



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Alecensa (alektynib)

we wskazaniu:

gruczolakorak płuca ALK+
(ICD-10: C34.8)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.27.2019

Data ukończenia: 03.04.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (**Roche Polska Sp. z o. o., Novartis Poland Sp. z o.o.**).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
ALC	alektynib
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (anaplastic lymphoma kinase)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna (ang. best supportive care)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIS	cisplatyna
CNS	Centralny układ nerwowy (ang. central nervous system)
COR	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
DCR	wskaźnik kontroli choroby (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby; ang. disease control rate)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DOC	docetaksel
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
ECOG	skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GEM	gemcytabina
HRQoL	Związana ze zdrowiem jakość życia (ang. Health-Related Quality of Life)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
KAR	karboplatyna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
KRYZ	kryzotynib
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOE	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
p	poziom istotności statystycznej
PAC	paklitaksel
P-CTH	schematy oparte na pochodnych platyny (ang. <i>platin based chemotherapy</i>)
PEM	pemetreksed

PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RCTH	radiochemioterapia
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RTH	radioterapia
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. severe adverse events)
s.c.	podskórnie (ang. subcutaneous)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UICC	Union for International Cancer Control
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WIN	winorelbina
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny	11
4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii	17
4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	18
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	18
6. Efektywność kliniczna	19
6.1. Opis metodyki	19
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	20
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej	20
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy głównej	21
6.3. Wyniki	22
6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii	22
6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	36
6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych	38
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	43
8. Konkurencyjność cenowa	44
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	45
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	46
11. Opinie ekspertów	48
12. Piśmiennictwo	49

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alecensa (alektynib) we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8) stan po leczeniu cisplatyna+winorelbina, kryzotynib oraz radioterapia na obszar zmian meta w OUN, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL).

Oceniany produkt leczniczy nie jest obecnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu, jednak był przedmiotem oceny Agencji w szerszym/odmiennym, niż wnioskowane, wskazaniu – w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” zarówno w pierwszej linii leczenia jak i we wskazaniu nieco szerszym od wskazania ocenianego – w III linii leczenia po leczeniu kryzotynibem. Należy dodać, że pacjenci z rozpoznaniem gruczolakoraka spełniali kryteria włączenia do ocenianego programu lekowego. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wyrazili pozytywną opinię odnośnie finansowania alektynibu w leczeniu NDRP.

Problem zdrowotny

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 gruczolowy (najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielkokomórkowy. Drobnokomórkowy rak płuca 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 niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP, ok. 80-85%) i drobnokomórkowego raka płuca (DRP, 15%). Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP: płaskonabłonkowy, wielkokomórkowy oraz gruczolowy.

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 NDRP w 2007 roku onkogen fuzji jądrowej EML4-anaplastycznej kinazy chłonia (ALK) jest jednym z białek aktywujących szlaki sygnalizacji komórkowej w komórkach zmienionych nowotworowo. W wyniku inwersji bądź translokacji chromosomowej na chromosomie 2. dochodzi do utworzenia wspomnianego genu fuzyjnego EML4-ALK. Rearanżację ALK stwierdza się w 2–5% przypadków NDRP, a w typie gruczolowym 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.

Efektywność kliniczna

Oceniane wskazanie zawiera się w ramach wskazania ocenianego na potrzeby AWA nr OT.4331.29.2018. Aktualnie oceniane wskazanie jest węższe ze względu na wskazanie, że pacjenci mają gruczolakoraka płuca ALK+ (ICD-10: C34.8) (AWA dotyczyła pacjentów z NDRP, jednak w ramach badania głównego – ALUR – 100% pacjentów miało podtyp gruczolakoraka). Dodatkowo w zleceniu MZ zaznaczono, że pacjent przeszedł radioterapię na obszar zmian meta w OUN, należy jednak zauważyć, że wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) zostały przedstawione również dla subpopulacji pacjentów ze zmianami w obszarze OUN, którzy przeszli radioterapię (26 z 72 pacjentów z grupy ALC oraz 14 z 35 pacjentów z grupy CTH).

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

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

Skuteczność ALC vs CTH

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

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

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

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

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

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

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

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

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

mniej przypadków progresji choroby (RR=0,10 [0,04; 0,26]) i większy odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR) (RR=2,82 [1,65; 4,82]).

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

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

Bezpieczeństwo ALC vs CTH

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

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

Wpływ na wydatki NFZ

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt hurtowy brutto 3 cykli terapii produktem leczniczym Alecensa (alektynib) na 1 pacjenta wynosi około [REDACTED] PLN, a koszt w skali roku wynosi około [REDACTED] PLN, natomiast koszty produktu Zykadia (certynib) wynoszą odpowiednio około [REDACTED] PLN i około [REDACTED] PLN.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Zykadia (certynib) oraz Alunbrig (brygatynib).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 7 marca 2019 r., znak: PLD.46434.744.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 14.03.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- **Alecensa (alektynib)**, tabletki á 150 mg

we wskazaniu **gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8)** w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL).

Dodatkowo w zleceniu MZ zawarto informację, iż pacjent jest po leczeniu: cisplatyną w skojarzeniu z winorelbina, po terapii kryzotynibem oraz po radioterapii na obszar zmian meta w OUN.

Należy zwrócić uwagę, że oceniany produkt leczniczy jest obecnie zarejestrowany w ocenianym wskazaniu - Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem.

Oceniany produkt leczniczy **nie jest obecnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu**, jednak **był przedmiotem oceny Agencji** w szerszym/odmiennym, niż wnioskowane, wskazaniu – w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” zarówno w pierwszej linii leczenia jak i we wskazaniu nieco szerszym od wskazania ocenianego – w III linii leczenia po leczeniu kryzotynibem. Należy dodać, że pacjenci z rozpoznaniem gruczolakoraka spełniali kryteria włączenia do ocenianego programu lekowego. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wyrazili pozytywną opinię odnośnie finansowania alektynibu w leczeniu NDRP. Poniżej przedstawiono Stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące stosowania alektynibu w niedrobnokomórkowym raku płuca.

Leczenie NDRP po kryzotynibie - oceniane wskazanie mieści się w ramach ocenianego programu lekowego:

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2018 z dnia 8 października 2018 roku w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – III linia: „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224, kaps., kod EAN: 5902768001143, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – III linia, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku (...).”

Rekomendacja nr 95/2018 z dnia 12 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)": „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka”.

Leczenie NDRP w ramach I linii leczenia:

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2018 z dnia 8 października 2018 roku w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – I linia: „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., kod EAN: 5902768001143, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – I linia, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku (...).”

Rekomendacja nr 94/2018 z dnia 12 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)": „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka”.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

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

Gruczolakorak płuca ALK + ICD-10: C.34.8. - zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca

Typy histologiczne raka płuca

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczolowy (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. niedrobnokomórkowego raka 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 bierno 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 złuszcza się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczolowy** (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 gruczolowego z 2011 r.

Tabela 1. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczolowego (2011)

Typy		Odmiany
Rak płaskonabłonkowy		- brodawkowaty - jasnokomórkowy - z drobnych komórek - podstawnokomórkowy
Raki gruczolowe	- zmiana przedinwazyjna • nietypowa hiperplazja gruczolowa	- syngnetowatokomórkowy

(wg IASLC 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) - gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania lepidic, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu) - inne postacie gruczolakoraka 	
Rak wielkokomórkowy		<ul style="list-style-type: none"> - z cechami neuroendokrynności - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności - podstawnokomórkowy - rak limfoepitelioidalny - jasnokomórkowy - z fenotypem prążkowanokomórkowym
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy		
Rak drobnokomórkowy		- złożony
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego		<ul style="list-style-type: none"> - pleomorficzny - wrzecionowatokomórkowy - olbrzymiokomórkowy - mięsakorak - blastoma płuc
Rakowiaki		<ul style="list-style-type: none"> - typowy - atypowy
Raki z gruczołów typu śliniankowego		<ul style="list-style-type: none"> - śluzowo-naskórkowy - gruczołowo-torbielowaty - inne
Raki niesklasyfikowane		

źródło: PTOK 2014

Rearanżacje genu ALK

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

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 wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych.

Źródło: Szczeklik 2015

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet.

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%);
- krwioplucie (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 wsierdza;
- zaburzenia hematologiczne: niedokrwistość, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe.

• **Objawy przedmiotowe**

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

• **Ocena stanu sprawności**

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

Tabela 2. 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 tylnoprzodnej 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 doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. **10%**. Wśród chorych z rozsiewem

niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do **rzadkości**.

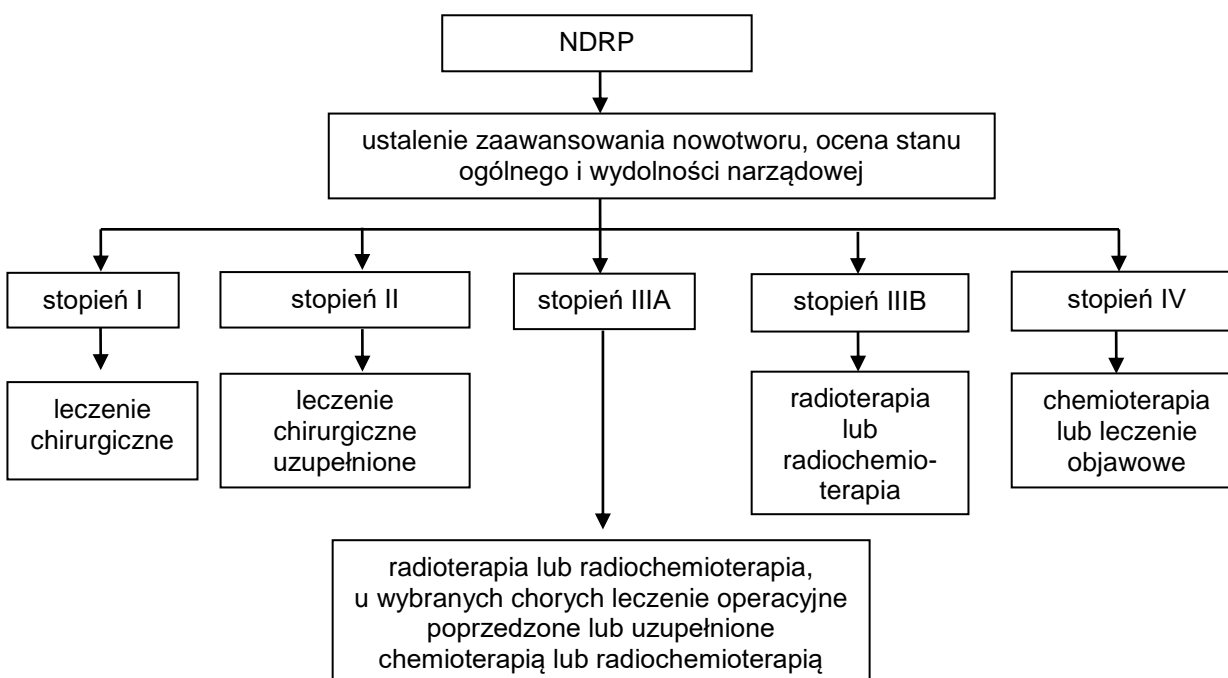
Źródło: KRN, Szczeklik 2015

Leczenie

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

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

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



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

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

Nadrzędną metodą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w sytuacji, gdy nowotwór jest dobrze zlokalizowany i nie jest rozprzestrzeniony, jest leczenie chirurgiczne, polegające na całkowitej resekcji guza wraz z otaczającym go miększym płucnym. Taki rodzaj leczenia przynosi najlepsze efekty, jednakże można go zastosować jedynie u około 15-20% chorych. Wykonuje się kilka rodzajów zabiegów operacyjnych:

