsetkach określonych na podstawie publikacji Schnabel 2012 z korektą o opinie ekspertów, podczas gdy w ramieniu **komparatora** po chemioterapii zakłada się stosowanie u większości pacjentów wielokrotnie **droższego** od chemioterapii kryzotynibu, który również stosowany jest znacznie dłużej niż chemioterapia ( ). Dokładny udział KRYZ w II linii terapii po niepowodzeniu PEM+P ustalono na podstawie wyników badania PROFILE 1014 (86%), co jest o tyle prawidłowe, że badanie to jest źródłem danych o efektywności komparatora. U pozostałych chorych (14%) założono przyjmowanie DOC oraz PEM w udziałach po 50% (nielogiczne wydaje się przy tym podawanie PEM po niepowodzeniu PEM+CIS). Nie wiadomo na ile taka ścieżka leczenia odpowiada warunkom polskim. W modelu nie uwzględniono kolejnych linii leczenia, co jest znacznym uproszczeniem, zakładając po linii II jedynie monitorowanie stanu zdrowia po progresji i leczenie przeciwbólowe. Nie uwzględniono też kosztów opieki terminalnej, tj. np. pobytu pacjentów w hospicjum;

- w modelu zawyżono koszty komparatora, ponieważ założono jego stosowanie do czasu progresji choroby, podczas gdy w badaniu PROFILE 1014 PEM+CIS stosowany był przez maksymalnie 6 cykli, co odpowiada też polskiej praktyce klinicznej;

- w zakresie przyjętych w modelu użyteczności stanów zdrowia zwraca uwagę, że zróżnicowano użyteczność dla tego samego stanu zdrowia w zależności od **rodzaju** stosowanej terapii (**inhibitory ALK vs chemioterapia**). Pacjenci przyjmujący inhibitory ALK mają więc lepszą użyteczność stanu zdrowia niż chorzy przyjmujący chemioterapię, nawet jeśli znajdują się w tym samym stanie zdrowia (tj. w stanie brak progresji choroby lub w stanie progresja po I linii – leczenie II linii). Wspólną wartość użyteczności przyjęto dla wszystkich chorych powyżej II linii leczenia.

W tym samym czasie założono, że nie ma różnicy w użyteczności bez względu na to czy dane leczenie podawane jest w ramach I czy II linii terapii. Doprowadza to do kuriozalnej sytuacji, w której pacjenci rozpoczynający leczenie I linii w ramieniu komparatora mają użyteczność stanu zdrowia dobraną do schematu PEM + P stosowanego w I linii, a więc 0,750, a następnie doświadczają progresji i w większości przechodzą na leczenie kryzotynibem, co oznacza, że ich użyteczność wzrasta do (dla inhibitorów ALK przyjęto taką samą użyteczność przy stosowaniu w I i II linii).

Pewną wątpliwość budzą też źródła na podstawie których ustalono wartości użyteczności – w przypadku inhibitorów ALK posłużono się badaniem ALEX, które dotyczy **I linii terapii** (jak wskazano powyżej uznano jednocześnie, że użyteczność nie zależy od linii, więc przyjęto taką samą jej wartość dla linii I i II). W przypadku chemioterapii posłużono się zaś badaniem PROFILE 1007, które dotyczy **linii II**, a posłużyło do ustalenia wartości użyteczności w I i w II linii leczenia. Nie analizowano przy tym na ile populacje z obu badań są do siebie podobne i czy nie różnią się z innych względów niż rodzaj przyjmowanego leczenia.

Ze względów wskazanych powyżej przyjęte w modelu założenia odnośnie użyteczności stanów zdrowia budzą bardzo duże wątpliwości.

Dodatkowo, analiza wartości użyteczności wykorzystanych w innych analizach weryfikacyjnych dotyczących zaawansowanego raka płuca wskazuje na stosunkowo podobne wartości, ale w odniesieniu do I linii leczenia (np. AWA Xalkori nr OT.4351.19.2017 dla stanu bez progresji choroby wykorzystywała dla kryzotynibu wartość ( ), a dla chemioterapii pemetreksed+cisplatyna wartość ( ), jeśli jednak wziąć pod uwagę kolejne linie terapii występują już duże różnice w przyjmowanych założeniach, wykorzystywanych źródłach oraz implementowanych wartościach. Istnieje więc znaczna niepewność w tym zakresie;

- ( ) ceny komparatora oparto o komunikaty DGL za okres listopad 2016 – październik 2017, a więc obecnie już nieaktualne. Wnioskodawca odmówił przedstawienia aktualizacji, dlatego dane te zostaną zaktualizowane w obliczeniach własnych Agencji;

- w odniesieniu do kosztów podania chemioterapii przyjęto, że wszystkie podania odbywają się w ramach hospitalizacji jednego dnia. Dane NFZ wskazują, że podania chemioterapii mogą odbywać się również w ramach świadczenia nr 5.08.05.0000172 „Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)”;

- w analizie założono, że koszt kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK, zawiera się rocznym ryczałcie za diagnostykę w ramach programu lekowego. Należy zauważyć, że w AWA Xalkori nr OT.4351.19.2017, na którą często powołuje się wnioskodawca, koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany

oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym);

- [REDACTED]

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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 wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów. Aktualizację przeprowadzono w ramach obliczeń własnych.

W ramach analizy konwergencji odnaleziono tylko jeden abstrakt konferencyjny Kourkoulas 2017 dotyczący wyników analizy kosztów-użyteczności dla porównania ALC z chemioterapią w zaawansowanym raku płuca typu ALK+. W analizie tej wymodelowany efekt zdrowotny w postaci QALY (przy braku dyskontowania, ponieważ w tej analizie stopy dyskontowe wynosiły 0%) jest znacznie niższy niż w ocenianej analizie wnioskodawcy – dla ALC 3,74 QALY vs [REDACTED] QALY. Niższa była również oszacowana różnica pomiędzy ALC a chemioterapią – 1,76 QALY w abstrakcie Kourkoulas vs [REDACTED] w niniejszej analizie. Brak szczegółowego opisu założeń uniemożliwia zdefiniowanie konkretnego źródła tej różnicy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Konieczne jest wykonanie obliczeń własnych ze względu na nieaktualność wykorzystanych w analizie wnioskodawcy danych kosztowych (zwłaszcza szacunków cen realnych stosowanych leków wg komunikatów DGL). Ponadto wątpliwe są założenia wnioskodawcy co do niektórych kategorii kosztowych, np. odnośnie kosztów podania komparatora, tj. chemioterapii (w analizie założono, że wszystkie podania odbywają się w ramach świadczenia 5.08.05.0000175 (Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A), podczas gdy dane NFZ, jak i założenia innych analiz dla chemioterapii podawanych w raku płuca, wskazują, że podania mogą odbywać się również w ramach świadczenia 5.08.05.0000172 (Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)). Dostępne dane NFZ wskazują na wykorzystywanie obu tych możliwości, dlatego w obliczeniach własnych zdecydowano się wykorzystać koszt podania chemioterapii wyliczony jako średnia ważona kosztu hospitalizacji oraz porady (zastosowano wagi na podstawie krotności udzielonych świadczeń w 2017 r. wg danych NFZ).

Podsumowując, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne [REDACTED] przyjmując następujące założenia:

- cena chemioterapii na podstawie aktualnego komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 r. Oznacza to następujące zmiany względem założeń wnioskodawcy:

**Tabela 45. Koszty jednostkowe substancji uwzględnionych w analizie**

Substancja	Cena za mg [PLN]	
	Cena realna wnioskodawcy	Cena uaktualniona
Kryzotynib	0,68	0,68
Docetaksel	0,77	0,75
Pemetreksed	2,97	1,01
Gemcytabina	0,05	0,05

Substancja	Cena za mg [PLN]	
	Cena realna wnioskodawcy	Cena uaktualniona
Winorelbina	2,18	2,14
Paklitaksel	0,36	0,35
Cisplatyna	0,49	0,51
Karboplatyna	0,23	0,23

- koszty podania leków, na podstawie danych NFZ odnośnie kosztów związanych z podaniem leków w katalogu chemioterapii, 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).

Zastosowanie cen chemioterapii wg aktualnych danych DGL zmienia wnioskowanie z analizy – ALC przestaje być terapią kosztowo-użyteczną względem chemioterapii

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **alektynibu (ALC)** w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)**”, u dorosłych chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, z zaawansowanym ( ) niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z obecnością rearanżacji w genie ALK, w porównaniu z chemioterapią skojarzoną złożoną z pochodnej platyny i pemetreksedu (PEM+P), a dodatkowo z kryzotynibem (KRYZ). Pominięto porównanie z certynibem.

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (która jest zbliżona).

### Wyniki

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi z perspektywy płatnika publicznego





refundacyjnej w Polsce, jednak należy pamiętać, że [REDACTED]

- w modelu zawyżono koszty komparatora, ponieważ założono jego stosowanie do czasu progresji choroby, podczas gdy w badaniu PROFILE 1014 PEM+CIS stosowany był przez maksymalnie 6 cykli, co odpowiada też polskiej praktyce klinicznej;

- istnieje znaczna niepewność w zakresie przyjętych w modelu użyteczności stanów zdrowia;

- [REDACTED] ceny komparatora oparto o komunikaty DGL za okres listopad 2016 – październik 2017, a więc obecnie już nieaktualne. Wnioskodawca odmówił przedstawienia aktualizacji, dlatego dane te zostały zaktualizowane w obliczeniach własnych Agencji;

- w odniesieniu do kosztów podania chemioterapii przyjęto, że wszystkie podania odbywają się w ramach hospitalizacji jednego dnia. Dane NFZ wskazują, że podania chemioterapii mogą odbywać się również w ramach świadczenia nr 5.08.05.0000172 „Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)”;

- w analizie założono, że koszt kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK, zawiera się rocznym ryczałcie za diagnostykę w ramach programu lekowego. Należy zauważyć, że w AWA Xalkori nr OT.4351.19.2017, na którą często powołuje się wnioskodawca, koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym).

