



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o refundację
leku Alunbrig (brygatynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
(ICD-10 C34)”
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.35.2019

Data ukończenia: 23 sierpnia 2019 roku

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

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

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AJCC	ang. American Joint Committee on Cancer
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)
AOTMiT / Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. Activated Partial Thromboplastin Time, APTT)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	obszar pod krzywą (ang. area under curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
b.d.	brak danych
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CPK	fosfokinaza kreatynowa (ang. creatine phosphokinase)
ECOG	Wschodnioeuropejska Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-30	ang. European Organization for Research and Treatment - QLQ-30
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology
FDA	A amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HAS	fran. Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
INV	badacz (ang. investigator)
IQWiG	niem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. Independent Review Committee)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. matching adjusted indirect comparison)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność grupy

n	liczba zdarzeń
n.e.	niemożliwe do oszacowania (ang. not estimable)
n.o.	nie osiągnięto
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	porównanie sieciowe (ang. network meta-analysis)
NOS	ang. The Newcastle-Ottawa Scale
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	jakość życia (ang. quality of life)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium
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
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	16
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	20
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	32

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	32
4.3.	Komentarz Agencji	34
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	35
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	35
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	35
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	37
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	37
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	37
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	41
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	42
5.4.	Komentarz Agencji	42
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	44
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	49
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	51
6.4.	Komentarz Agencji	51
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	52
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	53
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	54
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	56
11.	Kluczowe informacje i wnioski	57
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	61
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	63
14.	Źródła.....	64
15.	Załączniki.....	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 13.06.2019 r.
PLR.4600.201.2019.PB.IV
PLR.4600.200.2019.PB.IV
PLR.4600.199.2019.PB.IV

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046260649637
 - Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 180 mg, EAN: 07046261705349
 - Alunbrig (brygatynib), 7 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046261113250
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 28 tabletek à 90 mg –
 - 28 tabletek, 180 mg –
 - 7 tabletek, 90 mg –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

Wnioskodawca:

Takeda Pharma Sp. z o.o.
ul. Prosta, 68,
00-838, Warszawa,
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.06.2019 r., znak PLR.4600.201.2019.PB.IV, PLR.4600.200.2019.PB.IV, PLR.4600.199.2019.PB.IV (data wpływu do AOTMiT 14.06.2019 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046260649637
- Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 180 mg, EAN: 07046261705349
- Alunbrig (brygatynib), 7 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046261113250

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.07.2019 r., znak OT.4331.35.2019.EL.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.08.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Alunbrig (brygatynib) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, ██████████, Warszawa 2019
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Alunbrig (brygatynib) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, ██████████, Warszawa 2019
- Analiza ekonomiczna dla Alunbrig (brygatynib) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, ██████████, Warszawa 2019
- Analiza wpływu na system ochrony oraz analiza racjonalizacyjna dla Alunbrig (brygatynib) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, ██████████, Warszawa 2019
- Brygatynib (Alunbrig) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań, ██████████, Warszawa 2019

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Alunbrig, 28 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046260649637 Alunbrig, 28 tabletek powlekanych à 180 mg, EAN: 07046261705349 Alunbrig, 7 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046261113250
Kod ATC	L01XE43
Substancja czynna	brygatynib
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Alunbrig wynosi 90 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, następnie 180 mg raz na dobę. Jeśli leczenie produktem leczniczym Alunbrig zostanie przerwane na 14 dni lub dłużej z powodów innych niż działania niepożądane, leczenie należy wznowić w dawce 90 mg raz na dobę przez 7 dni, a następnie zwiększyć dawkę do dawki wcześniej tolerowanej. Jeśli dawka zostanie pominięta lub wystąpią wymioty, nie należy podawać dodatkowej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć w planowanym czasie. Leczenie należy kontynuować dopóki obserwuje się korzyści kliniczne u pacjenta.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania</u></p> <p>Przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki może być konieczne w zależności od bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u poszczególnych pacjentów.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Alunbrig u pacjentów w wieku 65 lat i starszych sugerują, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania u pacjentów w wieku powyżej 85 lat.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Alunbrig. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 60 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, a następnie podawanie dawki 120 mg raz na dobę.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (eGFR) \geq 30 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR $<$ 30 ml/min) zaleca się zmniejszenie dawki początkowej do 60 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, a następnie podawanie dawki 90 mg raz na dobę. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy objąć ścisłą obserwacją w celu wykrycia nowych lub nasilenia się dotychczasowych objawów ze strony układu oddechowego, które mogą wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc (ILD)/zapalenie płuc (np. duszność, kaszel itp.), w szczególności w pierwszym tygodniu leczenia.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Alunbrig u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brygatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanzacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). Brygatynib hamował autofosforylację ALK i fosforylację za pośrednictwem ALK dalszego białka sygnałowego STAT3 w badaniach <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> .