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

Radioterapia – stopień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA

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

- radioterapia radykalna, która ma na celu doprowadzić do całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych:
 - teleradioterapia – źródło promieniowania znajduje się poza pacjentem;

- brachyterapia – źródło promieniowania jest zlokalizowane bezpośrednio wewnątrz guza lub w jego bezpośredniej bliskości. Zaletą tej metody jest możliwość podania zwiększonej dawki promieniowania oraz ochrona zdrowych tkanek przed szkodliwym działaniem promieniowania jonizującego.
- radioterapia paliatywna, której celem jest zmniejszenie rozmiarów guza i poprawa jakości życia pacjentów.

Chemioterapia

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

Terapia celowana

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

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

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

Źródło: Szczekliki 2015

Przebieg naturalny

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

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

Źródło: Szczekliki 2015

4.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224, kaps., EAN: 5902768001143
Kod ATC	L01XE36
Substancja czynna	Alektynib
Zarejestrowane wskazania	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 kryzotyningiem.
Oceniane wskazanie	Gruźlakorak płuca ALK+ (ICD-10: C34.8)
Dawkowanie (dzieci i młodzież)	Leczenie produktem leczniczym Alecensa powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Do wyselekcjonowania pacjentów z ALK-dodatnim NDRP konieczne jest zastosowanie zatwierdzonego testu do oznaczania statusu kinazy ALK. Status ALK-dodatni NDRP powinien zostać potwierdzony przed rozpoczęciem leczenia produktem Alecensa. <u>Dawkowanie</u> 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). <u>Dostosowanie dawki</u> 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. <u>Czas trwania leczenia</u> Leczenie produktem Alecensa powinno być prowadzone do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
Droga podania	Podanie doustne
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET. W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 i PI3K/AKT, oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy). W warunkach in vitro oraz in vivo wykazano aktywność alektynibu w odniesieniu do form enzymu ALK zawierających mutacje, w tym mutacje odpowiadające za oporność na kryzotyning. W warunkach in vitro 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 wpływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać.

Źródło: ChPL Alecensa, zlecenie MZ

4.3. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16 lutego 2017 r. EMA (pierwsze pozwolenie) 1 grudnia 2017 r. EMA (przedłużenie pozwolenia)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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 kryzotynibem.
Status leku sierocego	NIE
Oznaczenie symbolem odwróconego czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Alecensa

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii.

6. Efektywność kliniczna

6.1. Opis metodyki

Ze względu na fakt, iż oceniane wskazanie mieści się w zakresie wskazania ocenianego w ramach Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.29.2018, dotyczącej oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Alecensa w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – III linia leczenia, przedstawiono informacje pochodzące z rzeczonyj AWA.

Zgodnie z AWA nr OT.4331.29.2018:

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

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

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

Zgodnie z AWA nr OT.4331.29.2018:

„Do przeglądu systematycznego (...) włączono 1 badanie:

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

Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do analizy głównej

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Cross-over do grupy ALC w 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	3) Jakikolwiek zaburzenie układu pokarmowego wpływające na wchłanianie leków podawanych drogą doustną <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 72 Grupa B: 35	

Komentarz analityków Agencji:

Warto zauważyć, że pacjenci włączeni do badania ALUR w 100% mieli typ histologiczny gruczolakoraka, co jest zgodne z populacją wnioskowaną w ramach ocenianego wskazania - gruczolakorak płuca ALK+.

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do analizy głównej

Zgodnie z AWA nr OT.4331.29.2018:

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

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ALUR wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy (zwyfikowane przez AOTMiT)

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

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

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Brak zaślepienia w badaniu ALUR.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

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

6.3. Wyniki**6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii**

Oceniane wskazanie zawiera się w ramach wskazania ocenianego na potrzeby AWA nr OT.4331.29.2018. Aktualnie oceniane wskazanie jest węższe ze względu na wskazanie, że pacjenci mają gruczolakoraka płuca ALK+ (ICD-10: C34.8) (AWA dotyczyła pacjentów z NDRP, jednak w ramach badania głównego – ALUR – 100% pacjentów miało podtyp gruczolakoraka). Dodatkowo w zleceniu MZ zaznaczono, że pacjent przeszedł radioterapię na obszar zmian meta w OUN, należy jednak zauważyć, że wyniki dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) zostały przedstawione również dla subpopulacji pacjentów ze zmianami w obszarze OUN, którzy przeszli radioterapię (26 z 72 pacjentów z grupy ALC oraz 14 z 35 pacjentów z grupy CTH).

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa, zgodnie z AWA nr OT.4331.29.2018:

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

Komentarz analityków Agencji:

Warto zauważyć, że pacjenci włączeni do badania ALUR w 100% mieli typ histologiczny gruczolakoraka, co jest zgodne z populacją wnioskowaną w ramach ocenianego wskazania - gruczolakorak płuca ALK+.

„Wyniki pochodzą z badania ALUR: wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych z hipotezą superiority (badanie w toku). Należy zwrócić uwagę, że badanie ALUR było badaniem otwartym (brak zaślepienia). W badaniu po stwierdzeniu progresji, dopuszczalny był cross-over pacjentów

(cross-over do grupy ALC w wyniku progresji: 24/34 (71%) pacjentów leczonych CTH (DOC lub PMX); cross-over do grupy CTH (DOC lub PMX) w wyniku progresji: 5/70 (7%) pacjentów leczonych ALC). W ramach badania ALUR przeprowadzono do tej pory jedną analizę pośrednią. Wyniki pochodzą z analizy cząstkowej (interim analysis), dane zbierano do dnia 26 stycznia 2017 roku (cut off). Mediana okresu obserwacji w grupie ALC wynosiła 6,5 mies., a w grupie CTH 5,8 mies. (...).

ALC vs CTH (badanie ALUR)

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

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

ALC vs CTH (porównanie bezpośrednie)

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

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

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

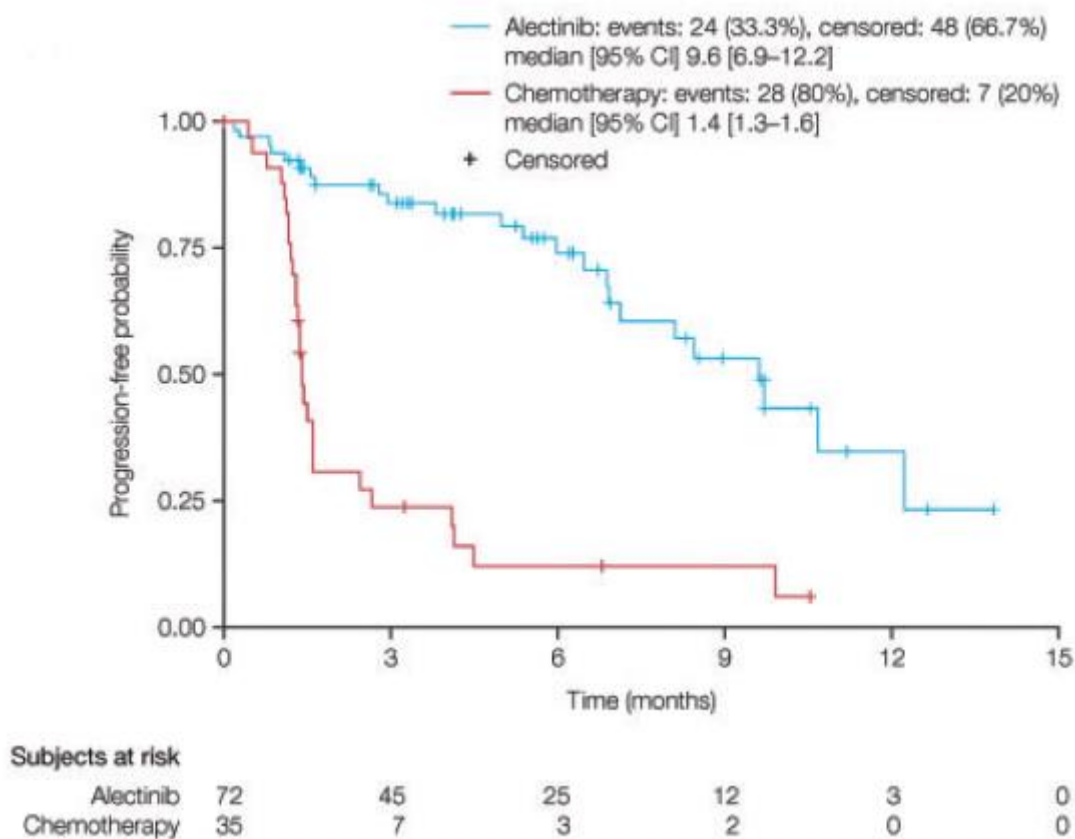
Tabela 8. Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CTH (Castro 2017a i Novello 2017b)

