

Opinia nr 29/2019

z dnia 12 kwietnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Alecensa (alektynib) we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK+
(ICD-10: C34.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii
lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Alecensa (alektynib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8).

Wyniki analizy klinicznej (badanie ALUR) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem chemioterapii w zakresie wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji o 8,2 miesiąca (w ocenie badacza) w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego, nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. Należy jednak podkreślić, że dane dla istotnych klinicznie punktów końcowych są niedojrzałe. Zarówno dla PFS jak i OS nie osiągnięto zakładanej przy projektowaniu badania liczby zdarzeń, umożliwiającej przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej, co ogranicza wnioskowanie co do ostatecznego wpływu wnioskowanej technologii na uzyskiwany efekt kliniczny. Ponadto w badaniu dopuszczalne było przechodzenie pacjentów pomiędzy grupami po stwierdzeniu progresji choroby, co może mieć wpływ na wyniki dot. przeżycia całkowitego.

Warto również wskazać, że wytyczne kliniczne wskazują na alektynib jako opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.).

W załączniku do zlecenia zawarto dodatkowe informacje precyzujące oceniane wskazanie: stan po leczeniu cisplatyna+winorelbina; kryzotynib oraz radioterapia na obszar zmian meta w OUN.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Terminem rak płuca (ICD-10 C34) 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.

Gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym. Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet.

Rearanżacje genu ALK – zidentyfikowany po raz pierwszy w niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP) w 2007 roku onkogen fuzji jądrowej EML4-anaplastycznej kinazy chłoniaka (ALK) jest jednym z białek aktywujących szlaki sygnalizacji komórkowej w komórkach zmienionych nowotworowo. W wyniku inwersji bądź translokacji chromosomowej na chromosomie 2. dochodzi do utworzenia wspomnianego genu fuzyjnego EML4-ALK. Rearanżację ALK stwierdza się w 2–5% przypadków NDRP, a w typie gruczołowym z częstością 4–6%, niezależnie od rasy. Obecność powyższej rearanżacji w komórkach raka płuca jest związana z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie – inhibitory 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.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10-14%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne kliniczne, jako terapie, które można zastosować w ocenianym wskazaniu wymieniają (poza alektynibem) cerytynib i brygatynib. Produkty zawierające te substancje nie są obecnie refundowane w Polsce.

Produkt leczniczy Alunbrig (brygatynib) jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), leczonych wcześniej kryzotynibem.

Produkt leczniczy Zykadia (cerytynib) w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim, zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem.

W związku z powyższym uznano, że w rozważanym przypadku ww. produkty lecznicze mogą stanowić leczenie alternatywne dla alektynibu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Alektynib (ALC) to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET. W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 i PI3K/AKT, oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Alecensa, wnioskowany lek jest wskazany

- w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).
- w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem.

Wnioskowane wskazanie dotyczy gruczolakoraka płuca ALK+ (ICD-10: C34.8), co jest wskazaniem mieszczącym się we wskazaniu rejestracyjnym, wymienionym w pozycji drugiej.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono badanie ALUR porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ALC z chemioterapią (CTH) (docetaxel (DOC) lub pemetreksed (PMX)) u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym ALK+ NDRP z progresją choroby po chemioterapii skojarzonej zawierającej związek platyny oraz kryzotynibie. Liczba pacjentów w badaniu wynosiła 107 osób (72 w grupie ALK i 35 w CHT). Mediana okresu obserwacji wynosiła, w grupie ALC 6,5 mies., w grupie CHT (DOC lub PMX) 5,8 mies.

Ocena wg zaleceń Cochrane wskazuje, że ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu jest wysokie w domenie dot. zaślepienia pacjentów i personelu (brak zaślepienia), zaś w pozostałych domenach ryzyko to określono jako niskie.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RR – ang. *relative risk, risk ratio*, ryzyko względne;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariuszy:

- EORTC-QLQ-C30 – pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (skala czynnościowa, skala objawowa i skala ogólnej jakości życia). Wynik mieści się w zakresie 0-126 pkt, wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.
- EORTC-QLQ-LC13 - pomiar nasilenia objawów specyficznych dla raka płuca. Kwestionariusz zawiera pytania dotyczące konkretnych objawów raka płuca. Wynik mieści się w zakresie 0-100 pkt, wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia.