Źródło: ChPL Alunbrig, zlecenie MZ

Do obrotu na terenie Unii Europejskiej dopuszczone są również opakowania¹:

- Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 30 mg, EAN: 07038319119970, EU/1/18/1264/011
- Alunbrig (brygatynib), 56 tabletek powlekanych à 30 mg, EU/1/18/1264/003
- Alunbrig (brygatynib), 60 tabletek powlekanych à 30 mg, EU/1/18/1264/001
- Alunbrig (brygatynib), 112 tabletek powlekanych à 30 mg, EU/1/18/1264/004
- Alunbrig (brygatynib), 120 tabletek powlekanych à 30 mg, EU/1/18/1264/002
- Alunbrig (brygatynib), 7 tabletek powlekanych à 90 mg, EU/1/18/1264/005
- Alunbrig (brygatynib), 30 tabletek powlekanych à 90 mg, EU/1/18/1264/006
- Alunbrig (brygatynib), 30 tabletek powlekanych à 180 mg, EU/1/18/1264/009
- Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych (7 tabletek à 90 mg + 21 tabletek à 180 mg), EAN: 07038319119987, EU/1/18/1264/012

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22.11.2018 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt objęty dodatkowym monitorowaniem

Źródło: ChPL Alunbrig

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Alunbrig nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	28 tabletek à 90 mg – [REDACTED] 28 tabletek, 180 mg – [REDACTED] 7 tabletek, 90 mg – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

¹Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (dostęp: 13.08.2019 r.), ChPL Alunbrig (ostęp: 13.08.2019 r.)

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka, 2) obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ lub sekwencjonowania nowej generacji z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu, 3) progresja po zastosowaniu kryzotyningu we wcześniejszych liniach leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia, w tym również progresja w postaci nowej pojedynczej zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, 4) obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych, 5) ustąpienie lub zmniejszenie do 2. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów), 6) wiek powyżej 18 roku życia, 7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG, 8) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia), 9) nieobecność przeciwwskazań do stosowania brygatynibu określonych w ChPL, 10) wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie, 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych z założeniem leczenia paliatywnego (niezależnie od uzyskanych odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym). <p>Kryteria kwalifikacji muszą być pełnione łącznie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii określonymi poniżej oraz z kryteriami wyłączenia z programu (opisanymi w wierszu poniżej):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stosowanie brygatynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych, 2) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): <ol style="list-style-type: none"> a) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku, b) w czasie leczenia – co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni), 3) badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1: <ol style="list-style-type: none"> a) zmiany pierwotnej – badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych), b) zmian przerzutowych – badanie tomografii komputerowej lub inne badanie obrazowe (np. ultrasonografia, rezonans magnetyczny, scyntygrafia kości i in.), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie progresji choroby – potwierdzone w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1., 2) pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym, 3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 5.0., 4) wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 5.0. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 5.0., 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą, 6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG, 7) przerwanie stosowania brygatynibu dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia, 8) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza, 9) wycofanie zgodny na udział w programie (rezygnacja chorego).