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

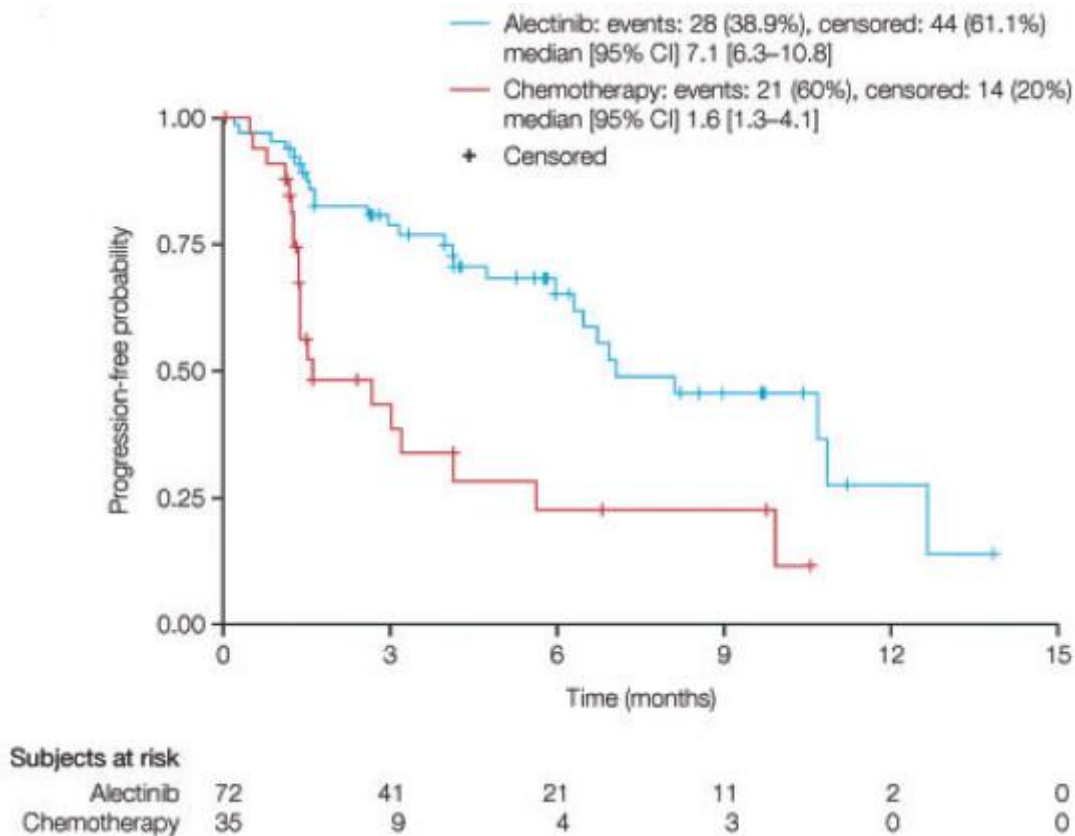
* - dane z publikacji pełnotekstowej Novello 2018

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

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



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



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

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

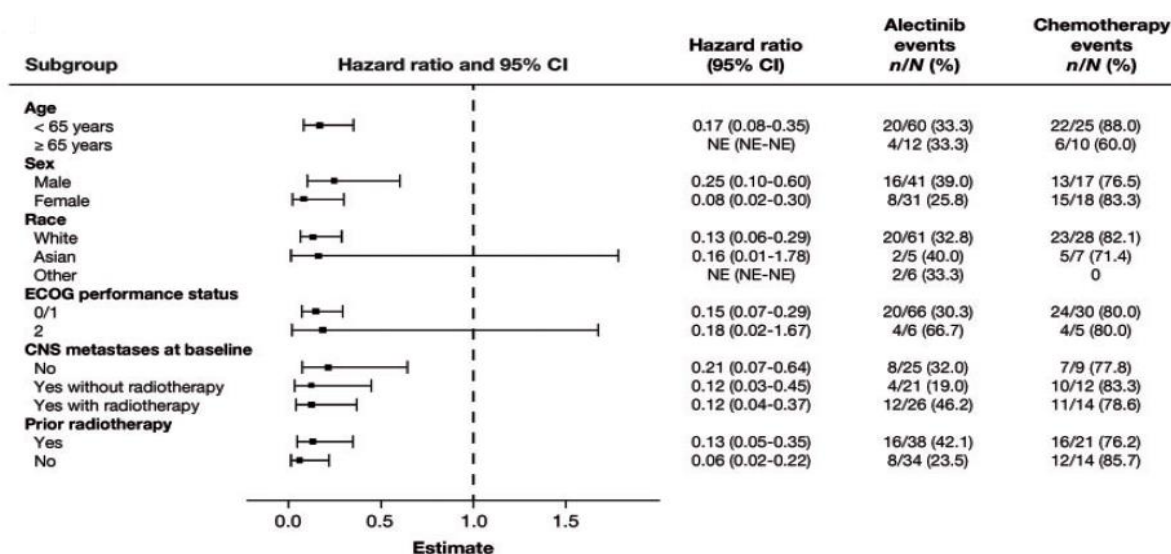
Czas od randomizacji	ALC		CTH	
	N	Odsetek pacjentów [95% CI]	N	Odsetek pacjentów [95% CI]
Ogółem				
3 mies.	72	7% [3; 18]	35	44% [29; 67]
6 mies.	72	11% [5; 24]	35	48% [33; 70]
9 mies.	72	21% [11; 39]	35	48% [33; 70]
12 mies.	72	21% [11; 39]	35	NE
Pacjenci z mierzalnymi zmianami w OUN				
3 mies.	24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

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

Tabela 10. Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CTH – analiza w podgrupach (Novello 2018)

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

Tabela 11. Przeżycie wolne od progresji dla porównania ALC vs CTH – analiza w podgrupach, ocena badacza (Novello 2018)



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

Przeżycie całkowite (OS)

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

Tabela 12. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania ALC vs CTH (Novello 2018)

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

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

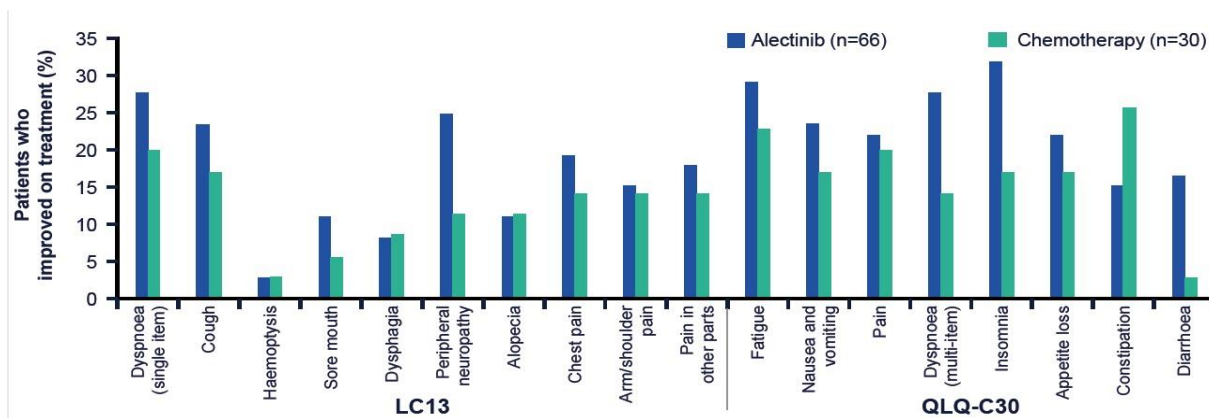
Jakość życia

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

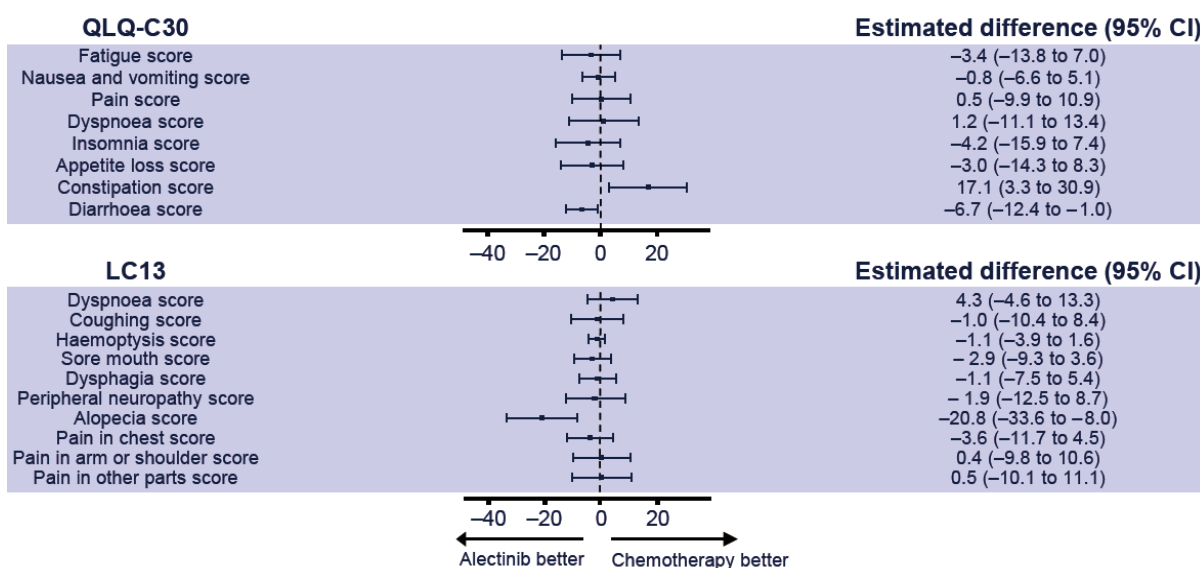
Tabela 13. Czas do pogorszenia objawów ocenianych w ramach kwestionariusza EORTC QLQ LC13 (Mazeris 2017)

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

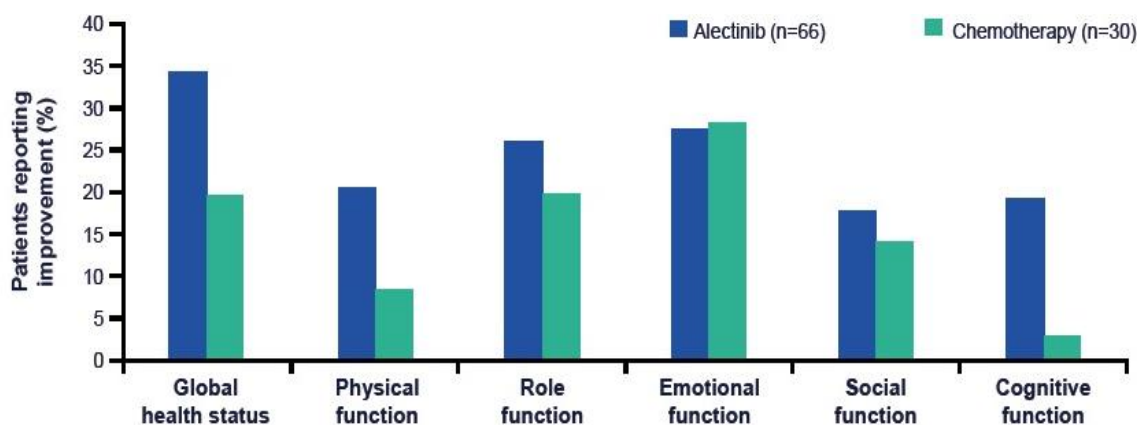
Mediana czasu do pogorszenia złożonego komponentu obejmującego ocenę dolegliwości związanych z kaszlem, dusznościami i bólem w klatce piersiowej była zbliżona w grupach ALC i CTH (1,4 mies. [0,9; 2,9] vs 1,6 mies. [0,9; NE]). Natomiast mediany czasu do pogorszenia oceny zmęczenia oraz bólu w ręce/ramieniu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