### **Obliczenia własne Agencji**

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne [REDACTED] z uwzględnieniem aktualnych cen wg komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 r., przy przyjęciu zmienionych kosztów podania dla chemioterapii i przy uwzględnieniu stosowania PEM+CIS tylko przez 6 cykli.

Zastosowanie cen chemioterapii wg aktualnych danych DGL zmienia wnioskowanie z analizy – [REDACTED]

## 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

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Alecensa (alektynib, ALC) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” - I linia leczenia.

##### Populacja docelowa

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, leczeni w pierwszej linii, spełniający następujące kryteria:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub wielkomórkowego lub z przewagą utkania gruczolakoraka; lub bez ustalonego typu histologicznego NOS;

- wiek  $\geq 18$  roku życia;
- sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (obejmująca perspektywę płatnika publicznego i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy (lata 2019 - 2021).

##### Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący - w którym założono, że preparat Alecensa nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu;
- nowy - w którym założono, że ALC będzie finansowany w leczeniu NDRP w ramach nowego programu lekowego „Leczenie ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca alektynibem (ICD-10: C34)” począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

##### Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty leczenia po progresji (koszty II linii leczenia, koszty po progresji na II linii);
- koszty monitorowania terapii (obejmujące również koszt kwalifikacji, w tym diagnostyki molekularnej nieprawidłowości w genie ALK);
- koszty leczenia przerzutów do OUN (uwzględnione wyłącznie w ramach analizy wrażliwości).

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Populacja oceniana wskazana przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym obejmuje wcześniej nieleczonych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Ponadto, uzgodniony program lekowy dodaje następujące kryteria:

1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub z przewagą utkania gruczolakoraka; lub bez ustalonego typu histologicznego NOS;
3. wiek  $\geq 18$  roku życia;
4. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca wyznaczył kompilując odnalezione dane epidemiologiczne oraz dane Krajowego Rejestru Nowotworów odnośnie liczby nowych przypadków zachorowań na raka płuc w Polsce.

Kolejne etapy oszacowań liczebności populacji docelowej przedstawiono poniżej.

Tabela 46.

				Źródło
				prognoza (trend liniowy) na podstawie danych KRN w latach 1999 - 2015
				Średni ważony odsetek pacjentów z NDRP wśród pacjentów z nowotworem płuc z odnalezionych publikacji: Radwan-Rohrenscheff 2012, Suwinski 2012, Wójcik 2009, Chmielewska 2001, Opozda 2000, Radzikowska 2000, Słowik 2000 oraz Durda 2017
				Średni ważony odsetek pacjentów z z NDRP o podtypie gruczołowym lub wielkokomórkowym lub z przewagą utkania raka gruczołowego lub o nieustalonym podtypie (NOS) wśród pacjentów z NDRP z odnalezionych publikacji: Krawczyk 2015, Powrózek 2014, Opoka 2013, Szumera-Cieckiewicz 2013, Suwinski 2012, Wójcik 2009, Chmielewska 2001, Czwojda 2000, Radzikowska 2000 oraz Durda 2017
				Przyjęto średnią wartość odsetka uzyskaną na podstawie 2 publikacji: Barni 2015 i Wójcik 2009

				Źródło
				Przyjęto średnią ważoną wartość odsetka uzyskaną na podstawie danych z publikacji: Bergethon 2012, Dai 2012, Martelli 2009, Rodig 2009, Salido 2011, Sanders 2011, Sequist 2011, Shaw 2009 oraz Boland 2009
				Średni, ważony liczebnością grup pacjentów z publikacji: Ramlau 2015 oraz Czwojda 2000, Carrato 2014

### **Komentarz AOTMiT:**

Z uwagi na niepewność związaną z oszacowaniami poszczególnych parametrów wykorzystanych do wyznaczenia liczebności populacji docelowej, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca rozważył alternatywne założenia – na podstawie opinii ekspertów zawartych w AWA dla produktu Xalkori według, których populacja docelowa dla KRYZ stosowanego w I linii terapii ALK+ NDRP wynosi 250-300 osób – w wariancie maksymalnym przyjęto, że liczebność populacji docelowej będzie wynosić 300 osób w kolejnych latach analizy. W wariancie minimalnym wnioskodawca przyjął, że liczebność populacji docelowej będzie dwukrotnie mniejsza niż w wariancie maksymalnym.

**Tabela 47.**



### **Komentarz AOTMiT:**

Agencja przeprowadziła dodatkowe oszacowanie na podstawie odsetków podanych przez ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o opinię (Prof. Krzakowski i [redacted]). Wyniki tych przeliczeń nie wykazały na niedoszacowanie wyliczeń wnioskodawcy.

W analizie przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej leczenie rozpoczynane będzie równomiernie w kolejnych cyklach, tzn. w danym roku co tydzień leczenie zostanie podjęte u takiej samej liczby pacjentów, tak, aby sumarycznie w ciągu roku osiągnąć prognozowaną liczbę pacjentów rozpoczynających terapię w tym roku.

### **Udziały w rynku – I linia leczenia**

W scenariuszu istniejącym założono, że rozpowszechnienie preparatu Alecensa w terapii NDRP będzie utrzymywać się na poziomie zerowym. Uwzględniono podział rynku pomiędzy leki stosowane w ramach P-CTH.

W scenariuszu nowym założono, że w pierwszym roku refundacji ALC przejmie średnio 40% udziałów rynku, a w kolejnych latach rozpowszechnienie ALC utrzymywać będzie się na poziomie 80% (założenie na podstawie danych prezentowanych w analizie weryfikacyjnej dla produktu Xalkori (kryzotynib) [AWA OT.4351.19.2017]). Natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant maksymalny, w którym ALC przejmie 100% udziałów rynku, w całym horyzoncie czasowym analizy (lata 2019-2021). Dodatkowo, w wariantcie analizy zakładającym refundację KRYZ w scenariuszu istniejącym, założono, że ALC (jako lek o wyższej skuteczności niż KRYZ) przejmie 50% udziałów rynku w pierwszym roku refundacji ALC oraz 100% udziałów w kolejnych latach.

**Tabela 48. Rozpowszechnienie terapii w scenariuszach istniejącym oraz nowym [BIA wnioskodawcy]**

Interwencja	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
<b>Wariant podstawowy</b>						
ALC	0%			40%	80%	80%
P-CTH	100%			60%	20%	20%
KRYZ	0%			0%		
<b>Wariant B1 (maksymalne rozpowszechnienie ALC)</b>						
ALC	0%			100%		
P-CTH	100%			0%		
KRYZ	0%			0%		
<b>Wariant B2 (refundacja KRYZ)</b>						
ALC	0%			40%	80%	80%
P-CTH	20%			20%		
KRYZ	80%			40%	0%	0%

Częstość stosowania schematów wchodzących w skład terapii P-CTH oszacowano na podstawie danych zawartych w analizie weryfikacyjnej dla preparatu Xalkori oraz publikacji Schnabel 2012.

Udział PEM przyjęto na podstawie opinii ekspertów przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej dla Xalkori w pierwszej linii terapii ALK-dodatniego NDRP [AWA OT.4351.19.2017 z 29 czerwca 2017 r.], z których wynika, że obecny udział PEM wśród stosowanych w Polsce schematów chemioterapii może wynosić co najmniej **40%** (ok. 20% wg danych z Schnabel 2012), i wykazuje trend wzrostowy. Założono, że udziały pozostałych schematów stosowanych w ramach P-CTH ulegną proporcjonalnemu zmniejszeniu względem danych prezentowanych w publikacji Schnabel 2012. Biorąc pod uwagę opinie ekspertów przedstawione w najnowszej analizie weryfikacyjnej dla preparatu Xalkori (stosowanego u pacjentów z NDRP z rearanacją w genie ROS-1) [AWA OT.4331.6.2017 z 5 stycznia 2018 r.], tj. 60-70% rozpowszechnienie schematu PEM + CIS w I linii terapii, przyjęte w analizie założenie odnośnie rozpowszechnienia PEM ma charakter konserwatywny.

Dodatkowo uwzględniono warianty analizy, w których wszyscy pacjenci w ramieniu P-CTH stosują w I linii leczenia schemat DOC+CIS lub PEM+CIS, tj. najtańszy oraz najdroższy z dostępnych schematów chemioterapii, który może zostać zastosowany w ramach P-CTH.

**Tabela 49. Częstość stosowania schematów leczenia wchodzących w skład P-CTH (I linia leczenia) [BIA wnioskodawcy]**

Schemat	Wariant podstawowy	Wariant minimalny (C1)	Wariant maksymalny (C2)
DOC + CIS	0,00%	100,00%	0,00%
WIN + CIS	48,66%	0,00%	
GEM + CIS	9,33%		
PAC + KAR	2,01%		
PEM + CIS	40,00%		100,00%

#### **Komentarz AOTMiT:**

Zgodnie z opiniami ekspertów przedstawionymi w AWA dla produktu Xalkori (na które powołuje się wnioskodawca) rozpowszechnienie PEM może wynosić 40-100%. Natomiast zgodnie z opinią [redacted] rozpowszechnienie to wynosi: 75%. Z powodu wysokiej (na tle pozostałych chemioterapii) ceny pemetreksedu założenie przyjęte przez wnioskodawcę (zaniżające częstość stosowania PEM) jest konserwatywne.

## Udziały w rynku – II linia leczenia

W analizie wnioskodawcy uwzględniona także leczenie po progresji po P-CTH (tj. II linia leczenia) – w ramach którego założono stosowanie **KRYZ lub chemioterapii (CTH)** w formie monoterapii z wykorzystaniem leków II generacji tj. DOC i PEM. Natomiast pacjenci stosujący ALC (i KRYZ w analizie wrażliwości) w I linii terapii, po wystąpieniu progresji choroby otrzymują **P-CTH**.