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Omówienie zasadności wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

- **wnioskowane wskazanie:** treść wskazania (zapisy programu lekowego) jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.
- **kategoria refundacyjna:** lek dostępny w ramach programu lekowego. Propozycja zgodna z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.
- **przynależność do grupy limitowej:** [redacted]
- **poziom odpłatności:** [redacted]
- **RSS:** bez uwag do zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Źródło: AWA nr OT.4331.29.2018

Klasyfikacja

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

- **plaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym; komórki raka złuszcniają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczołowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolaka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolak w mniejszym stopniu niż rak plaskonabłonkowy 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: AWA nr OT.4331.29.2018

Rearanżacje genu ALK

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

ALK, ponieważ jej obecność w komórkach raka płuca jest związana z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie — inhibitorami ALK.

Źródło: AWA nr OT.4331.29.2018

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.

Źródło: AWA nr OT.4331.29.2018

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: AWA nr OT.4331.29.2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź uzyskano od 2 ekspertów i ich stanowisko włączono do niniejszego opracowania.

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	„150”.	„300”.	„80”.
Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie)	„1500”.	„900”.	„200 UWAGA: Jakikolwiek szacunki utrudnia fakt dostępności alektynibu w 1 linii leczenia (od lipca 2019 roku). Jeżeli lekarze, kierując się większym odsetkiem odpowiedzi na alektyn b vs kryzotynib wybiorą ten pierwszy, chorych leczonych brygatynibem będzie bardzo mało”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society for Medical Oncology,
- National Comprehensive Cancer Network,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.08.2019 r. Włączano jedynie wytyczne kliniczne opublikowane w latach 2018-2019 roku, przez wgląd na zarejestrowanie produktu leczniczego Alunbrig przez EMA w 2018 roku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK, 2019 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące nowotworów płuca i opłucnej oraz śródpiersia W wytycznych zamieszczono poniższe rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A), • chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK powinni w pierwszej linii leczenia otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (I, A), • u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A), • postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanbem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A), • u wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B), • w przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B). <p>W wytycznych wskazano, że w badaniu III fazy porównano kryzotynib z brygatynibem (inhibitor tyrozynowej kinazy ALK drugiej generacji) u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia anty-ALK (27% chorych otrzymało wcześniej CHT). W grupie chorych, którzy byli wcześniej poddawani CHT, ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 65% mniejsze po zastosowaniu brygatynbu. Brygatyn b jest zarejestrowany w drugiej linii leczenia chorych z rearanżacją genu ALK (w Polsce wskazanie nie jest objęte refundacją). W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszej linii przy użyciu kryzotynibu wysoką skuteczność wykazuje cerytynib (leczenie to obecnie nie jest w Polsce refundowane).</p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i> <i>Metodyka: nie wskazano.</i></p> <p>Jakość dowodów naukowych I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru) III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p>Kategorie rekomendacji A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C - Wskazania określone indywidualnie</p>
NCCN, 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca W wytycznych wskazano, że u pacjentów z pozytywnym wynikiem oznaczenia mutacji genu ALK w przypadku leczenia drugiej i kolejnej linii (progresja po kryzotynibie), należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów bezobjawowych: należy rozważyć radykalne terapie miejscowe (np. zabieg chirurgiczny) w przypadku zmian ograniczonych. Wskazano, że należy kontynuować kryzotynib lub rozpocząć terapię alektynibem, brygatynibem lub cerytynibem,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów objawowych: <ul style="list-style-type: none"> ✓ objawy ze strony mózgu: należy rozważyć radykalne terapie miejscowe (np. zabieg chirurgiczny) w przypadku zmian ograniczonych. Wskazano, że należy rozpocząć terapię alektyn bem, brygatynibem lub cerytynibem, ✓ objawy systemowe: w przypadku zmian izolowanych - należy rozważyć radykalne terapie miejscowe (np. zabieg chirurgiczny) oraz kontynuować terapię kryzotynibem; w przypadku zmian rozszanych – zastosowanie alektynibu, brygatynibu lub cerytynibu, lub rozważyć terapię początkową dla gruczolakoraka / raka kolczystokomórkowego. <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano.</i> <i>Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów.</i></p> <p>Kategorie dowodów: kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak pełnego konsensusu wśród członków NCCN; kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.</p>
ESMO, 2018 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami W wytycznych wskazano, że każdy pacjent z NDRP z rearanzacją genu ALK powinien otrzymać kryzotynib jako leczenie drugiej lub następnej linii, jeśli nie został on dotychczas podany w ramach wcześniejszego leczenia [I, A]. Cerytynib i alektyn b są zalecane u pacjentów z zaawansowanym NDRP z dodatnim wynikiem testu ALK, którzy mieli progresję w czasie leczenia kryzotynibem lub nie tolerują kryzotybu [I, A]. U pacjentów z NDRP z pozytywnym wynikiem ALK, z progresją po kryzotynibie oraz przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, leczenie powinno być prowadzone następną generacją ALK TKI, tzn. substancjami czynnymi takimi jak alektynib lub certyn b [I, A]. U pacjentów, którzy mają progresję po ALK TKI drugiej generacji, inhibitory ALK następnej generacji, takie jak brygatynib lub loratynib, są zalecane, jeśli są dostępne [III, B]. Obecnie nie są one zarejestrowane przez EMA.</p> <p>Komentarz analityków Agencji: opisane wytyczne ESMO zostały opublikowane on-line dnia 3 października 2018 r., natomiast produkt leczniczy Alunbrig otrzymał dopuszczenie do obrotu przez EMA dnia 22 listopada 2018 r.</p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów).</i> <i>Metodyka:</i></p> <p>Klasa dowodów: I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego poprawnie zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych; II - dowody oparte na wynikach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynikach dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie, że ich metodologia była niewłaściwa lub na metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych; III - dowody oparte o prospektywne badania kohortowe; IV - dowody oparte o retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - dowody pochodzą z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów.</p> <p>Poziom rekomendacji: A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej (zdecydowanie rekomendowane postępowanie); B - silne lub umiarkowane dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną (postępowanie generalnie rekomendowane); C - dowody przemawiające za skutecznością postępowania / korzyścią nie przewyższającą ryzyka (postępowanie opcjonalne); D - umiarkowane dowody naukowe przemawiające przeciwko skuteczności postępowania lub wskazujące na działania niepożądane (postępowanie generalnie nierekomendowane); E - silne dowody naukowe przemawiające przeciwko skuteczności postępowania lub wskazujące na działania niepożądane (zdecydowanie nierekomendowane postępowanie).</p>