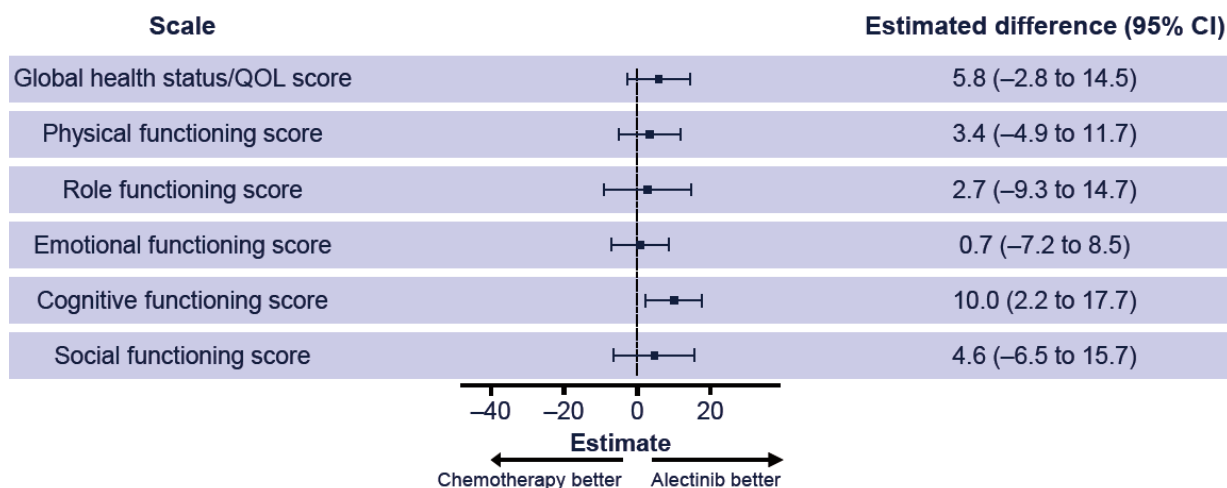
Wykres 3. Odsetek pacjentów z poprawą jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 – skale oceny objawowej (Mazieres 2017)



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



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



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

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

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

Odpowiedź na leczenie

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CTH (Novello 2017b)

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

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

*Dane wnioskodawcy ██████████

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

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

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

Tabela 15. Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CTH (ocena badacza) (Novello 2017b i de Castro 2017b)

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

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

Wyniki analizy bezpieczeństwa:

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

██████████	██████	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	■	██████	■	■
██████████	██████	██████	██████	██████	■	■	■	■
██████	██████	■	■	■	██████	■	■	■
██████	██████	■	■	■	■	■	■	■
██████	██████	██████	██████	██████	██████	■	■	■
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

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

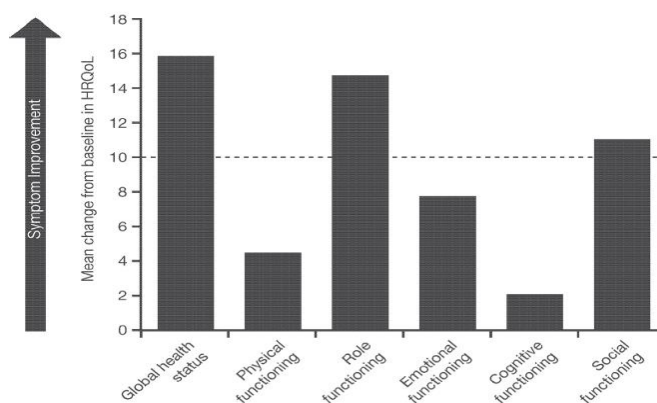
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących alektynib było istotnie statystycznie niższe w zakresie zmęczenia (RR=0,22 [0,07;0,65]), nudności (RR=0,08 [0,01; 0,65]), łysienia (RR=0,04 [0,002;0,65] – na podstawie odczytu z wykresu) oraz neutropenii stopnia 3-5 (RR=0,05 [0,003; 0,99])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

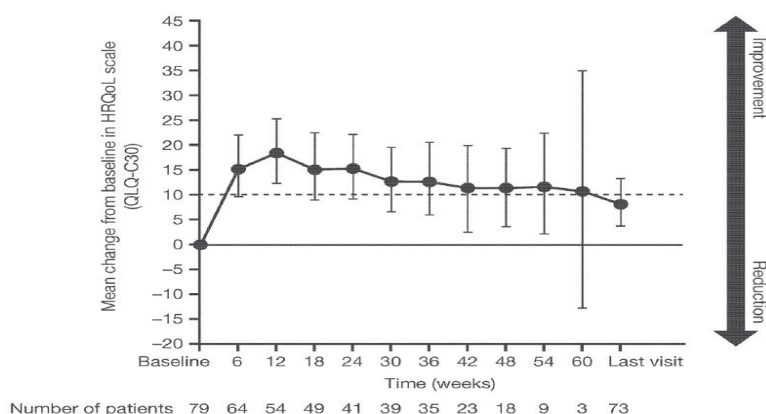
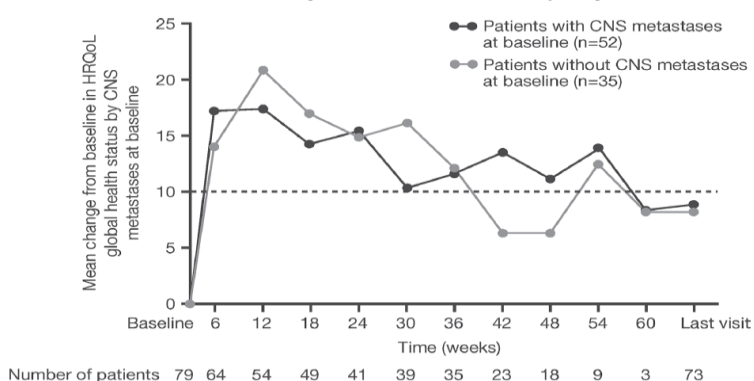
Informacje na podstawie innych źródeł:

Ou 2018

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

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



Wykres 7. Średnia zmiana od momentu włączenia do okresu 6 tygodni – kwestionariusz EORTC QLQ-C30 – populacja ogólna**Wykres 8. Średnia zmiana w HRQoL, w okresie całego badania – populacja ogólna****Wykres 9. Średnia zmiana w HRQoL, w okresie całego badania – populacja z oraz bez przerzutów do CNS.**

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

Skuteczność praktyczna:

DiBonaventura 2018

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

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

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

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

Opracowania wtórne:

Fan 2018

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

Metodyka: W dniu 5 września 2017 r. przeszukano 3 bazy danych: PubMed, Web of Science i the Cochrane Library. Dokonano syntezy wyników w zakresie ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi), wskaźnika kontroli choroby, PFS oraz wewnątrzczaszkowego ORR w celu oceny skuteczności alektynibu. Wskaźniki dyskontynuacji leczenia, redukcji dawki lub przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz występowania kilku zdarzeń niepożądanych były zagregowane w celu oceny bezpieczeństwa.

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

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

Costa 2018

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

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

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

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

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

Liu 2018

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

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

Wyniki: Do opracowania włączono 10 badań klinicznych liczących ogółem 1908 pacjentów. Przypadków podniesienia AST wszystkich stopni było 25,2% [17,7; 34,7], a ALT 26% [17,8; 36,3]. Natomiast przypadków zwiększenia AST stopnia 3 i 4 było 7% [5,4; 9], a ALT 9,9% [5,6; 16,7]. Analiza w podgrupach wykazała, iż częstość występowania hepatotoksyczności jest wyższa u pacjentów stosujących cerytynib niż alektynib lub kryzotynib. W przypadku ALT wyniki są następujące: cerytynib – 53,6% [31,3; 74,6], alektynib – 13,3% [6,7; 24,7] i kryzotynib – 26,9% [13,4–46,6]. Natomiast w AST cerytynib wyniósł 41,9% [23,3; 63,1], alektynib – 14,7% [7,1; 28,2], a kryzotynib – 25% [14,2–34,7]. W porównaniu do chemioterapii inhibitory ALK znacznie zwiększyły ryzyko wzrostu AST (wszystkie stopnie razem: RR=2,30 [1,87; 2,83], $p < 0.001$; stopień 3 i 4: RR=10,14 [3,9; 26,39], $p < 0.001$) oraz ALT (wszystkie stopnie razem: RR=2,37 [1,97; 2,86], $p < 0.001$; stopień 3 i 4: RR=7.34 [3.95; 13.63], $p < 0.001$).

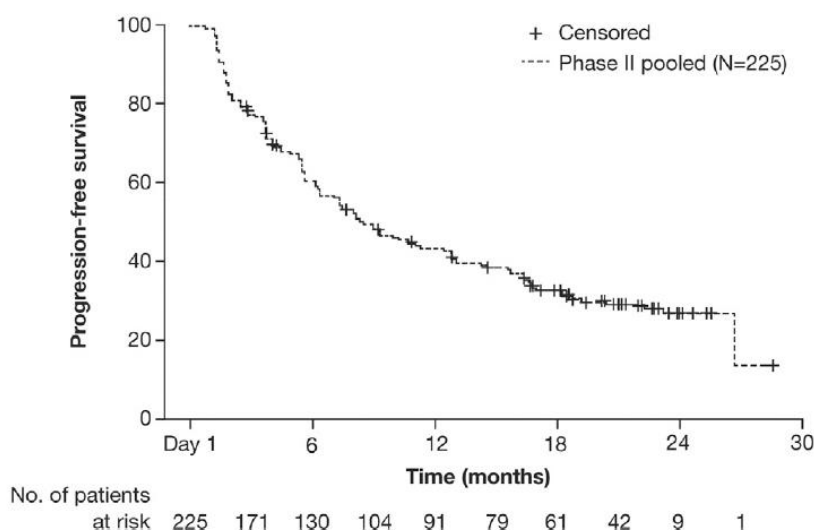
Wnioski: Zastosowanie inhibitorów ALK znacznie zwiększa ryzyko hepatotoksyczności wszystkich stopni razem i wysokich (stopień 3 i 4) u pacjentów z rakiem płuca.