Rozpowszechnienie KRYZ wnioskodawca oszacował na podstawie danych z aktualnie funkcjonującego programu lekowego (obejmujący podawanie KRYZ w II linii terapii ALK+ NDRP) oraz na podstawie opinii ekspertów [AWA OT.4351.19.2017] wskazujących na 80-100% docelowe rozpowszechnienie leku. W analizie podstawowej przyjęto, że KRYZ stosowany będzie u 80% pacjentów w II linii terapii po niepowodzeniu P-CTH. W ramach analizy wrażliwości przetestowano maksymalny wariant, w którym udziały KRYZ wynoszą 100% oraz wariant, w którym KRYZ ma mniejsze udziały od tych wskazywanych przez ekspertów.

Wnioskodawca nie zidentyfikował polskich danych pozwalających na oszacowanie udziałów DOC i PEM w ramach CTH w II linii leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Oparto się na opinie ekspertów przedstawionych w AWA Xalkori [AWA OT.4351.19.2017], z których wynika, że obecny udział PEM wśród stosowanych w Polsce schematów chemioterapii skojarzonych z pochodnymi platyny w I linii leczenia z populacji z ALK-dodatnim NDRP może wynosić ok. 40%–100%, i wykazuje trend wzrostowy. W analizie założono, że PEM oraz DOC w II linii leczenia mają taki sam udział.

**Tabela 50. Udziały terapii w ramach drugiej linii po niepowodzeniu P-CTH**

Substancja	Wariant podstawowy	Wariant D1	Wariant D2
<b>KRYZ</b>	80%	60%	100%
<b>CTH (DOC – 50%, PEM – 50%)</b>	20%	40%	0%

Odsetkowi pacjentów przerywających terapię I linii naliczane są koszty kolejnej linii z uwzględnieniem średniego czasu trwania leczenia (wyznaczonego na podstawie median PFS z badania PROFILE 1007 – KRYZ przez ██████████, P-CTH / CTH przez ██████████) i kosztów jednostkowych (leki, ich podanie, monitorowanie leczenia).

Po wystąpieniu progresji na II linii leczenia uwzględniono wyłącznie monitorowanie stanu zdrowia pacjentów i leczenie przeciwbólowe (zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej).

## Koszty

Schemat dawkowania ALC, KRYZ oraz leków stosowanych w ramach P-CTH, CTH ustalono w oparciu o ChPL poszczególnych substancji, dawkowanie WIN ustalono na podstawie ChPL oraz wytycznych PTOK 2013, natomiast PAC – na podstawie wytycznych PTOK 2013. Schematy dawkowania przyjęte w analizie zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 51. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie**

Lek	Częstotliwość podawania	Dawka	Koszt leku	Koszt podania
<b>Wnioskowana technologia (I linia leczenia)</b>			<b>Na cykl</b>	<b>Koszt podania</b>
<b>ALC</b>	2 razy na dobę codziennie	600 mg (x2 = 1200 mg/dzień)	██████████ ██████████	0,00 PLN
<b>P-CTH (I i II linia leczenia)</b>			<b>Koszt schematu na 21 dniowy okres terapii*</b>	<b>Koszt podania na 21 dniowy okres terapii</b>
<b>CIS</b>	1 raz na dobę co 3 tygodnie	75 mg/m <sup>2</sup> p.c. w skojarzeniu z DOC i PEM 100 mg/m <sup>2</sup> p.c. w skojarzeniu z GEM i WIN	Koszt w skojarzeniu z:	
<b>DOC</b>	1 raz na dobę co 3 tygodnie	75 mg/m <sup>2</sup> p.c.	195,82 PLN (DOC+CIS)	378,56 PLN (DOC+CIS)
<b>PEM</b>	1 raz na dobę co 3 tygodnie	500 mg/m <sup>2</sup> p.c.	2 653,20 PLN (PEM+CIS)	378,56 PLN (PEM+CIS)
<b>GEM</b>	1 raz na dobę co tydzień	1250 mg/m <sup>2</sup> p.c.	292,90 PLN (GEM+CIS)	757,12 PLN (GEM+CIS)
<b>WIN</b>	1 raz na dobę co tydzień	25-30 mg/m <sup>2</sup> p.c.	273,03 PLN (WIN+CIS)	757,12 PLN (WIN+CIS)
<b>PAC</b>	1 raz na dobę co 3 tygodnie	200 mg/m <sup>2</sup> p.c.	326,79 PLN (PAC+KAR)	378,56 PLN (PAC+KAR)



<b>KAR</b>	1 raz na dobę co 3 tygodnie	551 mg/m <sup>2</sup> p.c.		
<b>KRYZ (II linia leczenia)</b>			<b>Koszt leku na 21 dniowy okres terapii</b>	<b>Koszt podania</b>
<b>KRYZ</b>	2 razy na dobę codziennie	250 mg (x2 = 500 mg/dzień)		0,00 PLN

\* przy uwzględnieniu BSA = (wariant podstawowy)

\*\* wnioskodawca zakłada czas trwania terapii KRYZ w II linii leczenia na ; natomiast w przypadku P-CTH / CTH zakłada okres )

W przypadku stosowania DOC oraz PEM zaleca się podanie dodatkowej premedykacji – deksametazon, kwas foliowy i witamina B12. Założenia dotyczące dawkowania dodatkowych substancji pomocniczych związanych z premedykacją PEM oraz DOC przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną.

Koszty II linii leczenia naliczane są odsetkowi pacjentów, u których wystąpiła progresja na I linii terapii, z uwzględnieniem czasu trwania terapii P-CTH, CTH oraz KRYZ, wyznaczonych na podstawie danych z badania PROFILE 1007.

#### **Komentarz AOTMiT:**

Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie kosztów opieki terminalnej (uwzględniono wyłącznie monitorowanie stanu zdrowia pacjentów i leczenie przeciwbólowe po wystąpieniu progresji na II linii leczenia).

#### **Długość cyklu**

W analizie wpływu na budżet przyjęto długość cyklu odpowiadającą długości cyklu w Analizie ekonomicznej, to znaczy **1 tydzień**.

#### **Podsumowanie danych wejściowych**

**Tabela 52. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet**

Parametr	Wartość			Źródło
<b>Populacja</b>				
Liczebność populacji docelowej	2019	2020	2021	Na podstawie dane epidemiologicznych oraz danych KRN.
<b>Rozpowszechnienie</b>				
Scenariusz istniejący	ALC – 0%, P-CTH – 100%			Analiza weryfikacyjna dla produktu Xalkori, założenie własne wnioskodawcy
Scenariusz nowy	ALC – 40% (1 rok), 80% (2-3 rok); P-CTH – 60% (1 rok), 20% (2-3 rok)			
<b>Udziały</b>				
Udziały terapii w ramach 1 linii P-CTH	DOC + CIS	0%		Analiza weryfikacyjna dla produktu Xalkori, Schnabel 2012
	WIN + CIS	49%		
	GEM + CIS	9%		
	PAC + KAR	2%		
	PEM + CIS	40%		
Udziały terapii w ramach 2 linii po niepowodzeniu P-CTH	KRYZ	80%		Założenia własne wnioskodawcy na podstawie opinii ekspertów z analizy weryfikacyjnej dla produktu Xalkori
	CTH (50% DOC, 50% PEM)	20%		
<b>Koszty</b>				
				Dane wnioskodawcy.

Alecensa (alektynib, ALC) za opakowanie				Koszt leku w perspektywie wspólnej jest tożsamy z kosztem NFZ.
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )				
Koszt NFZ na miligram	Wariant:	WLR	DGL	WLR – koszty na podstawie Obwieszczenia MZ DGL – koszty na podstawie danych DGL za okres 11.2016-10.2017 r.
	Cisplatyna	0,77 PLN	0,49 PLN	
	Pemetreksed	5,53 PLN	2,97 PLN	
	Winorelbina #	2,27 PLN	2,18 PLN	
	Paklitaksel	0,80 PLN	0,36 PLN	
	Karboplatyna	0,26 PLN	0,23 PLN	
	Gemcytabina	0,10 PLN	0,05 PLN	
	Kryzotynib	1,82 PLN	0,68 PLN	
	Docetaksel	3,72 PLN	0,77 PLN	
Koszty premedykacji / substancji pomocniczych – na 21 dni terapii	Perspektywa:	NFZ	NFZ+pacjent	Zgodnie z zapisami ChPL docetakselu i pemetreksedu. Szczegóły dotyczące dawkowania wymienionych substancji zamieszczono w Rozdziale 3.3.2 BIA wnioskodawcy.
	DOC+CIS	32,86 PLN	37,38 PLN	
	PEM+CIS	16,43 PLN	28,06* PLN	
Koszt podania leków - na 21-dniowy cykl	doustne – ALC, KRYZ	0,00 PLN		Zgodnie z Zarządzeniem NFZ 54/2017/DGL: 5.08.05.0000175 (hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A): PEM/DOC+CIS, PAC+KAR - 378,56 PLN GEM/WIN+CIS - 757,12 PLN.
	dożylnie – P-CTH	598,07 PLN (wariant podstawowy) 378,56 PLN (analiza wrażliwości – C1/C2)		
Koszt leczenia działań niepożądanych		Na cykl		Uwzględniono wyłącznie AE 3. i 4. stopnia. Przyjęto, że ich leczenie wiąże się z hospitalizacją. Koszty leczenia wyznaczono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2016). Koszty związane z występowaniem AE naliczone są w każdym cyklu modelu z uwzględnieniem tygodniowego prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń. Szczegóły zamieszczono w Rozdziale 3.8.5 AE wnioskodawcy.
	ALC	7,86 PLN		
	P-CTH	75,81 PLN		
	KRYZ	24,33 PLN		
	Koszt:			
	ALC, KRYZ			
	P-CTH			
Koszty leczenia po progresji choroby na II linii (III linia leczenia) – na cykl (tyg.)	NFZ	55,96 PLN		Uwzględnia: koszt monitorowania i leków przeciwbólowych. Szczegółowy opis oszacowania kosztów w analizie ekonomicznej – Rozdział 3.8.4. Koszty po progresji na II linii terapii.
	NFZ + pacjent	71,72 PLN		
Koszty leczenia przerzutów do OUN – koszt naliczany jednorazowo pacjentom opuszczającym stan CPFS - uwzględnione tylko w analizie wrażliwości		KRYZ	4 610,38 PLN	Szczegółowy opis oszacowania kosztów związanych z przerzutami do OUN przedstawiono w załączniku A.3. Leczenie przerzutów do OUN do analizy ekonomicznej.