Skuteczność kliniczna

W porównaniu wykazano istotnie statystyczne różnice w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*):

- w populacji ogólnej w ocenie badacza - w grupie badanej mediana PFS była dłuższa o 8,2 miesiąca (9,6 vs 1,4), HR= 0,15 [95% CI 0,08; 0,29]
- w populacji ITT (ang. intention to treat, zgodna z zaplanowanym leczeniem) w ocenie komisji - w grupie badanej mediana PFS była dłuższa o 5,5 miesiąca (7,1 vs 1,6), HR= 0,32 [95% CI 0,17; 0,59]
- przeżycia wolnego od progresji w podgrupach:
 - pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN - różnica w medianach PFS wynosiła 8,3 miesiąca, HR=0,12 [95% CI 0,05; 0,27]
 - pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN - różnica w medianach PFS wynosiła 8,2 miesiąca, HR=0,09 [95% CI 0,02; 0,3]
- odsetka pacjentów, którzy uzyskali ogólną odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej:
 - obiektywna odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1) w ocenie zarówno badacza (RR= 13,12 [95% CI 1,86; 92,68], NNT=3 [95% CI 3; 5]) jak i komisji, (RR= 3,16 [95% CI 1,20; 8,35], NNT=5 [95% CI 3; 11])
 - częściowa odpowiedź na leczenie w ocenie badacza RR=13,12 [95% CI 1,86; 92,68], NNT=3 [95% CI 3; 5]

Mediana czasu do pogorszenia złożonego komponentu obejmującego ocenę dolegliwości związanych z kaszlem, dusznościami i bólem w klatce piersiowej była zbliżona w grupach ALC i CTH (1,4 mies. [95% CI 0,9; 2,9] vs 1,6 mies. [95% CI 0,9; NE]). Natomiast mediany czasu do pogorszenia oceny zmęczenia oraz bólu w ręce/ramieniu były dłuższe dla pacjentów leczonych ALC w porównaniu z leczonymi CTH (odpowiednio: 2,7 mies. [95% CI 1,4; 9,7] vs 1,4 mies. [95% CI 0,8; NE] oraz 8,1 mies. [bd] vs 1,9 mies. [bd]).

Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) są niedojrzałe – 22% zdarzeń w grupie ALC i 20% w grupie CTH. Należy zaznaczyć, że 70,6% pacjentów przeszło w wyniku progresji z grupy CTH do stosowania ALC (*cross-over*), co zaburza wnioskowanie odnośnie OS. W żadnej z grup z badania ALUR nie osiągnięto mediany OS, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,89 [95% CI 0,35; 2,24]).

Bezpieczeństwo

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

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących alektynib w porównaniu do grupy pacjentów stosujących chemioterapię było istotnie statystycznie niższe w zakresie:

- zmęczenia (RR=0,22 [95% CI 0,07;0,65]),
- nudności (RR=0,08 [95% CI 0,01; 0,65]),
- łysienia (RR=0,04 [95% CI 0,002;0,65] – na podstawie odczytu z wykresu) oraz
- neutropenii stopnia 3-5 (RR=0,05 [95% CI 0,003; 0,99]).

Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Według ChPL Alecensa do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 20\%$ pacjentów) należy zaliczyć zaparcia (35%), obrzęk (30%, w tym obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk powiek, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk twarzy i obrzęk umiejscowiony) oraz ból mięśni (28%, w tym ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy).

Nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania alektynibu na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii alektynibem w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Ograniczenia analizy

- Wyniki badania pochodzą z analizy cząstkowej (*interim analysis*). Dane dla PFS są niedojrzałe, odnotowano 33,3-38,9% zdarzeń w grupie ALC oraz 60-80% w grupie CTH (odsetki w zależności od oceny przez badaczy czy też niezależną komisję). Dane dotyczące OS również są niedojrzałe, odnotowano 22% zdarzeń w grupie ALC i 20% w grupie CTH. Oznacza to, że zarówno dla PFS jak i OS nie osiągnięto zakładanej przy projektowaniu badania liczby zdarzeń, umożliwiającej przeprowadzenie wiarygodnej analizy statystycznej, co ogranicza wnioskowanie co do ostatecznego wpływu wnioskowanej technologii na uzyskiwany efekt kliniczny.
- Badania charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji oraz niską liczebnością grup. Ponadto w badaniu po stwierdzeniu progresji, dopuszczalne było przejście pacjentów między grupami (*cross-over* do grupy ALC w wyniku progresji: 24/34 (71%) pacjentów leczonych CTH (DOC lub PMX); *cross-over* do grupy CTH (DOC lub PMX) w wyniku progresji: 5/70 (7%) pacjentów leczonych ALC), co ma wpływ na wyniki dotyczące całkowitego przeżycia (OS).
- W badaniu po stwierdzeniu progresji, dopuszczalny był *cross over* pacjentów (*cross-over* do grupy ALC w wyniku progresji: 24/34 (71%) pacjentów leczonych CTH (DOC lub PMX); *cross-over* do grupy CTH (DOC lub PMX) w wyniku progresji: 5/70 (7%) pacjentów leczonych ALC), co może mieć wpływ na wyniki dotyczące całkowitego przeżycia (OS).
- Część wyników pochodzi z abstraktów konferencyjnych lub niepublikowanych danych poufnych wnioskodawcy, nie natomiast z opublikowanych, pełno tekstowych publikacji, m. in. dane dotyczące jakości życia pacjentów, co utrudnia ich weryfikację.
-