Yang 2017

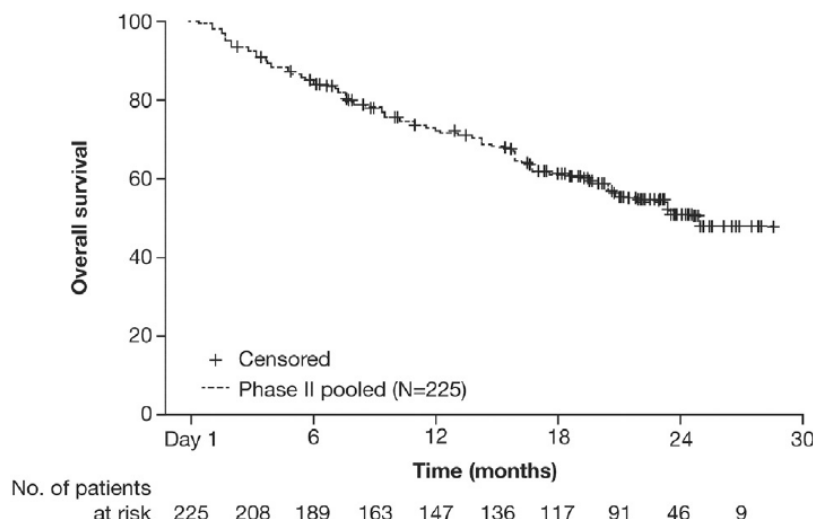
Cel: Zagregowana analiza skuteczności i bezpieczeństwa z dwóch prób klinicznych II fazy (NP28673 i NP28761) dotyczących stosowania alektynibu u pacjentów z ALK+ NDRP, z progresją na lub nietolerancją kryzotynibu.

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

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



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



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

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

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

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

Gadgeel 2018

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

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

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

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

Analiza dodatkowa - porównanie pośrednie alektynibu z cerytynibem (ALC vs CER), na podstawie AWA nr OT.4331.29.2018:

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

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALUR wynosiła 6,5 mies. dla grupy ALC vs 5,8 mies. dla grupy CTH. W badaniu ASCEND-5 natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 mies. dla grupy CER vs 16,4 mies. dla grupy CTH. O różnicach w okresie obserwacji należy pamiętać podczas interpretacji wyników. Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 wzięło udział więcej pacjentów (CER: 115, CTH: 116) niż w badaniu ALUR (ALC: 72, CTH: 35). Kolejną różnicę stanowi odsetek mężczyzn w grupach aktywnie leczonych w obu badaniach (ASCEND-5: 41%, ALUR: 57%), rozkład płci w grupach kontrolnych można uznać za zbliżony (odpowiednio 47% i 49%). Różny był również odsetek pacjentów stosujących DOC w ramach CTH (ASCEND-5: 65%,

ALUR:74%) i PMX (ASCEND-5: 35%, ALUR: 26%). W obu badaniach dominował gruczolakorak (ASCEND-5: 97%, ALUR: 100%). W obu badaniach dopuszczalny był cross-over w przypadku braku skuteczności stosowanej terapii. Pod względem oceny ryzyka błędu w skali Cochrane oba badania zostały ocenione w ten sam sposób (ryzyko błędu niskie we wszystkich domenach poza zaślepieniem pacjentów i personelu, gdzie ryzyko określono na wysokie – brak zaślepienia). Podczas interpretacji wyników porównania pośredniego należy mieć na uwadze m. in. ograniczenia i różnice opisane powyżej.

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

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

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

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

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego ALC vs CER znajdują się w Analizie Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4331.29.2018, strony 44-51.

6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Alecensa na podstawie jego Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

W trakcie badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa obserwowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów wskazujących na wystąpienie zapalenia płuc. Stosowanie produktu leczniczego Alecensa należy natychmiast wstrzymać u pacjentów z rozpoznaną śródmiąższową chorobą płuc/zapaleniem płuc oraz przerwać na stałe, jeśli nie zidentyfikowano innych potencjalnych przyczyn śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc.

Hepatotoksyczność

W trakcie rejestracyjnych badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa, u pacjentów obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) oraz aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) przekraczające 5-krotność GGN, a także zwiększenie stężenia bilirubiny do poziomu przekraczającego ponad 3-krotnie GGN. Większość tych zdarzeń miała miejsce w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia. W rejestracyjnych badaniach klinicznych dotyczących produktu Alecensa zgłoszono, że u trzech pacjentów, u których miało miejsce zwiększenie aktywności AspAT/AIAT 3.-4. stopnia, wystąpiło polekowe uszkodzenie wątroby. Jednoczesne zwiększenie aktywności AIAT lub AspAT przekraczające lub równe 3-krotności GGN i stężenie bilirubiny całkowitej większe lub równe 2-krotności GGN, przy prawidłowym poziomie fosfatazy zasadowej, wystąpiło u jednego pacjenta przyjmującego produkt leczniczy Alecensa w ramach badań klinicznych.

Czynność wątroby należy monitorować, oznaczając między innymi aktywność AIAT i AspAT, a także stężenie bilirubiny całkowitej, w punkcie początkowym, następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Następnie, monitorowanie czynności wątroby powinno odbywać się okresowo, jako że zdarzenia mogą występować nawet po ponad 3 miesiącach. Badania należy wykonywać częściej u pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz oraz stężenia bilirubiny. W zależności od stopnia nasilenia niepożądanego działania leku, leczenie produktem Alecensa należy wstrzymać, a następnie wznowić w zmniejszonej dawce lub trwale przerwać.

Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (CK)

W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa u pacjentów zgłaszano ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia.

W trakcie badań rejestracyjnych dotyczących produktu leczniczego Alecensa występował wzrost aktywności CK, w tym zdarzenia o 3. stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zwiększonej aktywności CK 3. stopnia wynosiła 14 dni w badaniach klinicznych (NP28761, NP28673, BO28984).

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni. Poziom CK powinien być mierzony co dwa tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi u pacjentów zgłaszających objawy. W zależności od stopnia podwyższenia aktywności CK, należy wstrzymać leczenie produktem Alecensa, a następnie wznowić leczenie stosując taką samą lub zmniejszoną dawkę.

Bradykardia

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

Nadwrażliwość na światło

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Nietolerancja laktozy

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

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 48 mg sodu na dawkę dobową (1200 mg), co odpowiada 2,4% zalecanej przez WHO maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2 g sodu dla osoby dorosłej.

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

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

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

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.

6.3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Zykadia (certynib) oraz Alunbrig (brygatynib).

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności produktów leczniczych Zykadia (certynib) oraz Alunbrig (brygatynib).

Zykadia (certynib):

Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca), wcześniej leczonych kryzotynibem.

Poniżej przedstawiono podsumowanie informacji o efektywności klinicznej certynibu (CER) u pacjentów z NDRP leczonych wcześniej chemioterapią oraz kryzotynibem, na podstawie AWA nr OT.4331.18.2018.

„W przypadku pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią oraz kryzotynibem uwzględniono główne badanie ASCEND-5 - badanie fazy III, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe z hipotezą superiority. Należy zwrócić uwagę, że badanie ASCEND-5 było badaniem otwartym (brak zaślepienia). W grupie badanej pacjenci przyjmowali CER (750 mg dziennie w 21-dniowych cyklach do wystąpienia progresji lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia), a w grupie kontrolnej CTH (PEM i.v. w dawce 500 mg/m² lub DOC i.v. w dawce 75 mg/m² co 21 dni do wystąpienia progresji lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia. Badacze wybierali między PEM a DOC). Do grupy badanej włączono 115 pacjentów, a do kontrolnej 116. Dopuszczalny był cross-over pacjentów, co utrudnia interpretację OS (75 pacjentów (66,4%) po progresji choroby z grupy CTH przeszło do CER). Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 miesiąca. W badaniu wyniki dla DOC i PEM przedstawiono łącznie, dlatego należy z ostrożnością interpretować ocenę CER osobno w tych grupach. Do analizy dotyczącej III linii włączono dwa badania jednoramienne: ASCEND-1 (badanie I fazy) i ASCEND-2 (badanie II fazy), które są badaniami eksperymentalnymi, wieloośrodkowymi, międzynarodowymi i otwartymi. W ramach analizy skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki z jednoramiennych badań retrospektywnych: Bendaly 2017, Chiari 2015, Gainor 2015, Metro 2017 i Cadranel 2018. Odnaleziono także 7 przeglądów systematycznych (...).

Analiza skuteczności – populacja po chemioterapii i kryzotynibie

CER vs CTH (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]) oraz 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. Wyniki 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]. Wnioskodawca zaznaczył, iż dane w tym zakresie powinny być szczególnie rozpatrywane ze względu na możliwość przejścia pacjentów z grupy kontrolnej po progresji choroby na leczenie certynibem.

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.

CER (ASCEND-1, ASCEND-2)

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła średnio od ok. 6 miesięcy do ok. 8, w zależności od wszystkich czynników (oceniana populacja, kto oceniał itd.). Wyniki były porównywalne z badaniem ASCEND-5.

W badaniu ASCEND-1 po 12 miesiącach u 27,2% [19,8; 35,1] chorych stosujących cerytynib nie odnotowano progresji choroby lub zgonu według oceny badacza. Odsetek pacjentów po 12 miesiącach w badaniu ASCEND-2 wynosił 24,5% [14,4; 35,9].

W badaniu ASCEND-1 mediana OS wynosi 16,7 miesięcy [14,8; n/o], a w badaniu ASCEND-2 14,9 miesięcy [13,5; n/o]. Wyniki z tych badań są porównywalne do badania ASCEND-5. W badaniu ASCEND-1 ogólnie (w zależności od populacji, badania itd.) kontrolę choroby zaobserwowano u od ok. 63% do ok. 85% pacjentów.

W badaniu ASCEND-2 z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wynika, że pacjenci włączeni do badania wykazywali pogorszenie w zakresie zaburzeń żołądka i jelit w porównaniu do wartości początkowych.

Analiza bezpieczeństwa – populacja po chemioterapii i kryzotynibie

CER vs CTH (ASCEND-5)

Odsetek zgonów w grupie pacjentów stosujących cerytynib (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 istotnie statystycznych 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.

CER (ASCEND-1, ASCEND-2)

W badaniach nie zaobserwowano zgonów w związku z leczeniem, jedynie w badaniu ASCEND-1 jeden zgon był następstwem zdarzenia niepożądanego. Ogółem zgonów było u od ok. 28% do 33% pacjentów.