\* + 3,75 PLN (jednorazowy koszt przed 1-szym podaniem chemioterapii)

# w analizie wnioskodawcy przyjęto, że winorelbina podawana jest w postaci iniekcji dożylnych, w obliczeniach uwzględniono jedynie opakowania zawierające roztwór do infuzji

**CZN** – cena zbytu netto, **CHB** – cena hurtowa brutto, **WLR** – wykaz leków refundowanych, **CPFS** – krzywa przeżycia wolnego do progresji przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

### Komentarz AOTMiT:

1. W zakresie 'kosztu podania leków' – wnioskodawca założył rozliczanie jedynie w ramach świadczenia 5.08.05.0000175 (hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A). Natomiast zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ znacznie częściej rozliczane jest świadczenie 5.08.05.0000172 (porada ambulatoryjna związana z chemioterapią [z kompleksową realizacją świadczeń]). W związku z czym Agencja w ramach obliczeń własnych uwzględniła cenę wycaloną na podstawie średniej ważonej udziałów obydwu świadczeń opierając się o dane otrzymane od NFZ (pismem znak DAIS.624.5.2018 z dnia 17 sierpnia 2018 r.).
2. Nie uwzględniono kosztu opieki terminalnej (jedynie kosztu leczenia przeciwbólowego i monitorowania).
3. Wnioskodawca założył, iż koszt diagnostyki molekularnej wymaganej do kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (potwierdzona mutacja ALK) zawiera się rocznym ryczałcie za diagnostykę w ramach programu lekowego (na podstawie świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia NDRP (gefitynib, erlotynib, kryzotynib)” [zgodnie z zarządzeniem 3/2018/DGL]). Należy zauważyć, że w AWA Xalkori [OT.4351.19.2017], na którą często powołuje się wnioskodawca, koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak, aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi [ ] osób w roku 2019, [ ] osób w 2020 roku i [ ] osób w roku 2021. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących alektynib wynosi [ ] pacjentów w 2019 roku, [ ] osób w 2020 roku i [ ] osoby w 2021 roku.

Tabela 53. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

	1 rok (2019)	2 rok (2020)	3 rok (2021)
Populacja docelowa	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Scenariusz istniejący</b>			
ALC	[ ]	[ ]	[ ]
P-CTH	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Scenariusz nowy</b>			
ALC	[ ]	[ ]	[ ]
P-CTH	[ ]	[ ]	[ ]

### Wyniki

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet - wydatki inkrementalne (mln PLN)

Kategoria	Wartość w kolejnych latach (mln PLN)					
	1 rok (2019)		2 rok (2020)		3 rok (2021)	
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]


Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alecensa nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej w roku 2019 oraz w roku 2020 i w roku 2021, natomiast wydatki wyniosą w roku 2019 oraz w roku 2020 i w roku 2021.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Alecensa ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat w 2019 roku, w roku 2020 i w roku 2021, natomiast w przypadku wydatki te wyniosą: w 2019 roku, w roku 2020 i w roku 2021.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 55. 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	Oszacowanie na podstawie danych KRN oraz odsetków z danych literaturowych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
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	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Oszacowanie na podstawie opinii ekspertów z AWA Xa kori (z 2017 roku) oraz o dane z publikacji Schnabel 2012.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Głównym komparatorem w analizie klinicznej i ekonomicznej jest PEM+P, natomiast w analizie wpływu na budżet jest to ogólnie chemioterapia oparta na platynie (P-CTH).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	n/d	Nie dotyczy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Uzyskane od NFZ dane nie pozwalają na przeprowadzenie obliczeń własnych (nie ma możliwości wyodrębnienia pacjentów przyjmujących pierwszą linię leczenia).

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- „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 kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.”
- „Rozpowszechnienie ALC w scenariuszu nowym oraz rozpowszechnienie KRYZ po niepowodzeniu I linii terapii P-CTH wyznaczono w oparciu dane prezentowane w analizie weryfikacyjnej dla produktu Xalkori (kryzotynib), które pochodziły z opinii ekspertów, co obniża pewność przeprowadzonego oszacowania. Biorąc po uwagę krótki czas finansowania ze środków publicznych produktu Xalkori jest to najlepsze źródło danych.”
- „Rozpowszechnienie PEM w ramach CTH w II linii leczenia oszacowano w oparciu o dane dotyczące I linii leczenia PEM w połączeniu z pochodnymi platyny, co obniża pewność przeprowadzonego oszacowania.”
- „W analizie przyjęto, że rok ma 52 tygodnie, co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.”
- „Koszty II linii terapii naliczane są w analizie w sposób uproszczony, tj. wszystkim pacjentom opuszczającym stan PFS (na I linii terapii) przez okres odpowiadający zakładanemu średniemu czasowi trwania terapii II linii. Nie jest zatem uwzględniane zróżnicowanie czasu trwania terapii II linii u poszczególnych pacjentów.”
- „Koszty monitorowania stanu zdrowia pacjentów oraz leczenie przeciwbólowego naliczane są wszystkim pacjentom od chwili wystąpienia progresji na I linii terapii do zgonu. Tym samym wydatki związane z omawianą kategorią kosztów są przeszacowane (naliczane również w okresie, dla którego uwzględnione są koszty II linii terapii, w tym monitorowanie stanu zdrowia pacjentów). Przyjęte założenie ma charakter konserwatywny.”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez AOTMiT:

- [redacted] ceny komparatora oparto o komunikaty DGL za okres listopad 2016 – październik 2017, a więc obecnie już nieaktualne. Wnioskodawca odmówił przedstawienia aktualizacji, dlatego dane te zostały zaktualizowane w obliczeniach własnych Agencji;
- w odniesieniu do kosztów podania chemioterapii w analizie wnioskodawcy przyjęto, że wszystkie podania odbywają się w ramach hospitalizacji jednego dnia. Dane NFZ wskazują, że podania chemioterapii dużo częściej odbywają się w ramach świadczenia nr 5.08.05.0000172 „Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)”;
- w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztu opieki terminalnej (jedynie kosztu leczenia przeciwbólowego i monitorowania);
- w analizie założono, że koszt kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK, zawiera się rocznym ryczałcie za diagnostykę w ramach programu lekowego. Należy zauważyć, że w AWA Xalkori nr OT.4351.19.2017, na którą często powołuje się wnioskodawca, koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant		Wartość parametru w kolejnych latach		
			2019	2020	2021
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0		■	■	■
	Wariant A1		■	■	■
	Wariant A2		■	■	■
Udziały terapii w I linii leczenia w scenariuszu istniejącym oraz nowym	Wariant B0	Scenariusz istniejący	100% P-CTH	100% P-CTH	100% P-CTH
		Scenariusz nowy	40% ALC 60% P-CTH	80% ALC 20% P-CTH	80% ALC 20% P-CTH
	Wariant B1	Scenariusz istniejący	100% P-CTH	100% P-CTH	100% P-CTH
		Scenariusz nowy	100% ALC	100% ALC	100% ALC
	Wariant B2	Scenariusz istniejący	20% P-CTH 80% KRYZ	20% P-CTH 80% KRYZ	20% P-CTH 80% KRYZ
		Scenariusz nowy	40% ALC 20% P-CTH 40% KRYZ	80% ALC 20% P-CTH	80% ALC 20% P-CTH
Udziały P-CTH w I linii leczenia	Wariant C0		WIN + CIS - 49%, PEM + CIS - 40%, GEM + CIS - 9%, PAC + KAR - 2%		
	Wariant C1		DOC+CIS - 100%		
	Wariant C2		PEM+CIS - 100%		
Udziały w II linii terapii po niepowodzeniu P-CTH	Wariant D0		KRYZ - 80%, CTH - 20%		
	Wariant D1		KRYZ - 60%, CTH - 40%		
	Wariant D2		KRYZ - 100%		
Powierzchnia ciała pacjentów	Wariant E0		■		
	Wariant E1		■		
	Wariant E2		■		
Efektywność interwencji z CUA (wybór krzywych PFS)	Wariant F0		■	■	■
	Wariant F1		■		■
	Wariant F2		■		■
	Wariant F3		■		■
Czas trwania leczenia I linii	Wariant G0		Krzywa PFS		
	Wariant G1		Krzywa TTOT		
Koszty leczenie przerzutów do OUN	Wariant H0		Koszty nieuwzględnione		
	Wariant H1		Koszty uwzględnione (krzywe PFS dla przerzutów jak w wariantcie CNS analizy ekonomicznej)		

## Wyniki

Tabela 57. Inkrementalne wydatki płatnika – analiza wrażliwości

Parametr	Wariant analizy	Wynik inkrementalny (mln PLN)					
		2019		2020		2021	
		■	■	■	■	■	■
Podstawowy		■	■	■	■	■	■
Liczebność populacji docelowej	A1	■	■	■	■	■	■
	A2	■	■	■	■	■	■
Udziały terapii w I linii leczenia w scenariuszu istniejącym oraz nowym	B1 (maksymalny*)	■	■	■	■	■	■
	B2 (minimalny*)	■	■	■	■	■	■
Udziały P-CTH w I linii leczenia	C1	■	■	■	■	■	■
	C2	■	■	■	■	■	■
	D1	■	■	■	■	■	■



Udziały w II linii terapii po niepowodzeniu P-CTH	D2	■	■	■	■	■	■
Powierzchnia ciała pacjentów	E1	■	■	■	■	■	■
	E2	■	■	■	■	■	■
Efektywność interwencji z CUA (wybór krzywych PFS)	F1	■	■	■	■	■	■
	F2	■	■	■	■	■	■
	F3	■	■	■	■	■	■
Czas trwania leczenia I linii terapii ALC i CTH	G1	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenie przerzutów do OUN	H1	■	■	■	■	■	■

\* Na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny (wariant B2) i maksymalny (wariant B1) dla całkowitych wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie. Oba warianty odnoszą się udziałów terapii w I linii leczenia.