W wytycznych PTOK z 2019 roku nie odniesiono się do stosowania brygatynibu po niepowodzeniu terapii kryzotynibem.

W wytycznych NCCN z 2019 roku wskazano, że w leczeniu drugiej i kolejnej linii po niepowodzeniu terapii kryzotynibem można zastosować m.in. leczenie brygatynibem.

W wytycznych ESMO z 2018 roku wskazano, że u pacjentów z NDRP z pozytywnym wynikiem ALK, z progresją po kryzotynibie oraz przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, leczenie powinno być prowadzone następną generacją ALK TKI, tzn. substancjami czynnymi takimi jak alektynib lub cerytynib. U pacjentów, którzy mają progresję po ALK TKI drugiej generacji, inhibitory ALK następnej generacji, takie jak brygatynib lub loratynib, są zalecane, jeśli są dostępne. Obecnie nie są one zarejestrowane przez EMA (22 listopada 2018 r. produkt leczniczy Alunbrig (brygatynib) został zarejestrowany przez EMA).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej	„Chemioterapia (schematy 2-lekowe z udziałem pochodnej platyny lub monoterapia docetakselem/pemetreksedem”.	-	-	Tak	-
	„Alektynib”.	-	-	-	Tak
	„Cerytynib (brak refundacji)”.	-	-	-	-
Dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie)	„Leczenie objawowe”.	„20”.	„20”.	Tak.	-
	„Chemioterapia”.	„10”.	„10”.	-	-
	„Alektynib”.	„70”.	„40”.	-	Tak.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2019 poz. 50), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34): erlotynib, gefitynib, afatynib, ozomertynib, kryzotynib, alektynib, pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, i nintedanib;
- W ramach programu lekowego B.63. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34): afatynib i nintedanib;
- W ramach chemioterapii: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, docetaxelum, docetaxelum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, irinotecanum, lanreotidum, methotrexatum, mitomycinum, octreotidum, paclitaxelum, pemetreksed, topotecanum, vincristinum oraz vinorelbinum.