Ogółem działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia zostały odnotowane u ok. 51% pacjentów. U ok. 12-17% pacjentów odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem (ogółem). W sumie odnotowano u ok. 41-48% pacjentów ciężkie zdarzenia niepożądane, a u ok. 59% pacjentów z przerzutami do mózgu

Skuteczność praktyczna (Bendaly 2017, Chiari 2015, Gainor 2015, Metro 2017, Cadranel 2018)

Mediana PFS u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem ALK w badaniach wynosiła od ok. 7 do ok. 13 miesięcy w ogólnej populacji. Na podstawie badania Metro 2017 prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 54%, a 12-miesięcznego ok. 33%.

Mediana OS z badań jednoramiennych wynosiła od 15,5 do 22 miesięcy. U 28 (40%) osób stosujących cerytynib zaobserwowano zgon (badanie Metro 2017). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosi 9,5 miesiąca.

W badaniu Metro 2017 w grupie pacjentów stosujących cerytynib nie odnotowano zgonu w zakresie działań niepożądanych. Natomiast w badaniu Cadranel 2018 odnotowano 8 zgonów.

W badaniu Cadranel 2018 działania niepożądane ogółem odnotowano u ok. 57% pacjentów, a o ciężkim nasileniu u ok. 36%. Większość działań niepożądanych odnotowanych w badaniu Metro 2017 miała stopień nasilenia 1. lub 2. Najczęstszymi działaniami z tej grupy były m.in.: biegunka (30%), ból brzucha (25,7%) i zmęczenie (24,3%). Analiza zdarzeń niepożądanych dotyczyła występowania zaburzeń żołądka i jelit. W grupie pacjentów stosujących cerytynib u 22% (9) pacjentów wystąpiły właśnie takie zaburzenia."

Alunbrig (brygatynib):

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

Na podstawie ChPL Alunbrig:

„Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Alunbrig oceniano w otwartym, wielośrodkowym, 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. Kryteria kwalifikacji pozwalały na włączenie do badania pacjentów z rearanżacją ALK

udokumentowaną na podstawie zwalidowanego badania, stanem sprawności ogólnej w skali ECOG wynoszącym 0-2 i przebytą chemioterapią. Dodatkowo do badania włączono pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pod warunkiem, że byli oni neurologicznie stabilni i nie wymagali zwiększenia dawki kortykosteroidów. Z udziału w badaniu wyłączono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc lub zapaleniem płuc związanym ze stosowanym lekiem w wywiadzie.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej Alunbrig w dawce 90 mg raz na dobę (schemat 90 mg, N = 112) lub do grupy otrzymującej przez pierwsze 7 dni Alunbrig w dawce 90 mg, a następnie w dawce 180 mg raz na dobę (schemat 180 mg, N = 110). Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 22,9 miesiąca. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie przerzutów do mózgu (obecne, nieobecne) i najlepszej wcześniejszej odpowiedzi na leczenie kryzotynibem (pełna lub częściowa odpowiedź, jakakolwiek inna odpowiedź/nieznana).

Głównym punktem końcowym był potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate, ORR) zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST ver. 1.1) w ocenie badacza. Dodatkowymi punktami końcowymi były: potwierdzony ORR oceniony przez niezależną komisję weryfikującą (ang. Independent Review Committee, IRC); czas do wystąpienia odpowiedzi; przeżycie bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS); czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DOR); całkowity czas przeżycia; ORR dla zmian wewnątrzczaszkowych i DOR dla zmian wewnątrzczaszkowych w ocenie IRC.

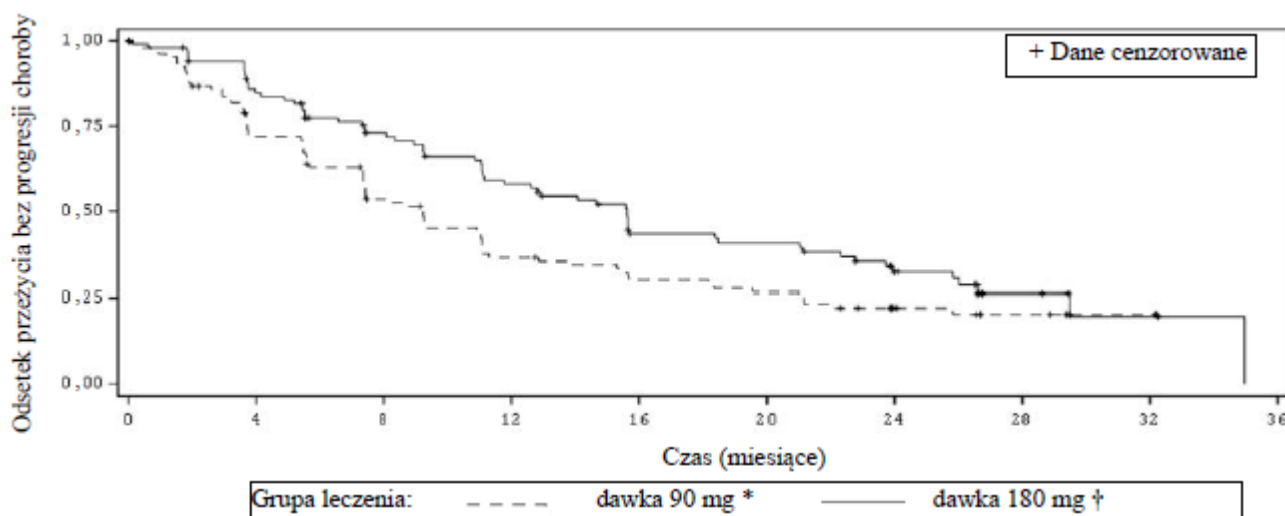
Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w badaniu ALTA były następujące: mediana wieku wynosząca 54 lata (zakres od 18 do 82 lat, 23% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych), 67% pacjentów rasy białej i 31% pacjentów rasy żółtej, 57% kobiet, 36% pacjentów z PS 0 według ECOG i 57% pacjentów z PS 1 według ECOG, 7% pacjentów z PS 2 według ECOG, 60% pacjentów nigdy nie paliło tytoniu, 35% pacjentów paliło tytoń w przeszłości, 5% pacjentów aktualnie paliło tytoń, 98% pacjentów było w IV stadium choroby, u 97% pacjentów występował gruczolakorak, a 74% pacjentów przeszło wcześniej chemioterapię. Do najczęstszych miejsc występowania przerzutów poza klatką piersiową należały: mózg - 69% (z czego 62% pacjentów zostało wcześniej poddanych radioterapii mózgu), kości - 39% i wątroba - 26%.

Wyniki analizy badania ALTA dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 19, Krzywą Kaplana-Meiera (KM) dotyczącą PFS w ocenie badacza przedstawiono na Wykresie 12.

Tabela 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ALTA (populacja ITT)

Parametr dotyczący skuteczności	Ocena badacza		Ocena niezależnej komisji	
	Schemat 90 mg* N=112	Schemat 180 mg** N=110	Schemat 90 mg* N=112	Schemat 180 mg** N=110
Odsetek całkowitych odpowiedzi				
(%)	46%	56%	51%	56%
CI [^]	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
Czas do wystąpienia odpowiedzi				
Mediana (miesiące)	1,8	1,9	1,8	1,9
Czas trwania odpowiedzi				
Mediana (miesiące)	12,0	13,8	16,4	15,7
95% CI	(9,2; 17,7)	(10,2; 19,3)	(7,4; 24,9)	(12,8; 21,8)
Przeżycie bez progresji				
Mediana (miesiące)	9,2	15,6	9,2	16,7
95% CI	(7,4; 11,1)	(11,1; 21)	(7,4; 12,8)	(11,6; 21,4)
Całkowite przeżycie				
Mediana (miesiące)	29,5	34,1	ND	ND
95% CI	(18,2; NE)	(27,7; NE)	ND	ND
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia (%)	70,3%	80,1%	ND	ND

CI = przedział ufności, NE = brak możliwości oceny; ND = nie dotyczy; * - schemat 90 mg raz na dobę; ** - 180 mg raz na dobę z 7-dniowym początkowym okresem leczenia dawką 90 mg raz na dobę, [^] - przedział ufności dla ORR ocenianego przez badacza wynosi 97,5%, a dla ORR ocenianego przez IRC - 95%



Wykres 12. Przeżycie bez systemowej progresji choroby w ocenie badacza: populacja ITT według grupy leczenia (ALTA)

Uwaga: przeżycie bez progresji choroby definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do dnia, w którym po raz pierwszy stwierdzono progresję choroby lub do zgonu, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpiło wcześniej.

* - schemat 90 mg raz na dobę; † - 180 mg raz na dobę z 7-dniowym początkowym okresem leczenia dawką 90 mg raz na dobę.

Wewnątrzczaszkowy ORR i czas trwania odpowiedzi śródczaszkowej u pacjentów w badaniu ALTA z mierzalnymi przerzutami do mózgu (≥ 10 mm w najdłuższej średnicy) na początku badania w ocenie IRC podsumowano w Tabeli 20.

Tabela 20. Skuteczność śródczaszkowa u pacjentów z mierzalnymi przerzutami do mózgu w pomiarze początkowym w badaniu ALTA

Parametr skuteczności oceniany przez IRC	Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu na wizycie początkowej	
	Schemat 90 mg* (N=26)	Schemat 180 mg** (N=18)
Wewnątrzczaszkowy odsetek odpowiedzi obiektywnych		
%	50%	67%
95% CI	(30, 70)	(41, 87)
Częstość kontroli choroby wewnątrzczaszkowej		
%	85%	83%
95% CI	(65, 96)	(59, 96)
Czas trwania odpowiedzi wewnątrzczaszkowej[^]		
Mediana (miesiące)	9,4	16,6
95% CI	(3,7; 24,9)	(3,7; NE)

% CI = przedział ufności, NE = brak możliwości oceny; * - schemat 90 mg raz na dobę; ** - 180 mg raz na dobę z 7-dniowym początkowym okresem leczenia dawką 90 mg raz na dobę; [^] - do działań niepożądanych zalicza się wewnątrzczaszkową progresję choroby (nowe zmiany, zwiększenie średnicy docelowej zmiany wewnątrzczaszkowej o $\geq 20\%$ od wartości minimalnej lub jednoznaczna progresja wewnątrzczaszkowych zmian niedocelowych) lub zgon.

U pacjentów z dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania odsetek kontroli wewnątrzczaszkowej wynosił 77,8% (95% CI: 67,2–86,3) w grupie otrzymującej 90 mg (N = 81) i 85,1% (95% CI 75-92,3) w grupie otrzymującej 180 mg (N = 74).