Analiza wrażliwości pokazała, że **największy wpływ** na wyniki BIA mają udziały terapii w I linii leczenia w scenariuszu istniejącym oraz nowym (warianty maksymalny i minimalne analizy).

W przypadku braku uwzględnienia [redacted] w minimalnym wariantcie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na [redacted] w 2019 roku, [redacted] w 2020 roku oraz [redacted] w 2021 roku. W maksymalnym wariantcie oszacowań wydatki inkrementalne wyniosą odpowiednio: [redacted]. Natomiast w przypadku uwzględnienia [redacted] w minimalnym wariantcie dla wydatków inkrementalnych dodatkowe wydatki płatnika w porównaniu ze scenariuszem istniejącym oszacowano na [redacted] w 2019 roku, [redacted] w 2020 roku oraz [redacted] w 2021 roku. W maksymalnym wariantcie oszacowań wydatki inkrementalne wynoszą odpowiednio: [redacted].

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analizy Agencji przeprowadzili obliczenia własne przyjmując następujące założenia:

- ceny substancji wychodzących w skład chemioterapii na podstawie aktualnego komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 - zmiana ceny za 1 mg:

Wariant:	Koszt NFZ za miligram substancji	
	na podstawie danych DGL za okres 11.2016-10.2017 r. – BIA wnioskodawcy	na podstawie danych DGL za okres 01.2018-06.2018 r. – aktualizacja AOTMiT
Cisplatyna	0,49 PLN	0,51 PLN
Pemetreksed	2,97 PLN	1,01 PLN
Winorelbina	2,18 PLN	2,14 PLN
Paklitaksel	0,36 PLN	0,35 PLN
Karboplatyna	0,23 PLN	0,23 PLN
Gemcytabina	0,05 PLN	0,05 PLN
Kryzotynib	0,68 PLN	0,68 PLN
Docetaksel	0,77 PLN	0,75 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 w wariantcie podstawowym całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej [redacted] wyniosą [redacted] w roku 2019 oraz [redacted] w roku 2020 i [redacted] w roku 2021. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 58. Inkrementalne wydatki płatnika– obliczenia własne AOTMiT (wariant podstawowy)

Kategoria	Wartość w kolejnych latach (mln PLN)		
	1 rok (2019)	2 rok (2020)	3 rok (2021)

	DGL - BIA wniosko- dawcy	DGL - aktualizacja AOTMiT	DGL - BIA wniosko- dawcy	DGL - aktualizacja AOTMiT	DGL - BIA wniosko- dawcy	DGL - aktualizacja AOTMiT
<b>CAŁKOWITE</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Wydatki na leki w 1 linii</b>	■	■	■	■	■	■
<b>w tym:</b>						
<b>ALC</b>	■	■	■	■	■	■
<b>P-CTH</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Pozostałe wydatki</b>	■	■	■	■	■	■
<b>w tym:</b>						
<b>Podanie leków</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Monitorowanie terapii</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Leczenie AE</b>	■	■	■	■	■	■
<b>Leczenie po progresji choroby</b>	■	■	■	■	■	■

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Alecensa (alektynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Ponadto, uzgodniony program lekowy dodaje następujące kryteria:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub z przewagą utkania gruczolakoraka; lub bez ustalonego typu histologicznego NOS;
- zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
- wiek  $\geq 18$  roku życia;
- sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (obejmującą perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący - w którym założono, że preparat Alecensa nie będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu;
- nowy - w którym założono, że ALC będzie finansowany w leczeniu NDRP w ramach nowego programu lekowego „Leczenie ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca alektynibem (ICD-10: C34)” począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

### Wyniki

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi ■ osób w roku 2019, ■ osób w 2020 roku i ■ osób w roku 2021. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących alektynib wynosi ■ pacjentów w 2019 roku, ■ osób w 2020 roku i ■ osoby w 2021 roku.

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alecensa nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej wyniosą około ■ w roku 2019 oraz ■ w roku 2020 i ■ w roku 2021, natomiast ■ wydatki wyniosą ■ w roku 2019 oraz około ■ w roku 2020 i ■ w roku 2021.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Alecensa ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat wyniosą około ■ w 2019 roku, ■ w roku 2020 i ■ w roku 2021, natomiast w przypadku ■ wydatki te wyniosą: ■ w 2019 roku, ■ w roku 2020 i ■ w roku 2021.

Analiza wrażliwości pokazała, że **największy wpływ** na wyniki BIA mają udziały terapii w I linii leczenia w scenariuszu istniejącym oraz nowym (warianty maksymalny i minimalne analizy).

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu alektynibu (Alecensa) do finansowania ze środków publicznych w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

W analizie rozważono horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem Analizy wpływu na system ochrony zdrowia, tj. 3-letni horyzont czasowy.

Przedłożona analiza racjonalizacyjna zawiera propozycje rozwiązań, dzięki którym zostaną uwolnione środki publiczne. Proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym jest obniżenie limitu finansowania w następujących grupach limitowych:

- 1050.1 blokery TNF - adalimumab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1057.0 Cetuximab (część B wykazu leków refundowanych),
- 1019.0 Fulvestrant (część C wykazu leków refundowanych),
- 1053.0 Anagrelidum (część C wykazu leków refundowanych).

Prognozowane oszczędności będą wynikały z wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej oraz wyłączności rynkowej leków oryginalnych w ramach tych samych grup limitowych.

W celu oszacowania oszczędności NFZ wynikających z wprowadzenia pierwszych odpowiedników do refundacji w ramach wskazanych grup limitowych, w pierwszym kroku przeprowadzono prognozę sprzedaży opakowań produktów refundowanych w tych grupach na okres styczeń 2019–grudzień 2021 r. Przeprowadzone prognozy oparto o dane sprzedażowe NFZ uzyskane z serwisu IKAR Pro, wybierając model regresji najlepiej dopasowany do szeregów.

W analizie racjonalizacyjnej porównano dwa scenariusze:

- istniejący – brak refundacji analizowanych pierwszych odpowiedników w grupach limitowych wskazanych na początku tego rozdziału,
- nowy – podjęcie decyzji o refundacji pierwszych odpowiedników w grupach limitowych wskazanych powyżej, począwszy od 1 stycznia 2019 r.

W przypadku leków refundowanych stosowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii na podstawie danych o liczbie zrefundowanych opakowań oraz kwocie refundacji można oszacować realne koszty, jakie ponosi NFZ za opakowanie. Wiąże się to z faktem, iż instrument podziału ryzyka dla tych preparatów często polega na zapewnieniu przez producenta dostaw leku po niższych cenach niż ceny z obwieszczenia. W analizie założono, że koszt jaki ponosi NFZ to cena realna (oszacowana na podstawie danych sprzedażowych).

Zgodnie z ustawą refundacyjną urzędowa cena zbytu za LDD pierwszego odpowiednika nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu za LDD jedyne go 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 jednostkowego limitu finansowania wszystkich leków w grupie limitowej o co najmniej 25% (w analizie założono, że obniżka ta będzie wynosić dokładnie 25%).

Na podstawie powyższych założeń oraz cen zgodnych z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. obliczono nowe ceny NFZ za opakowanie dla każdego typu odpłatności tych produktów w scenariuszu nowym. Na podstawie tak obliczonych cen NFZ w scenariuszu istniejącym i nowym oraz przeprowadzonej prognozy sprzedaży analizowanych produktów oszacowano oszczędności związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do analizowanych grup limitowych (jako różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a istniejącym). Podsumowanie wyników przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 59. Oszczędności wynikające z wprowadzenia pierwszych odpowiedników dla analizowanych leków (części B lub C wykazu leków refundowanych) oraz podsumowanie analizy racjonalizacyjnej**

Nazwa leku	Dawka	Opakowanie	Oszczędności po wprowadzeniu pierwszych odpowiedników [PLN]			
			2019	2020	2021	Łącznie (3-letni horyzont)
Humira	40 mg	2 fiol..	50 841	51 824	52 613	155 278
Humira	40 mg	2 amp. –strz.	682 370	698 923	713 108	2 094 401
Erbitux	5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	2 013 613	2 042 266	2 066 820	6 122 699
Erbitux	5 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1 547 438	1 578 103	1 604 381	4 729 922
Faslodex	250 mg/5ml	2 amp.-strz. a 5 ml	10 136 295	10 501 203	10 792 637	31 430 135
Thromboreductin	0,5 mg	100 kaps.	6 835 667	7 047 627	7 229 264	21 112 558
Łącznie oszczędności:			<b>21 266 225</b>	<b>21 919 946</b>	<b>22 458 823</b>	<b>65 644 994</b>
Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego	wariant podstawowy					
	wariant maksymalny					

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Alecensa w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP w 3-letnim horyzoncie czasowym w wariacie [redacted] wynoszą [redacted] w wariacie podstawowym i [redacted] w wariacie maksymalnym. Wydatki te mogą zostać pokryte poprzez rozwiązanie oszczędnościowe zaproponowane przez wnioskodawcę (w 3-letnim horyzoncie oszczędności mają wynieść 65,6 mln PLN). [redacted]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