Mając na uwagę sposób finansowania wnioskowanego leku (program lekowy) jak i wskazanie (NDRP ALK+ po leczeniu kryzotynibem), poniżej przedstawiono szczegółowe informacje jedynie dla komparatora, tj. alektynibu.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Program lekowy B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)							
Alectin bum Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	22826,62	23967,95	23967,95	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chemioterapia jednolekowa w różnych schematach	„Aktualna praktyka kliniczna wskazana w opiniach klinicystów”.	W związku ze zmianami na ostatnim Obwieszczeniu MZ, ostatecznie jako komparator wskazano alektynib Szczegółowy komentarz pod tabelą.
Alektynib w monoterapii	„Schemat zarejestrowany w leczeniu ALK-dodatniego NDRP i został niedawno oceniony przez AOTMiT”.	
Cerytynib w monoterapii	„Schemat zarejestrowany w leczeniu ALK-dodatniego NDRP i został niedawno oceniony przez AOTMiT”.	

W trakcie prac nad niniejszym dokumentem, od lipca 2019 r., rozpoczęto finansowanie alektynibu ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Kryteria kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca osób z rearanżacją w genie ALK do leczenia alektynibem są następujące:

- pierwsza linia leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu osób z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii kryzotynibem:
 - ✓ rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanki gruczolakoraka (dopuszcza się rozpoznanie raka wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego typu histologicznego NOS);
 - ✓ obecność rearanżacji w genie ALK,
 - ✓ zaawansowanie miejscowe lub uogólnienie lub progresja po zastosowaniu chemioterapii lub/i jednego z leków anti-ALK u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;
 - ✓ obecność zmian możliwych do zmierzenia lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;
 - ✓ nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca;
 - ✓ ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);
 - ✓ wiek powyżej 18 roku życia;
 - ✓ sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
 - ✓ wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu;
 - ✓ czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
 - ✓ czynność nerek / wątroby umożliwiającą leczenie;
 - ✓ nieobecność przeciwwskazań do stosowania alektynibu określonych w ChPL;
 - ✓ wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej aktualnie stosowanymi terapiami u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem są: chemioterapia, alektynib oraz cerytynib (brak refundacji).

Zgodnie z opinią dr n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie), aktualnie stosowanymi terapiami u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem są: leczenie objawowe, chemioterapia oraz alektynib.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (rozpoczęcie finansowania ze środków publicznych alektynibu), wybór alektynibu jako jedyne komparatora można uznać za zasadny. Komparator przyjęty są spójne w przedłożonych analizach wraz z uzupełnieniem.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego wskazanym przez wnioskodawcę jest „ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania brygatynibu (Alunbrig) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK u pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem”.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat, pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK, którzy wcześniej byli leczeni kryzotynibem. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania na zdrowych ochotnikach, wiek < 18 lat, pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca bez rearanżacji genu ALK, pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK, którzy wcześniej nie byli leczeni kryzotynibem. 	Bez uwag.
Interwencja	Brygatynib stosowany w populacji pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem.	<ul style="list-style-type: none"> Brygatynib bez wcześniejszego leczenia kryzotynibem. Brygatynib w innej dawce niż zarejestrowana. 	Bez uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Standardowa chemioterapia, leki celowane zarejestrowane w analizowanym wskazaniu, ocenione przez AOTMiT: certyn b, alektyn b. 	Inne preparaty i terapie nielekowe.	Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. od dnia 1 lipca 2019 r. alektynib został włączony do programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. W związku z tym w niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki dotyczące porównania z alektyn b.
Punkty końcowe	<p><u>W zakresie skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji, całkowity czas przeżycia, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, jakość życia zależna od stanu zdrowia. <p><u>W zakresie bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia, poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia. 	Nie wskazano.	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania z grupą kontrolną, • badania randomizowane z grupą kontrolną, • badania jednoramienne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków, • odpowiedzi na badania /komentarze, • badania pogładowe, • badania retrospektywne, • abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu, • abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). 	Bez uwag.
Inne kryteria	Nie wskazano.	Nie wskazano.	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano wyszukiwania:

- badań pierwotnych – w bazach informacji medycznej Medline (przez PubMed), Embase, *The Cochrane Library*, w rejestrach badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, materiałów Wnioskodawcy oraz przeszukano bibliografię prac pogładowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych,
- badań wtórnych – w bazach informacji medycznej *Cochrane Library* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews – Cochrane Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects – Other Reviews*, *Health Technology Assessment Database – Technology Assessments*), Embase oraz Medline (przez PubMed).

Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano 14.01.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je na drodze konsensusu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz *The Cochrane Library* z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 9 lipca 2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza publikacjami/abstraktami konferencyjnymi zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli abstrakty konferencyjne: *Ahn 2017*, *Camidge 2017*, *Hochmair 2018*, *Bazhenova 2016*, *Bazhenova 2017a*, *Ou 2017*, *Ahn 2017a*, *Langer 2017* oraz *Camidge 2017a*. Abstrakty te zostały przedstawione przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych z wyszczególnieniem powodów, dla których nie zostały one uwzględnione w pierwotnie złożonej analizie klinicznej (znajdują się one w Uzupełnieniu analiz wnioskodawcy na str. 14-17).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- badania dotyczące brygatynibu:
 - ✓ ALTA – randomizowane badanie kliniczne II fazy gdzie porównywano podawanie brygatynibu w różnych dawkach wśród pacjentów z lokalnie zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK, z brakiem odpowiedzi na leczenie kryzotynibem,
 - ✓ Study 101 – badanie kliniczne I/II fazy gdzie porównywano podawanie brygatynibu w różnych dawkach,
- badania dotyczące alektynibu:

- ✓ ALUR – randomizowane badanie kliniczne III fazy gdzie porównywano alektynib, docetaksel oraz pemetreksed wśród pacjentów z zaawansowanym lub nawracającym niedrobnokomórkowym rakiem płuca / z przerzutami, z rearanżacją genu ALK, u których zastosowano już II linie terapii (chemioterapia i kryzotylinib),
- ✓ NP28673 – badanie kliniczne II fazy, jednoramienne, oceniające zastosowanie alektynibu wśród pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK, u których zastosowano już leczenie kryzotylinibem (i ewentualnie chemioterapią),
- ✓ NP28761 – badanie kliniczne I/II fazy, jednoramienne, oceniające zastosowanie alektynibu wśród pacjentów z miejscowo zaawansowanym, niepoddającym się leczeniu lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK, z niepowodzeniem po leczeniu kryzotylinibem.

Do AKL wnioskodawcy włączono również badania dotyczące chemioterapii standardowej oraz certynibu, jednak w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia wyników z tych badań ze względu na fakt, że aktualnie komparatorem dla ocenianej technologii jest alektynib (od 1 lipca 2019 r. refundowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”).