Badanie 101

W oddzielnym badaniu prowadzonym w celu ustalenia dawki u 25 pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których wystąpiła progresja podczas leczenia kryzotynibem, podawano Alunbrig w dawce 180 mg raz na dobę z 7-dniowym okresem początkowym obejmującym leczenie dawką 90 mg raz na dobę. U 19 spośród tych pacjentów w ocenie badacza wystąpił odsetek odpowiedzi obiektywnych (76%, 95% CI: 55, 91), a mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi, ustalona za pomocą estymatora Kaplana-Meiera, u 19 pacjentów z odpowiedzią

wynosiła 26,1 miesiąca (95% CI: 7,9; 26,1). Mediana PFS, ustalona za pomocą estymatora Kaplana-Meiera, wynosiła 16,3 miesiąca (95% CI: 9,2; NE), a prawdopodobieństwo 12-miesięcznego całkowitego przeżycia wynosiło 84,0% (95% CI: 62,8; 93,7).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Alunbrig we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka płuca (drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego) (...).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały podane na podstawie obserwacji podczas prowadzenia dwóch badań klinicznych:

Badanie 201 (ALTA): Otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne prowadzone z udziałem leczonych produktem leczniczym Alunbrig (N = 219) pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których wcześniej nastąpiła progresja choroby podczas leczenia kryzotynibem. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej Alunbrig w stałej dawce 90 mg raz na dobę (schemat 90 mg) lub do grupy otrzymującej Alunbrig w dawce 180 mg raz na dobę z 7-dniowym okresem początkowym obejmującym stosowanie dawki 90 mg raz na dobę (schemat 180 mg).

Badanie 101: Otwarte, wieloośrodkowe badanie I/II fazy ze zwiększaniem dawki/badaniem dodatkowym u pacjentów z zaawansowanym nowotworem złośliwym.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 25\%$) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig w zalecanym schemacie 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 zalecanym schemacie dawkowania, oprócz działań związanych z progresją nowotworu, były: zapalenie płuc o różnej etiologii i duszność.

7. 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) – jest to wskazanie rejestracyjne.

Zgodnie z dokumentem EMA „Alecensa (alektynib) Przegląd wiedzy na temat leku Alecensa i uzasadnienie udzielenia Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w UE”:

„Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści ze stosowania leku Alecensa przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Pacjenci, u których choroba postępuje w trakcie leczenia produktem Xalkori lub krótko po nim, mają obecnie bardzo ograniczone możliwości leczenia i lek Alecensa może być dla nich korzystny. Lek Alecensa miał również przewagę nad lekiem Xalkori pod względem leczenia wcześniej nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC. Profil bezpieczeństwa stosowania produktu Alecensa został uznany za możliwy do zaakceptowania i zgodny z profilem bezpieczeństwa innych inhibitorów ALK”.

Oceniany produkt leczniczy oznaczony jest znakiem odwróconego czarnego trójkąta – „Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane (...)”.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii w ocenianej sprawie.

8. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Zykadia (certynib) oraz Alunbrig (brygatynib). Z powodu braku danych odnośnie kosztów terapii Alunbrig (brygatynib) odstąpiono od obliczeń kosztu tej terapii.

Założono, że czas trwania terapii to 3 cykle (3 miesiące – 90 dni), a pacjenci przyjmują leczenie przez cały okres terapii, compliance wynosi 100%.

Koszty ocenianego leku uwzględniono na podstawie danych ze zlecenia MZ, poniższe szacunki odnoszą się do kosztów brutto. Natomiast ceny dla komparatora uwzględniono na podstawie AWA nr OT.4331.18.2018.

Dawkowanie poszczególnych leków, na podstawie ChPL:

- Alecensa (alektynib)

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).

Leczenie produktem Alecensa powinno być prowadzone do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

- Zykadia (certynib)

Zalecana dawka produktu leczniczego Zykadia wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne.

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ceny leków uwzględnione w szacunkach Agencji, koszt za 1 tabletkę/kapsułkę leku

Produkt leczniczy	Alecensa	Zykadia
Koszt za 1 tabletkę	Koszt na podstawie wniosku MZ: ██████████	Koszt na podstawie AWA* ██████████

* - AWA nr OT.4331.18.2018, cena bez uwzględnienia zaproponowanego RSS.

Tabela 22. Liczba dawek oraz liczba zużytych tabletek poszczególnych produktów leczniczych

Produkt leczniczy	Liczba tabletek na miesiąc	Liczba tabletek na 3 miesiące	Liczba tabletek na rok
Alecensa	240	720	2 920
Zykadia	90	270	1 095

Poniżej przedstawiono oszacowane koszty terapii poszczególnymi lekami dla okresu terapii miesięcznej, 3-miesięcznej oraz rocznej.

Tabela 23. Koszty terapii poszczególnymi lekami

Produkt leczniczy	Koszt miesięcznej terapii	Koszt 3-miesięcznej terapii	Koszt rocznej terapii
Alecensa (RDTL)	██████████	██████████	██████████
Zykadia (AWA)	██████████	██████████	██████████

* - koszt 3 cykli terapii zgodnie z wnioskiem MZ jest niższy i wynosi 74 494 PLN brutto, co odpowiada około 82 dniom terapii.

Koszty miesięcznej terapii lekiem Alecensa wynoszą około ██████████ PLN, uwzględniając cenę z wniosku MZ. Koszty 3 miesięcznej terapii to około ██████████ PLN, a rocznej około ██████████ PLN.

Koszty miesięcznej terapii lekiem Zykadia, uwzględniając cenę na podstawie AWA nr OT.4331.18.2018, wynoszą około ██████████ PLN. Koszty 3 miesięcznej terapii to około ██████████ PLN, a rocznej około ██████████ PLN.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Zykadia (certynib) oraz Alunbrig (brygatynib). Z powodu braku danych odnośnie kosztów terapii Alunbrig (brygatynib) odstąpiono od obliczeń kosztu tej terapii.

Z powodu braku opinii ekspertów, w celu oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano dane z AWA nr OT.4331.29.2018 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34) – III linia” – ■ pacjentów rocznie. Dodatkowo przedstawiono koszty terapii na jednego pacjenta.

W poniższych obliczeniach uwzględniono założenia analogiczne do przedstawionych w rozdziale 8. „Konkurencyjność cenowa”. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Parametr	Wartość	
	Alecensa	Zykadia
Substancja czynna		
Koszt w skali 3 miesięcy Liczba pacjentów = 1	■	■
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = 1	■	■
Koszt w skali 3 miesięcy Liczba pacjentów = ■	■	■
Koszt w skali roku Liczba pacjentów = ■	■	■

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt hurtowy brutto 3 cykli terapii produktem leczniczym Alecensa (alektynib) na 1 pacjenta wynosi około ■ PLN, a koszt w skali roku wynosi około ■ PLN, natomiast koszty produktu Zykadia (certynib) wynoszą odpowiednio około ■ PLN i około ■. PLN.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt hurtowy brutto 3 cykli terapii produktem leczniczym Alecensa (alektynib) na ■ pacjentów wynosi około ■ PLN, a koszt w skali roku wynosi około ■ PLN, natomiast koszty produktu Zykadia (certynib) wynoszą odpowiednio około ■ PLN i około ■ PLN.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov;
- Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net/>;
- Agency for Healthcare Research and Quality <http://www.ahrq.gov>;
- DynaMed Plus <http://www.dynamed.com>.

W wyniku wyszukiwania dn. 25.03.2019 r. zaktualizowano wytyczne z analizy weryfikacyjnej OT.4331.29.2018 (nr w BIP 148/2018). Odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących leczenia gruczolakoraka płuca ALK+, z czego 2 (NCCN 2019 i ESMO 2018) są aktualniejszymi dokumentami niż ww. raporcie. Według rekomendacji u pacjentów z zaburzeniami w genie ALK postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. Cztery wytyczne (NCCN2019, ESMO2018, ASCO2017, PTOK2013) wyszczególniają w terapii alektynib, najczęściej po niepowodzeniu terapii kryzotynibem. Wytyczne ESMO 2018 stawiają na równi alektynib z certynibem u pacjentów z rearanżacją ALK+ z progresją po kryzotynibie lub po jego nietolerancji i wybór między nimi zależy od lekarza prowadzącego. Wytyczne wyszczególniają także w kolejnych liniach leczenia gruczolakoraka płuca ALK+ brygatynib lub lorlatynib, jednak eksperci w rekomendacji ESMO odnoszą się do tych terapii jedynie u pacjentów, którzy przeszli wcześniej leczenie inhibitorami ALK drugiej generacji i kryzotynibem. Natomiast wytyczne NCCN 2019 zalecają brygatynib, certynib i alektynib na równi po nieskutecznej terapii kryzotynibem, a jedynie lorlatynib powinien być stosowany po wcześniejszej terapii wymienionymi substancjami. Wytyczne ASCO 2015, PTOK 2013 i Grupa Ekspertów 2014 u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP zalecają docetaksel, erlotynib, gefitinib lub pemetreksed. Jednakże pozostałe wytyczne m.in. NCCN 2019, ESMO 2018, erlotynib i gefitinib zalecane są wyłącznie do mutacji EGFR, a w Polsce są dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. Dodatkowo najnowsze wytyczne NCCN 2019 podkreślają, iż pemetreksed aktualnie nie jest zalecany u pacjentów z mutacją ALK+. Natomiast docetaksel i pemetreksed są refundowane w Polsce we wskazaniu podanym we wniosku MZ (C34.8 - zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania w gruczolakoraku płuca ALK+ (niedrobnokomórkowy rak płuca)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2019 (USA)	<p><u>NDRP ALK+</u> <u>Progresja po kryzotynibie</u> <i>II linia i kolejne</i></p> <p>U pacjentów z bezobjawową progresją zaleca się zastosowanie miejscowej terapii, kontynuację leczeniem kryzotynibem lub stosowanie certynibu lub alektynibu lub brygatyn bu.</p> <p>U pacjentów z przerzutami do mózgu zaleca się zastosowanie miejscowej terapii lub stosowanie certyn bu lub alektynibu lub brygatynibu.</p> <p>U pacjentów z jednostkową zmianą rekomenduje się miejscową terapię lub kontynuację stosowania kryzotynibu.</p> <p>U pacjentów z wielokrotnymi zmianami zaleca się zastosowanie certynibu lub alektynibu lub brygatynibu albo terapię cytotoksyczną wykorzystywaną w I linii leczenia gruczolakoraka lub raka kolczystokomórkowego.</p> <p>W przypadku progresji w kolejnych liniach leczenia po kryzotynibie i alektynibie lub certynibie lub brygatynibie zaleca się zastosowania lorlatinibu. A w przypadku progresji w kolejnych liniach bez względu na poprzednie terapie zaleca się terapię cytotoksyczną wykorzystywaną w I linii leczenia gruczolakoraka lub raka kolczystokomórkowego.</p>
ESMO 2018 (Europa)	<p><u>NDRP ALK+</u> <i>II linia i kolejne</i></p> <p>Każdy pacjent z NDRP z rearanżacją ALK powinien otrzymać kryzotynib jako kolejna linia leczenia, jeśli wcześniej go nie otrzymał. [I A]</p> <p>Certynib i alektynib są rekomendowane u pacjentów z rearanżacją ALK+ z progresją po kryzotynibie lub po jego nietolerancji. [I A]</p> <p>U pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK z progresją po kryzotynibie z progresją w OUN, zaleca się stosowanie inhibitorów ALK kolejnej generacji, jak certynib lub alektynib [I A]. Natomiast u pacjentów z progresją po inhibitorach ALK drugiej generacji, dostępne opcje leczenia to brygatynib lub lorlatynib. [II B] Jednak nie są one aktualnie zatwierdzone przez EMA.</p>