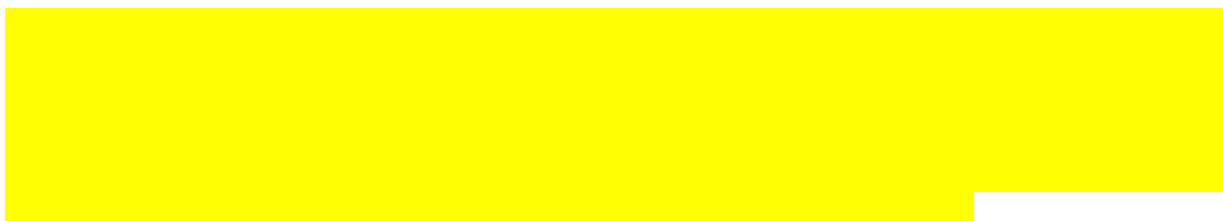
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w *leczeniu 1 linii dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)* przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – NCPE, <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.08.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Alecensa, alectinib.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące stosowania produktu Alecensa w leczeniu 1 linii pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Wszystkie odnalezione rekomendacje (NICE 2018, SMC 2018 i CADTH 2018) odnoszą się pozytywnie do finansowania leku Alecensa w leczeniu pierwszej linii pacjentów z NDRP. Wszystkie rekomendacje podkreślają względy kosztowe – NICE i CADTH warunkują swoje pozytywne rekomendacje wymogiem poprawy efektywności kosztowej, natomiast pozytywna rekomendacja SMC uwzględnia taką (w ramach PAS).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 60. Rekomendacje refundacyjne – Alecensa w leczeniu pierwszej linii NDRP**

Organizacja, rok	Rekomendacja
<b>NICE 2018</b>	<b><u>POZYTYWNA Z OGRANICZENIEM</u></b> Alektynib (lek Alecensa) jest rekomendowany jako opcja w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, wyłącznie w przypadku zapewnienia przez wnioskodawcę alektynibu po obniżonej cenie ustalonej w ramach PAS.
<b>SMC 2018</b>	<b><u>POZYTYWNA</u></b> Alektynib (lek Alecensa) jest rekomendowany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Rekomendacja SMC uwzględnia Patient Access Scheme (PAS), który poprawia efektywność kosztową.
<b>AWMSG 2017</b>	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu trwającej oceny NICE.
<b>CADTH 2018</b>	<b><u>POZYTYWNA Z OGRANICZENIEM</u></b> Alektynib (lek Alecensa) jest rekomendowany w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP pod warunkiem, że zostanie poprawiona efektywność kosztowa.

PAS – Patient Access Scheme



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>.

Źródło: wniosek refundacyjny [14.02.2018 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Alecensa jest finansowany w 8 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych: Belgia, Dania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Szwajcaria i Szwecja) – jednak zgodnie z warunkami refundacji podanymi w tabeli powyżej (dane z wniosku refundacyjnego z dnia 14.02.2018 r.) refundacja we wnioskowanym wskazaniu dotyczy tylko **2 krajów (Danii i Holandii)**. [redacted]

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.07.2018 r., znak PLR.4600.246.2018.16.PB (data wpływu do AOTMiT 25.07.2018 r.), 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.

### Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu 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.

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.

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.

### Alternatywne technologie medyczne

Wybór przez wnioskodawcę komparatora jako chemioterapii skojarzonej, złożonej z pemetreksedu w połączeniu pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna) jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, ponadto aktualnie w Polsce w populacji docelowej refundowana jest tylko standardowa chemioterapia skojarzona. Nie mniej jednak, pominięcie innych wariantów chemioterapii stosowanych w populacji docelowej wpływa na ograniczenie wiarygodności przedstawionych analiz. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 oraz NCCN 2018, w praktyce klinicznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów wcześniej nieleczonych, zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Wymienione technologie refundowane są we wnioskowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii.

Jako dodatkowy komparator wnioskodawca wskazał kryzotynib (KRYZ), który jest zalecaną opcją terapeutyczną we wnioskowanej populacji pacjentów, jednak nie jest aktualnie refundowany w Polsce w I linii leczenia, co tym samym oznacza, że nie stanowi w Polsce praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu. Kryzotynib (produkt Xalkori) jest aktualnie finansowany w Polsce tylko w II lub III linii leczenia.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Alecensa (alektynib, ALC) stosowanego u dorosłych pacjentów uprzednio nieleczonych systemowo o charakterze paliatywnym 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 (ALK+).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ALC ze wskazanym przez wnioskodawcę komparatorem: chemioterapią złożoną z pemetreksedu (PEM) stosowanym z cisplatyną (CIS) lub karboplatyną (KAR).

Do analizy klinicznej włączono dwa randomizowane badania kliniczne:

- 1 badanie RCT porównujące ALC z KRYZ (badanie ALEX)
- 1 badanie RCT porównujące KRYZ z PEM + P (badanie PROFILE 1014) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dla ALC vs PEM + P poprzez wspólną grupę referencyjną KRYZ.

W badaniu ALEX wnioskowaną terapię ALC porównano z KRYZ, który stanowi aktualnie obowiązujący standard terapeutycznym na świecie w leczeniu I linii ALK+ NDRP. Niemniej jednak, w warunkach polskich w I linii leczenia zaawansowanego, ALK-dodatniego NDRP jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest standardowa

chemioterapia. Wnioskodawca jako najczęściej stosowany we wnioskowanym wskazaniu schemat chemioterapii wymienił schematy oparte o związki platyn tj. PEM skojarzony z CIS lub KAR, dlatego też niniejsza analiza kliniczna została oparta o przeszukanie systematyczne ukierunkowane na identyfikację randomizowanych badań klinicznych umożliwiających porównanie ALC z PEM + P.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oba schematy, natomiast zidentyfikowano badanie PROFILE 1014, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo KRYZ z PEM + P (tj. PEM skojarzonego z CIS lub KAR) u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niepłaskonabłonkowym NDRP.

Badanie ALEX i PROFILE1014 uznano za badania cechujące się dużą homogennością metodyczną i kliniczną, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Büchera.

#### *Wyniki porównania pośredniego ALC vs PEM + P*

##### *Skuteczność*

Wykazano istotną statystycznie przewagę ALC nad PEM + P w odniesieniu do:

- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,23 [0,15; 0,35]),
- wydłużenia czasu do progresji w OUN (HR = 0,10 [0,04; 0,21]),
- ogólnej odpowiedzi na leczenie (RR = 1,80 [1,44; 2,25]).

Pomimo istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w analizie porównawczej nie wykazano znamienych różnic odnośnie przeżycia całkowitego pomiędzy ALC i PEM + P (HR = 0,62 [0,33; 1,16]).

SMC zwraca uwagę, że obecność przerzutów OUN powoduje złe rokowanie i krótszy czas przeżycia. Dlatego też Europejska Agencja Leków (EMA) zauważyła, że wpływ alektynibu na przerzuty w OUN jest przekonujący i ma duże znaczenie kliniczne.

##### *Jakość życia*

Stosowanie ALC przyczyniło się do istotnego statystycznie obniżenia poziomu odczuwania zmęczenia w porównaniu z PEM + P.

##### *Analiza bezpieczeństwa*

W porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ALC i PEM + P odnośnie do ryzyka AE ogółem, SAE ogółem, a także AE prowadzących do zgonu, AE prowadzących do zaprzestania terapii oraz ryzyka wystąpienia zgonu uznanego za związany z leczeniem. W grupie ALC niższe niż w ramieniu PEM + P było ryzyko wystąpienia nudności (RR = 0,27 [0,17; 0,44]) oraz wymiotów (RR = 0,24 [0,13; 0,47]).

Zgodnie z ChPL Alecensa, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych (występującymi  $\geq 20\%$  pacjentów) były zaparcia (35%), obrzęk (30%, w tym obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk powiek, obrzęk okołoczołowy, obrzęk twarzy i obrzęk umiejscowiony) oraz ból mięśni (28%, w tym ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy).

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **alektynibu (ALC)** w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, u dorosłych chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, z zaawansowanym ( ) niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z obecnością rearanżacji w genie ALK, w porównaniu z chemioterapią skojarzoną złożoną z pochodnej platyny i pemetreksedu (PEM+P), a dodatkowo z kryzotynibem (KRYZ). Pominięto porównanie z cerytynibem.

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (która jest zbliżona).

##### *Wyniki*

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi z perspektywy płatnika publicznego

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią (kryzotynib refundowany jest w innej linii leczenia), w analizie klinicznej przedstawiono jedynie porównanie pośrednie. Brak jest badania randomizowanego, które w bezpośrednim porównaniu wykazywałoby wyższość alektynibu nad refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią (np. złożoną z pemetreksedu i cisplatyny). Cena maksymalna opakowania alektynibu wynosi:

#### *Obliczenia własne Agencji*

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z uwzględnieniem aktualnych cen wg komunikatu DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 r., przy przyjęciu zmienionych kosztów podania dla chemioterapii i przy uwzględnieniu stosowania PEM+CIS tylko przez 6 cykli.

Zastosowanie cen chemioterapii wg aktualnych danych DGL zmienia wnioskowanie z analizy –

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej w scenariuszu nowym wynosi osób w roku 2019, osób w 2020 roku i osób w roku 2021. Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej otrzymujących alektynib wynosi pacjentów w 2019 roku, osób w 2020 roku i osoby w 2021 roku.

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alecensa nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Alecensa ze środków publicznych, wydatki płatnika publicznego na nowy preparat ( ) wyniosą około w 2019 roku, w roku 2020 i w roku 2021, natomiast w przypadku wydatki te wyniosą: w 2019 roku, w roku 2020 i w roku 2021.

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego poniesione na leczenie pacjentów z populacji docelowej wyniosą około w roku 2019 oraz w roku 2020 i w roku 2021, natomiast wydatki wyniosą w roku 2019 oraz około w roku 2020 i w roku 2021.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Przedstawione w Rozdziale 8 niniejszej AWA.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące stosowania produktu Alecensa w leczeniu 1 linii pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Wszystkie odnalezione rekomendacje (NICE 2018, SMC 2018 i CADTH 2018) odnoszą się pozytywnie do finansowania leku Alecensa w leczeniu pierwszej linii pacjentów z NDRP. Wszystkie rekomendacje podkreślają względy kosztowe – NICE i CADTH warunkują swoje pozytywne rekomendacje wymogiem poprawy efektywności kosztowej, natomiast pozytywna rekomendacja SMC uwzględnia takową (w ramach PAS).