Efektywność technologii alternatywnych

Zykadia (certynib):

Porównanie pośrednie certynib vs. alektynib

Analizę pośrednią skuteczności alektynib vs certynib oparto o badanie ALUR dla ALC vs CTH oraz ASCEND-5 dla CER vs CTH.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALUR wynosiła 6,5 mies. dla grupy ALC vs 5,8 mies. dla grupy CTH. W badaniu ASCEND-5 natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 mies. dla grupy CER vs 16,4 mies. dla grupy CTH. Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 wzięło udział więcej pacjentów (CER: 115, CTH: 116) niż w badaniu ALUR (ALC: 72, CTH: 35).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) (HR=0,89 [95% CI 0,32; 2,44]).

W porównaniu pośrednim wykazano, że ALC w porównaniu z CER przyczynił się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR=0,38 [0,18; 0,77], natomiast na podstawie oceny niezależnej komisji różnica nie wykazała istotności statystycznej (HR=0,65 [95% CI 0,33; 1,31]).

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

Porównanie bezpośrednie certynib vs. chemioterapia (ASCEND-5)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych certynibem w porównaniu do chorych poddanych chemioterapii (docetaksel, pemetreksed):

- w ocenie badacza – odpowiednio 6,7 msc. [4,4; 7,9] vs 1,6 msc. [1,4; 2,6] (HR=0,40 [0,29; 0,54])
- w ocenie niezależnej komisji – odpowiednio 5,4 msc. [4,1; 6,9] vs 1,6 msc. [1,4; 2,8] (HR=0,49 [0,36; 0,67]).

W przypadku progresji choroby lub zgonu:

- według niezależnej komisji występują u ok. 72% pacjentów stosujących certynib, a u ok. 77% pacjentów poddanych chemioterapii.
- według oceny badacza były zbliżone. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Po 12 miesiącach odsetek pacjentów bez progresji choroby lub zgonu stosujących certynib wynosił ok. 20% [12,0; 29,2], a w grupie chemioterapii ok. 6% [1,6; 15,8].

Czas przeżycia całkowitego dla CER wynosił 18,1 msc. [13,4; 23,9] vs dla CTH 20,1 msc. [11,9; 25,1], HR=1,0 [0,67; 1,49].

Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów stosujących certynib w ocenie zarówno niezależnej komisji jak i badacza była szybsza niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii. Nie można jednak stwierdzić, czy różnica między grupami jest istotna statystycznie. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ocena niezależnej komisji) wynosił - CER - 6,7 msc. [5,3; 52,3] vs CTH 7,4 msc. [5,4; 12,1].

Jakość życia pacjentów badano przy użyciu kwestionariuszy LCSS, EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ C30 oraz EQ-5D-5L. Na podstawie kwestionariusza LCSS u pacjentów stosujących certynib zamiast chemioterapii zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie się czasu do pogorszenia jakości życia chorych (CER – mediana 18 msc. [13,4; n/o] vs CTH – mediana 4,4 msc. [1,6; 8,6]). W przypadku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 sytuacja jest podobna.

Odsetek zgonów w grupie pacjentów stosujących certynib (13%) był większy niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii (4,4%) OR=3,24 [1,14; 9,24]; RD=0,09 [0,01; 0,16]; NNH=11 [6; 100].

W częstości występowania ciężkich działań niepożądanych brak jest istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz związane ze stosowanym leczeniem były odnotowywane z podobną częstością w grupie badanej i kontrolnej.

Alunbrig (brygatynib):

Badanie rejestracyjne ALTA (ChPL Alunbrig)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Alunbrig oceniano w otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym (1:1) badaniu klinicznym (ALTA) u 222 dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym ALK-dodatnim NDRP, u których progresja choroby

wystąpiła w trakcie leczenia kryzotynibem. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 22,9 miesiąca.