<p>ASCO 2015 (USA)</p>	<p><u>NDRP</u> U pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP akceptowalny jest docetaksel, erlotynib, gefitynib lub pemetreksed. Natomiast u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP jedynie z powyższych leków niezalecany jest pemetreksed.</p> <p><u>ALK+</u> <i>II linia</i> U pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK i progresją po pierwszej linii leczenia zawierającej kryzotynib, zaleca się zastosowanie chemioterapii oraz cerytyn b.</p> <p><i>III linia</i> U pacjentów, którzy nie otrzymali erlotynibu lub gefitynibu oraz ze stanem sprawności w przedziale 0-3, erlotyn b jest zalecany.</p>
<p>ASCO 2017 (USA)</p>	<p><u>NDRP ALK+ IV stopień zaawansowania</u> <i>II linia</i> U pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK i progresją po pierwszej linii leczenia zawierającej kryzotyn b, zaleca się zastosowanie alektynibu.</p>
<p>SIGN 2014 (Szkocja)</p>	<p><u>NDRP (IIIB i IV stopień zaawansowania)</u> <i>II linia</i> U pacjentów z nawrotowym NDRP ze stanem sprawności 0-2 , leczonym w I linii schematem chemioterapeutycznym (gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, winorelbina) zaleca się stosowanie docetakselu lub erlotyn bu. Pemetreksed powinno się rozważyć w przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, którzy wcześniej stosowali schemat terapeutyczny (gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, winore bina).</p>
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>U chorych na NDRP z rearanżacją genu ALK zaleca się zastosowanie kryzotynibu (bardziej skuteczny od chemioterapii), jednak eksperci zaznaczają, iż jest on trudno dostępny w Polsce. Natomiast skuteczność innych inhibitorów ALK (alektynib, cerytynib) jest obecnie przedmiotem badań klinicznych (informacje z 2013r.). W przypadku pacjentów po leczeniu P-CTH w II linii leczenia zaleca się mono-chemioterapię bądź chemioterapię wielolekową (docetaksel, pemetreksed). W przypadku pacjentów z rearanżacją genu ALK+ zaleca się kryzotynib. W III linii zalecenia nie odnoszą się do pacjentów z NDRP ALK+.</p>
<p>Grupa Ekspertów 2014 (Polska)</p>	<p>Chemioterapię w drugiej linii należy rozważyć u pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy po terapii w I linii uzyskali obiektywną odpowiedź, która trwała min. 3 miesiące. Leczenie w II linii jest uzasadnione jedynie u pacjentów z ogólnym dobrym stanem zdrowia i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszej terapii. W II linii zalecane jest zastosowanie docetakselu lub pemetreksedu. Natomiast wg. wytycznych nie ma uzasadnienia podawanie innych leków cytotoksycznych. Eksperti nie zalecają stosowania chemioterapii III linii. Z grupy inhibitorów ALK wytyczne wyszczególniają kryzotynib (po wcześniejszej chemioterapii), który w porównaniu z chemioterapią II linii wykazał wyższy odsetek odpowiedzi oraz wydłużenie czasu do progresji.</p>

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Zatem jako komparator, na podstawie wytycznych klinicznych oraz faktu rejestracji przez EMA w analogicznym do ocenianego wskazaniu wybrano terapię z wykorzystaniem produktu leczniczego Zykadia (cerytynib) oraz Alunbrig (brygatynib).

Alunbrig 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 w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca), wcześniej leczonych kryzotynibem.

11. Opinie ekspertów

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii w ocenianej sprawie.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Castro 2017a	Castro J de, Novello S, Mazieres J, Oh I, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Marinis F de, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Chlistalla M, Smoljanovic V, i in. CNS efficacy results from the phase III ALUR study of alectinib vs chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. Poster 1346P. ESMO Congress; 2017. (poster konferencyjny)
Castro 2017b	Castro J de, Novello S, Mazieres J, Oh I, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Marinis F de, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Chlistalla M, Smoljanovic V, i in. (2017) CNS efficacy results from the phase III ALUR study of alectinib vs chemotherapy in previously treated ALK+ NSCLC. Proffered paper. (abstrakt konferencyjny)
Costa 2018	Costa RB, Costa RLB, Talamantes SM, Kaplan JB, Bhave MA, Rademaker A, Miller C, Carneiro BA, Mahalingam D, Chae YK.; Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer. <i>Oncotarget</i> . 2018 Apr 24;9(31):22137-22146. eCollection 2018 Apr 24.
DiBonaventura 2018	DiBonaventura MD, Wong W, Shah-Manek B, Schulz M.; Real-world usage and clinical outcomes of alectin b among post-crizotinib progression anaplastic lymphoma kinase positive non-small-cell lung cancer patients in the USA. <i>Onco Targets Ther</i> . 2017 Dec 22;11:75-82. eCollection 2018.
Fan 2018	Fan J., Xia Z., Zhang X., Chen Y., Qian R., Liu S., You D., Zhang J., Luo P.; The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK+ NSCLC: A systematic review and meta-analysis. <i>OncoTargets and Therapy</i> . 11 (pp 1105-1115), 2018. Date of Publication: 01 Mar 2018.
Gadgeel 2018	Gadgeel S., Shaw A.T., Barlesi F., Crino L., Yang J.C.-H., Dingemans A.-M.C., Kim D.-W., De Marinis F., Schulz M., Liu S., Gupta R., Kotb A., Ou S.-H.I.; Cumulative incidence rates for CNS and non-CNS progression in two phase II studies of alectinib in ALK-positive NSCLC. <i>British Journal of Cancer</i> . 118 (1) (pp 38-42), 2018. Date of Publication: 01 Jan 2018.
Liu 2018	Liu B, Yuan M, Sun Y, Cheng Z, Zhang Z, Hou S, Wang X, Liu J.; Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Oncotarget</i> . 2017 Dec 16;9(10):9480-9488. doi: 10.18632/oncotarget.23840. eCollection 2018 Feb 6.
Mazieres 2017	Mazieres J, Novello S, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Wolf J, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Karagiannis T, Chlistalla M, Smoljanovic V, Oh I. Patient-reported outcomes and safety from the phase III ALUR study of alectinib vs chemotherapy in pre-treated ALK+ NSCLC. Poster P1.01-013. ESMO Congress; 2017 (abstrakt konferencyjny)
NCT02604342	NCT02604342 Alectinib Versus Pemetrexed or Docetaxel in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604342?term=NCT02604342&rank=1
Novello 2017a	Novello S, Mazieres J, Oh I, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Das-Gupta A, Wolf J. 1299O_PR - Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017 Congress; 11 wrzesień 2017.
Novello 2017b	Novello S, Mazieres J, Oh I, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Das-Gupta A, Wolf J. Primary results from the phase III ALUR study of alectin b versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO Congress; 2017; Madryt. (prezentacja konferencyjna)
Novello 2017c	Novello S, Mazieres J, Oh I, Castro J de, Migliorino M, Helland A, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir H, Das-Gupta A, Wolf J. (2017) Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). Proffered paper.
Novello 2018	Novello S., Mazieres J., Oh I.-J., de Castro J., Migliorino M.R., Helland A., Dziadziuszko R., Griesinger F., Kotb A., Zeaiter A., Cardona A., Balas B., Johannsdottir H.K., Das-Gupta A., Wolf J. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. <i>Annals of Oncology</i> . 29 (6) (pp 1409-1416), 2018. Date of Publication: 01 Jun 2018.
Ou 2018	Ou SI, Socinski MA, Gadgeel S, Gandhi L, West H, Chiappori AA, Cohen V, Riely GJ, Smoljanovic V, Bordogna W, Wright E, Debusk K, Zeaiter A, Shaw AT.; Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectin b in patients with ALK-positive, crizotin b-resistant, non-small cell lung cancer. <i>ESMO Open</i> . 2018 Jul 12;3(5):e000364. eCollection 2018.
Shaw 2017	Shaw A., T. Kim T. M., Crinò L. i in., Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotin b (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet Oncol</i> Volume 18, No. 7, p 874–886, July 2017
Wolf 2016	Wolf J, Oh I-J, Mazieres J, Castro J de, Revil C, Kotb A, Johannsdottir H, Zeaiter A, Novello S. (2016) ALUR: a phase 3 study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Ann Oncol</i> 27(suppl_6)

Yang 2017	Yang J.C.-H., Ou S.-H.I., De Petris L., Gadgeel S., Gandhi L., Kim D.-W., Barlesi F., Govindan R., Dingemans A.-M.C., Crino L., Lena H., Popat S., Ahn J.S., Dansin E., Golding S., Bordogna W., Balas B., Morcos P.N., Zeaier A., Shaw A.T.; Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectinib in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 12 (10) (pp 1552-1560), 2017. Date of Publication: October 2017.
Rekomendacje kliniczne	
ASCO 2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019421/pdf/zlj3488.pdf
ASCO 2017	http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2017.74.6065
ESMO 2018	https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer
GE 2014	https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/viewFile/PiAP.2014.0019/26559
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung, Version 3.2019.
PTOK 2013	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf
SIGN 2014	https://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf
Pozostałe publikacje	
AWA.OT.18.2018	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (certyn b) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” (II i III linia leczenia). Analiza weryfikacyjna
AWA.OT.29.2018	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” – III linia. Analiza weryfikacyjna
ChPL Alecensa	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Zykadia	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_pl.pdf