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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 tkanka raka gruczolowego lub o nieustalonym podtypie (NOS), tym samym nie uwzględniają raka wielkomórkowego, który stanowi kryterium kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Ponadto niejasne jest zdefiniowanie populacji docelowej w analizach jako pacjentów uprzednio nieleczonych paliatywnie.	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, zgodnie z którym rozbieżność wynika ze zmian w zapisach proponowanego programu lekowego na wniosek Ministra Zdrowia. Ponadto, zgodnie z wyjaśnieniami złożonymi przez wnioskodawcę, zapis dotyczący pacjentów uprzednio nieleczonych paliatywnie oznacza pacjenta, u którego nie zastosowano żadnego rodzaju terapii systemowej. Zgodnie z określeniem stosowanym np. w wytycznych PTOK 2013, „ <i>leczenie uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny</i> ”.
Przegląd systematyczny <b>nie zawiera</b> porównania z refundowanym komparatorem, mimo, że refundowany komparator istnieje (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Biorąc pod uwagę całość przedłożonych analiz, za niezasadną uznano argumentację przyjęcia jako komparatora terapii pemetreksed + cisplatyna, z <b>pominięciem innych wariantów chemioterapii</b> stosowanych w populacji docelowej. Podkreślić przy tym należy, że zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 oraz NCCN 2018, w praktyce klinicznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów wcześniej nieleczonych, zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Wymienione technologie refundowane są we wnioskowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii.	TAK	Wybór przez wnioskodawcę komparatora jako chemioterapii skojarzonej, złożonej z pemetreksedu w połączeniu pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna) jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, gdyż spełniony został warunek porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Nie mniej jednak, <b>pominięcie innych wariantów chemioterapii</b> stosowanych w populacji docelowej wpływa na ograniczenie wiarygodności przedstawionych analiz. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 oraz NCCN 2018, w praktyce klinicznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów wcześniej nieleczonych, zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Wymienione technologie refundowane są we wnioskowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii.
Informacje zawarte w analizach są nieaktualne (§ 2. Rozporządzenia). Analizy dotyczą pierwotnej, a nie uzgodnionej treści wnioskowanego programu lekowego „ <i>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)</i> ”. Nieaktualne są ponadto dane dotyczące cen oraz sposobu finansowania technologii opcjonalnych.	TAK	Wnioskodawca odstąpił od aktualizacji uzasadniając to aktualnością danych na dzień złożenia wniosku.
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).	NIE	W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią, w analizie klinicznej przedstawiono jedynie porównanie pośrednie. Brak jest badania randomizowanego, które w bezpośrednim porównaniu wykazywałoby wyższość alektynibu nad refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią złożoną z pemetreksedu i cisplatyny.
AE nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i szacowań, o których mowa w pkt. 1-4 i ust. 6 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). Model dostarczony w formie elektronicznej przestaje funkcjonować poprawnie w trybie umożliwiającym edycję danych (nie wyświetla prawidłowej zawartości komórek w arkuszach, formuły przestają działać). Ponadto, w arkuszu „Life tables” znajduje się szereg błędnych	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowane wyjaśnienie pozwalające na poprawne pracę dostarczonego arkusza kalkulacyjnego.



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
formuł łączących wysokość progu opłacalności z m. in. tygodniowym odsetkiem zgonów w populacji ogólnej.		
AE nie zawiera analizy podstawowej ( <b>§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia</b> ). W analizie nie uwzględniono kosztów aktywnego leczenia pacjentów w III linii, po nieskuteczności kryzotynibu/CTH. W równoległe przedstawionej Agencji analizie ekonomicznej dotyczącej zastosowania alektynibu u pacjentów w III linii leczenia, w populacji docelowej uwzględniono możliwość stosowania docetakselu /pemetreksedu w monoterapii.	TAK	Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.
BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku ( <b>§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia</b> ). 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 wielkomórkowego oraz pacjentów w stadium zaawansowania IIIA, które stanowią kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.	TAK	Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne:

Brak niezgodności

Analiza problemu decyzyjnego:

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. W analizach HTA jako komparator wskazano chemioterapię skojarzoną, złożoną z pemetreksedu w połączeniu pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna), jednakże **pominięto inne warianty chemioterapii** stosowane w populacji docelowej Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 oraz NCCN 2018, w praktyce klinicznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów wcześniej nieleczonych, zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed.

Analiza kliniczna:

Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku. W badaniach ALEX i PROFILE 1014 udział brali chorzy w większości w IV stadium NDRP (96-98%), [redacted] Ponadto dominującym podtypem histologicznym nowotworu w badaniach ALEX i PROFILE 1014 był gruczolakorak (90-94%). Inne typy niedrobnokomórkowego raka płuca, takie jak rak wielkokomórkowy, nowotwór o nieustalonym podtypie stanowiły do 6% populacji w badaniach (w tym należy podkreślić, że w badaniu ALEX brak było pacjentów z rakiem wielkokomórkowym w ramieniu ALC).

Analiza ekonomiczna:

Brak niezgodności

Analiza wpływu na budżet:

Brak niezgodności

## 14. Źródła

Badania pierwotne		
ALEX	<b>Peters 2017</b>	Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, Ou S-HI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mityr E, Golding S, Balas B, Noe J, i in. (2017) Alectin b versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 377(9):829–838.
	<b>Gadgeel 2017a</b> (abstrakt)	Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw A, Kim D, Ou S, Perol M, Dziadziuszko R, Ahn J, Rosell R, Zeaiter A, Mityr E, Nueech E, Balas B, Camidge R. 1298O_PR - Alectin b vs crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. ESMO 2017 Congress; 11 wrzesień 2017.
	<b>Gadgeel 2017b</b> (prezentacja)	Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw A, Kim D, Ou S, Perol M, Dziadziuszko R, Ahn J, Rosell R, Zeaiter A, Mityr E, Nueech E, Balas B, Camidge R. Alectinib vs crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. ESMO Congress; 2017; Madryt.
	<b>Gadgeel 2017c</b> (abstrakt)	Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw A., Kim D, Ou S, Perol M, Dziadziuszko R, Ahn J, Rosell R, Zeaiter A, Mityr E, Nüesch E, Balas B, Camidge R. (2017) Alectin b vs crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. Proffered paper.
	<b>Shaw 2017</b> (abstrakt)	Shaw AT, Peters S, Mok T, Gadgeel SM, Ahn JS, Ou S-HI, Perol M, Dziadziuszko R, Kim D-W, Rosell R, Zeaiter AH, Liu T, Golding S, Balas B, Noé J, i in. (2017) Alectinib versus crizotin b in treatment-naïve advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results of the global phase III ALEX study. <i>JCO</i> 35(18_suppl):LBA9008-LBA9008.
	<b>NCT02075840</b>	NCT02075840_A Study Comparing Alectinib With Crizotinib in Treatment-Naïve Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Participants (ALEX). Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840?term=NCT02075840&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075840?term=NCT02075840&amp;rank=1</a>
	<b>EMA 2017</b>	Alecensa. Assessment report. EMA/222548/2017. Dostęp: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004164/WC500225709.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004164/WC500225709.pdf</a>
	<b>Gadgeel 2018</b>	Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Wrona A, Novello S, Rosell R, Zeaiter A, Liu T, Nüesch E, Balas B, Camidge DR. Alectin b versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. <i>Ann Oncol.</i> 2018 Sep 12.
<b>EUnetHTA 2018</b>	Rapid assessment of pharmaceutical technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Alectin b (Alecensa) for the first line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small lung cancer. Project ID: PTJA03. <a href="https://www.eunethta.eu/wp4-ptja03-on-alectinib-alecensa-as-mono-therapy-for-the-first-line-treatment-of-adult-patients-with-alk-positive-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nscl-is-now-available/">https://www.eunethta.eu/wp4-ptja03-on-alectinib-alecensa-as-mono-therapy-for-the-first-line-treatment-of-adult-patients-with-alk-positive-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nscl-is-now-available/</a>	
PROFILE 1014	<b>Solomon 2014</b>	Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F. (2014) First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 371(23):2167–2177.
	<b>Blackhall 2014</b> (abstrakt)	Blackhall F, Felip E, Capuzzo F, Kim D, Wu Y, Solomon B. (2014) Impact of crizotinib on patient-reported symptoms and global quality of life (QOL) compared with platinum based chemotherapy in phase III study of treatment naïve advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Abstract 1226PD. <i>Annals of Oncology</i> 25(suppl_4), 1 September 2014, Pages iv428. <a href="https://academic.oup.com/annonc/article/25/suppl_4/iv428/2241987">https://academic.oup.com/annonc/article/25/suppl_4/iv428/2241987</a>
	<b>Blackhall 2015</b> (abstrakt)	Blackhall F, Mok T, Nishio M, Kim D, Wilner K, Reisman A, Iyer S, Solomon B. (2015) Quality of Life for Crizotinib vs. Chemotherapy in Asian ALK-Positive NSCLC Patients. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 10(9, Supplement 2): 378.
	<b>Felip 2015</b> (abstrakt)	Felip E, Blackhall FH, Mok T, Cappuzzo F, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Solomon BJ. (2015) Impact of crizotinib on patient-reported general health status compared with chemotherapy in patients with no prior systemic treatment for advanced non-squamous ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>JCO</i> 33(15_suppl):8101–8101.
	<b>Mok 2014a</b> (abstrakt)	Mok T, Kim D, Wu Y, Solomon B, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Capuzzo F, Paolini J, Usari T, Tursi J, Blackhall F. (2014) First-line crizotinib versus pemetrexed–cisplatin or pemetrexed–carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 32(5s, suppl, abstr 8002)
	<b>Mok 2014b</b> (abstrakt)	Mok T, Kim D, Wu Y, Solomon B, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Capuzzo F, Paolini J, Usari T, Tursi J, Blackhall F. First-line crizotinib versus pemetrexed–cisplatin or pemetrexed–carboplatin in patients (pts) with advanced ALK-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a phase III study (PROFILE 1014). Poster. 2014 ASCO Annual Meeting; 2014.
	<b>Mok 2017</b> (abstrakt)	Mok T, Kim D, Wu Y, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Wilner K, Blackhall F, Solomon B. (2017) LBA50 - Overall Survival (OS) for First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK+ Lung Cancer: Updated Results from PROFILE 1014. <i>Annals of Oncology</i> 28(suppl 5):v605–v649.
	<b>Nakagawa 2014</b> (abstrakt)	Nakagawa K, Kim D, Wu Y, Solomon B, Mekhail T, Felip E, Capuzzo F, Blackhall F, Usari T, Mok T. (2014) First-line crizotinib vs pemetrexed + cisplatin/carboplatin in Asian patients with advanced ALK+ NSCLC in PROFILE 1014. <i>Annals of Oncology</i> 25(Supplement 5, v2).