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki jednego opublikowanego przeglądu systematycznego dotyczącego zastosowania m.in. brygatynibu – *Fan 2018*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły pierwotnych badań klinicznych w których oceniano brygatynib lub alektynib.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ALTA (opisane w: <i>Huber 2018,</i> <i>Kim 2017</i>) <u>Źródło finansowania:</u> Ariad Pharmaceuticals	Badanie II fazy: badanie randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte. Porównywane interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • brygatynib 90 mg/doba doustnie • brygatynib 180 mg/doba doustnie, z 7-dniowym wprowadzeniem 90 mg Czas obserwacji: do 20 miesięcy. Hipoteza: nie określono.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona histologicznie lub cytologicznie diagnoza lokalnie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego • postępująca choroba podczas leczenia kryzotylinibem • co najmniej jedna mierzalna zmiana wg RECIST (wersja 1.1) • oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące • odpowiednia funkcja narządowa i hematologiczna. • ECOG ≤ 2 Liczba pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • brygatynib 90 mg/d: N=112 os. • brygatynib 180 mg/d: N=110 os. 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi w ocenie badacza Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji • odsetek obiektywnych odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjentów z przerzutami do mózgu • czas do odpowiedzi • czas trwania odpowiedzi • czas trwania leczenia • wskaźnik kontroli choroby • przeżycie wolne od progresji • przeżycie całkowite • zdarzenia niepożądane • jakość życia
Study 101 (opisane w: <i>Bazhenova 2017,</i> <i>Gettinger 2016</i>) <u>Źródło finansowania:</u> Ariad Pharmaceuticals	Badanie I/II fazy: badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte. Porównywane interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • brygatynib 30 lub 60 mg/doba doustnie • brygatynib 90 mg/doba doustnie • brygatynib 90 mg/doba doustnie lub 2x 60 mg/doba • brygatynib 180 mg/doba doustnie, z 7-dniowym wprowadzeniem 90 mg • brygatynib 180 mg/doba doustnie lub 2x 90 mg/doba • brygatynib 240 mg/doba doustnie lub 2x 120 mg/doba lub 300 mg/doba 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • dostępna do analizy tkankę guza • mierzalna choroba według RECIST • stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG • minimalna oczekiwana długość życia 3 miesiące • właściwa funkcja nerek i wątroby oraz szpiku kostnego • normalny odstęp QT w ocenie przesiewowej elektrokardiogramu Liczba pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: N=137 os. • pacjenci z rearanżacją ALK: N=79 os. 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek obiektywnych odpowiedzi Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane • maksymalna tolerowana dawka • liczba pacjentów z toksycznościami ograniczającymi dawkę • parametry farmakokinetyczne • najlepsza odpowiedź • czas trwania odpowiedzi • przeżycie wolne od progresji • przeżycie całkowite • odsetek obiektywnych odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Czas obserwacji: do 50 miesięcy. Hipoteza: nie określono.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym • przeżycie wolne od progresji w ośrodkowym układzie nerwowym
<p>ALUR (opisane w: <i>Novello 2018</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant NIH 5R01CA164273 oraz Hoffmann La Roche</p>	<p>Badanie III fazy: badanie randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe, otwarte.</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alektynib 600 mg dwa razy na dobę • docetaksel 75 mg/m² powierzchni ciała dożylnie co 3 tygodnie • pemetreksed 500 mg/m² powierzchni ciała dożylnie co 3 tygodnie <p>Czas obserwacji: do 24 miesięcy. Hipoteza: nie określono.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie zaawansowanego lub nawracającego raka płuca (stadium IIIB) lub z przerzutami (stopień IV), ALK-dodatniego • pacjent otrzymał dwie linie leczenia, które musiały obejmować jedną linię chemioterapii opartej na związkach platyny i jedną linię kryzotyn bu • wcześniejsze przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub przerzuty do opon mózgowo rdzeniowych objawów • pacjenci z objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, w przypadku których nie można zastosować radioterapii, mogą uczestniczyć w badaniu • mierzalna choroba wg RECIST (wersja 1.1) przed podaniem badanego leku • stan sprawności wg skali ECOG: 0-2 <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia: N=35 os. • alektynib 600 mg/d: N=72 os. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjentów z przerzutami • odsetek pacjentów z kontrolą choroby • czas trwania odpowiedzi • przeżycie całkowite • parametry farmakokinetyczne • jakość życia • zdarzenia niepożądane • poważne zdarzenia niepożądane
<p>NP28673 (opisane w: <i>Ou 2016 + dodatkowa publikacja: Yang 2017</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann La Roche</p>	<p>Badanie II fazy: badanie międzynarodowe, jednoramienne.</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alektynib 600 mg dwa razy na dobę <p>Czas obserwacji: do 73 tygodni. Hipoteza: nie określono.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci dorośli, tj. ≥18 lat • miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca (stadium IIIB lub IV według AJCC) • stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-2 • udokumentowana rearanżacja genu ALK na podstawie testu zatwierdzonego przez FDA • wcześniejsze leczenie kryzotyn bem i progresja zgodnie z kryteriami RECIST v1.1; pacjenci mogą być albo nieleczeni chemioterapią, albo otrzymać przynajmniej jedną linię chemioterapii opartej na związkach platyny. • odpowiednia funkcja hematologiczna, wątrobowa i nerek • pacjenci z przerzutami do mózgu lub opon mózgowych byli dopuszczeni do badania, jeśli zmiany są bez objawów neurologicznych i klinicznie stabilne przez co najmniej 2 tygodnie • mierzalna choroba zgodnie 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z toksycznościami ograniczającymi dawkę • AUC • odsetek pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź w ocenie badacza • odsetek pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź w ocenie niezależnego komitetu <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi • odsetek pacjentów z progresją lub zgonem • przeżycie wolne od progresji • odsetek zgonów • przeżycie całkowite • obiektywna odpowiedź w ośrodkowym układzie nerwowym • czas trwania odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym • odsetek pacjentów z progresją w ośrodkowym układzie nerwowym • zdarzenia niepożądane • poważne zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		z RECIST v1.1 przed podaniem badanego leku Liczba pacjentów: 138 os.	
NP28761 (opisane w: <i>Ou 2018, Shaw 2016 + dodatkowa publikacja: Yang 2017</i>) <u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann La Roche	Badanie III fazy: badanie dot. dostosowywania dawki, jednoramienne. Porównywane interwencje: • alektynib 600 mg dwa razy na dobę Czas obserwacji: do 31 tygodni. Hipoteza: nie określono.	Kryteria włączenia: • potwierdzony histologicznie, miejscowo zaawansowany, niepoddający się leczeniu, lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca • rearanżacja ALK potwierdzona przez test zatwierdzony przez FDA • niedrobnokomórkowy rak płuca, w przypadku którego leczenie kryzotyn bembakicem zakończyło się niepowodzeniem • mierzalna choroba zdefiniowana przez RECIST v1.1. • stan sprawności ECOG: mniejszy lub równy 2 • odpowiednia funkcja hematologiczna, wątrobowa i nerek Liczba pacjentów: N=87 os.	Pierwszorzędowy: • odsetek pacjentów z toksycznościami ograniczającymi dawkę • odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią w ocenie niezależnego komitetu Pozostałe: • odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią w ocenie badacza • czas trwania odpowiedzi • odsetek pacjentów z kontrolą choroby • odsetek pacjentów z progresją choroby lub zgonem • przeżycie wolne od progresji • odsetek zgonów • przeżycie całkowite • odsetek obiektywnych odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym • parametry farmakokinetyczne • jakość życia • zdarzenia niepożądane • poważne zdarzenia niepożądane