W zakresie poszczególnych punktów końcowych uzyskano następujące wyniki

- Mediana przeżycia całkowitego wynosiła (w ocenie badacza):
 - 29,5 msc. (95% CI 18,2; NE) dla pacjentów przyjmujących schemat 90 mg i
 - 34,1 msc. (95% CI 27,7; NE) dla pacjentów przyjmujących schemat 180 mg.
- Mediana przeżycia bez progresji choroby (w ocenie badacza) wynosiła:
 - 9,2 msc. (95% CI 7,4; 11,1) dla pacjentów przyjmujących schemat 90 mg i
 - 15,6 msc. (95% CI 11,1; 21) dla pacjentów przyjmujących schemat 180 mg.
- Mediana przeżycia bez progresji choroby (w ocenie niezależnej komisji) wynosiła:
 - 9,2 msc. (95% CI 7,4; 12,8) dla pacjentów przyjmujących schemat 90 mg i
 - 16,7 msc. (95% CI 11,6; 21,4) dla pacjentów przyjmujących schemat 180 mg.
- Odsetek całkowitych odpowiedzi wynosił (w ocenie badacza):
 - 46% (95% CI 35, 57) dla pacjentów przyjmujących schemat 90 mg i
 - 56% (95% CI 45, 67) dla pacjentów przyjmujących schemat 180 mg.
- Odsetek całkowitych odpowiedzi wynosił (w ocenie niezależnej komisji):
 - 51% (95% CI 41, 61) dla pacjentów przyjmujących schemat 90 mg i
 - 56% (95% CI 47, 66) dla pacjentów przyjmujących schemat 180 mg.

ChPL Alunbrig

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 25\%$) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w zalecanej dawce dawkowania były: zwiększenie aktywności AspAT, hiperglikemia, hiperinsulinemia, niedokrwistość, zwiększenie aktywności CPK, nudności, zwiększenie aktywności lipazy, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie aktywności AlAT, biegunka, zwiększenie aktywności amylazy, zmęczenie, kaszel, ból głowy, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, hipofosfatemia, wydłużenie APTT, wysypka, wymioty, duszność, nadciśnienie tętnicze, zmniejszona liczba krwinek białych, bóle mięśni i neuropatia obwodowa.

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) obserwowanymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w zalecanej dawce dawkowania, oprócz działań związanych z progresją nowotworu, były: zapalenie płuc o różnej etiologii i duszność.

Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowany w zleceniu Ministra Zdrowia koszt miesięcznej terapii lekiem Alecensa wynosi około [REDAKTOWANE]. Koszty 3 miesięcznej przedawtiony w zleceniu MZ wynosi [REDAKTOWANE] PLN brutto, co odpowiada około 82 dniom terapii. Według obliczeń Agencji (przyjmując okres stosowania terapii do pełnych 3 miesięcy) koszt 3 miesięcznej terapii jednego pacjenta to około [REDAKTOWANE], a rocznej około [REDAKTOWANE].

Koszty miesięcznej terapii lekiem Zykadia, uwzględniając cenę na podstawie z wniosku refundacyjnego bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (AWA nr OT.4331.18.2018), wynoszą około [REDAKTOWANE]. Koszty 3 miesięcznej terapii to około [REDAKTOWANE], a rocznej około [REDAKTOWANE].

Z powodu braku danych odnośnie kosztów terapii Alunbrig (brygatynib) odstąpiono od obliczeń kosztu tej terapii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Z powodu braku opinii ekspertów, w celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” – III linia (AWA nr OT.4331.29.2018)”. Liczebność populacji docelowej określono na [REDAKT] pacjentów rocznie.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt hurtowy brutto 3 miesięcyterapii produktem leczniczym Alecensa (alektynib) na 60 pacjentów wynosi około [REDAKT], a koszt w skali roku wynosi około [REDAKT], natomiast koszty produktu Zykadia (certynib) wynoszą odpowiednio około [REDAKT] i około [REDAKT].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących chorych z gruczolakorakiem płuca ALK+ :

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2015, 2017
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2014
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (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 płucnej: uaktualnienie zalecenia ekspertów.

W najnowszych wytycznych klicznych (ESMO i NCCN) w przypadku progresji po zastosowaniu kryzotyningu zalecane jest zastosowanie certynibu lub alektynibu lub brygatynibu.

Rekomendacje PTOK 2013 jedynie przedstawiły istnienie alektynibu bez konkretnych zaleceń w stosunku do niego, jednak w czasie opublikowania tych wytycznych badania nad lekiem były w toku. Wytyczne, które nie przedstawiły w terapii alektynibu ze względu na datę ich publikacji wymagają zaktualizowania względem nowych terapii w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK+.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.03.2019 r Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.744.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alecensa (alektynib), tabletki á 150 mg we wskazaniu agresywny gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 87/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: gruczolak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8) oraz raportu nr OT.422.27.2019 „Alecensa (alektynib) we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8)”.
Data ukończenia: 03.04.2019.