<b>Solomon 2015</b> (abstrakt)	Solomon B, Capuzzo F, Felip E, Blackhall F, Costa D, Kim D, Nakagawa K, Wu Y, Mekhail T, Paolini J, Tursi J, Usari T, Wilner K, Selaru P, Mok T. (2015) Intracranial Efficacy of First-Line Crizotinib vs. Chemotherapy in ALK-Positive NSCLC. Journal of Thoracic Oncology 10(9, Supplement 2):S377.
<b>Solomon 2016</b>	Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim D-W, Nakagawa K, Wu Y-L, Mekhail T, Paolini J, Tursi J, Usari T, Wilner KD, Selaru P, Mok TSK. (2016) Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. J. Clin. Oncol. 34(24):2858–2865.
<b>NCT01154140</b>	NCT01154140_A Clinical Trial Testing The Efficacy Of Crizotinib Versus Standard Chemotherapy Pemetrexed Plus Cisplatin Or Carboplatin In Patients With ALK Positive Non Squamous Cancer Of The Lung (PROFILE 1014). Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01154140">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01154140</a>
<b>AWA OT.4351.19. 2017</b>	AOTMiT (2013). Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotyn b) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)”. Dostęp: <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_kryzotyni_bj_29.06.2017_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_kryzotyni_bj_29.06.2017_BIP.pdf</a>
<b>AWA OT.4331.6. 2017</b>	AOTMiT (2018). Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotyn bu (ICD-10 C34)”. Dostęp: <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI_kryzotynib_ROS1_2018.01.05.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI_kryzotynib_ROS1_2018.01.05.pdf</a>
<b>Costa 2018</b>	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.
<b>Fan 2018</b>	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.
<b>Liu 2018</b>	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.
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>NCCN 2018</b>	NCCN Guidelines 2018. Non Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf</a>
<b>ASCO 2017</b>	Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leigh NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, i in. (2017) Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. JCOJCO.2017.74.6065.
<b>CCO 2016</b>	Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Dostęp: <a href="https://www.cancercares.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077">https://www.cancercares.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077</a>
<b>ESMO 2016</b>	Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levrá MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S, ESMO Guidelines Committee. (2016) Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 27(suppl 5):v1–v27. ESMO. eUpdate (2017) – Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. Dostęp: <a href="http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendation">http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendation</a>
<b>SIGN 2014</b>	Management of lung cancer (SIGN 137). Dostęp: <a href="http://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf">http://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf</a>
<b>Grupa Ekspertów 2014</b>	Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Krawczyk P, Kordek R, Kowalski DM, Krzakowski M, Olszewski W, Orłowski T, Ramlau R, Rzyman W. (2014) Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. Pneumonologia i Alergologia Polska 82(2):133–149.
<b>PTOK 2013</b>	Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R, Kowalski DM, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W, Smorzewska M. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i płucnej oraz śródpiersia. Dostęp: <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf</a>
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>NICE 2018</b>	Alectinib for untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA536]. Published date: 08 August 2018. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta536">https://www.nice.org.uk/guidance/ta536</a>
<b>SMC 2018</b>	alectinib (Alecensa). as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). SMC ID: SMC2012. Date advice published: 13 August 2018. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alectinib-hydrochloride-alecensa-fullsubmission-smc2012/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/alectinib-hydrochloride-alecensa-fullsubmission-smc2012/</a>
<b>AWMSG 2017</b>	alectinib (Alecensa). As monotherapy for the first-line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer. Reference No. 2618. Excluded date: 02/11/2017. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2618">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2618</a>

<b>CADTH 2018</b>	Alecensaro for Non-Small Cell Lung Cancer (first line). Project Number: pCODR 10125. Final Recommendation Issued July 25, 2018. <a href="https://www.cadth.ca/alecensaro-non-small-cell-lung-cancer-first-line-details">https://www.cadth.ca/alecensaro-non-small-cell-lung-cancer-first-line-details</a>
<b>Analiza wpływu na budżet</b>	
<b>KRN</b>	Raporty na podstawie danych KRN, <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a>
<b>Schnabel 2012</b>	Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). Lung Cancer 78(3):263–269.
<b>AWA OT.4351.19.2017</b>	AOTMiT (2013). Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotyn b) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)”. Dostęp: <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI[kryzotybn]_29.06.2017_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI[kryzotybn]_29.06.2017_BIP.pdf</a>
<b>AWA OT.4331.6.2017</b>	AOTMiT (2018). Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotyn b) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotyn bu (ICD-10 C34)”. Dostęp: <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI[kryzotybn]_ROS1_2018.01.05.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/150/AWA/150_AWA_OT.4331.6.2017_XALKORI[kryzotybn]_ROS1_2018.01.05.pdf</a>
<b>Barni 2015</b>	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. Lung Cancer 90(2):234–242.
<b>Wójcik 2009</b>	Wójcik E, Rychl k U, Stasik Z, Kulpa J, Reinfuss M, Skotnicki P. (2009) [Prognostic value of laboratory factors of performance status in lung cancer patients]. Prz. Lek. 66(8):424–432.
<b>Carrato 2014</b>	Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. (2014) Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Curr Med Res Opin 30(3):447–461.
<b>Ramlau 2015</b>	Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, Dziadziuszko R, Olszewski W, Popper H, Bajcic P, Dusšk 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. J Thorac Oncol 10(9):1370–1374.
<b>Czwojda 2000</b>	Czwojda K, Batura-Gabryel H, Młynarczyk W. Rak niedrobnokomórkowy płuca w wieku starszym. Gerontologia Polska 2000; 8(3): 31-35.
<b>Radwan-Röhrenscheff 2012</b>	Radwan-Röhrenscheff P, Burakowska B. (2012) Porównanie wartości diagnostycznej bronchoskopii wirtualnej i bronchofiberoskopii w diagnostyce centralnego guza płuca. 80(2):127–139.
<b>Suwinski 2012</b>	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. PLoS ONE 7(7):e41379.
<b>Chmielewska 2001</b>	Chmielewska E, Jaśkiewicz P. (2001) Effectiveness of palliative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. 51(3):233–240.
<b>Opozda 2000</b>	Opozda K, Słowik-Gabryleska A. (2000) Niepożądane objawy żółdkowo-jelitowe chemioterapii cytoredukcyjnej u chorych na raka płuca. 4(3):114–118.
<b>Radzikowska 2000</b>	Radzikowska E, Głaz P. Rak płuca - różnice w zachorowaniach związane z płcią. 68(9–10):417–424.
<b>Słowik 2000</b>	Słowik-Gabryleska A, Sokołowski J. (2000) Badania epidemiologiczne chorych na raka płuca leczonych w ciągu dziesięciu lat, w wybranym rejonie województwa Kujawsko-Pomorskiego. 3(3):129–135.
<b>Durda 2017</b>	Durda K, Kąklewski 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. PLoS ONE 12(5): e0177441.
<b>Krawczyk 2015</b>	Krawczyk P, Ramlau R, Chorostowska-Wynimko J, Powrózek T, Lewandowska MA, Limon J, Wasąg B, Pankowski J, Kozielski J, Kalinka-Warzocho E, Szczęsa A, Wojas-Krawczyk K, Skroński M, Dziadziuszko 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. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 141(1):61–68.
<b>Szumera-Ciećkiewicz 2013</b>	Szumera-Ciećkiewicz A, Olszewski WT, Tysarowski A, Kowalski DM, Głogowski M, Krzakowski M, Siedlecki JA, Wągródzki 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. Int J Clin Exp Pathol 6(12):2800–2812.
<b>Powrózek 2014</b>	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. Pathol Oncol Res 20(4):945–951.
<b>Opoka 2013</b>	Opoka L, Szolkowska M, Podgajny Z, Kunikowska J, Barańska I, Błasińska-Przerwa K, Jakubowska L, Rudziński P, Bestry I, Roszkowski-Sliż K. (2013) Assessment of recurrence of non-small cell lung cancer after therapy using CT and Integrated PET/CT. Pneumonol Alergol Pol 81(3):214–220.



<b>Bergethon 2012</b>	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.
<b>Dai 2012</b>	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.
<b>Martelli 2009</b>	Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettrossi 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.
<b>Rodig 2009</b>	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.
<b>Salido 2011</b>	Salido M, Pijuan L, Martínez-Aviéls 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.
<b>Sanders 2011</b>	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.
<b>Sequist 2011</b>	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.
<b>Shaw 2009</b>	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.
<b>Boland 2009</b>	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.
<b>PTOK 2013</b>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013 rok. Nowotwory płuca i płucnej oraz śródpiersia. PTOK. Dostęp: <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf</a>
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
<b>Schnabel 2012</b>	Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). <i>Lung Cancer Amst. Neth.</i> 78(3):263–269.
<b>PROFILE 1007</b>	Blackhall F, Kim D-W, Besse B, Nokihara H, Han J-Y, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. (2014) Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. <i>J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer</i> 9(11):1625–1633.
<b>Chouaid 2013</b>	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finern 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. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer</i> 8(8):997–1003.
<b>Nafees 2008</b>	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual. Life Outcomes</i> 6:84.
<b>Labbé 2017</b>	Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O’Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, i in. (2017) Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. <i>Clin. Lung Cancer</i> 18(4):388–395.e4

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków – wrzesień 2018;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków – wrzesień 2018;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków – wrzesień 2018;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wersja 2.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków – wrzesień 2018;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Alektynib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wersja 1.0. [REDACTED], HTA Consulting, Kraków – wrzesień 2018.