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań pierwotnych znajduje się na stronach 28-32 oraz 124-139 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Randomizowane badania kliniczne włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy i AWA oceniono przy użyciu narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego *Cochrane Collaboration*.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy dla wybranych badań zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wybranych badań pierwotnych wg narzędzia *Cochrane Collaboration*

Badanie	1	2	3	4	5	6	7
ALTA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
ALUR	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie	nieznane

1 – randomizacja; 2 – ukrycie kodu randomizacji; 3 – zaślepienie badaczy i pacjentów; 4 – zaślepienie oceny efektów; 5 – niekompletne dane zaadresowane; 6 – selektywne raportowanie; 7 – ogólna jakość

Badanie ALTA zostało ocenione jako badanie o niskim ryzyku błędu systematycznego (niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem, że poważnie wpłynie na wyniki). Badanie ALUR zostało ocenione jako badanie o nieznanym ryzyku błędu (niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki).

Do oceny jakości badania bez randomizacji, Study 101, wykorzystano kwestionariusz NOS (ocena badania znajduje się w AKL wnioskodawcy na str. 142-143).

Do oceny jakości badań bez grupy kontrolnej, NP28761 oraz NP28673, wykorzystano narzędzie NICE. W przypadku obu badań uzyskano 6 na 8 możliwych do zdobycia punktów. W pierwszym przypadku utrata punktów wynikała z tego, że hipoteza badawcza / cel badania nie był jasno opisany oraz z braku stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania kolejno. W drugim przypadku utrata punktów wynikała z braku

stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania kolejno oraz braku przedstawienia wyników w podziale na podgrupy.

Przegląd systematyczny *Fan 2018* włączony do AKL wnioskodawcy został oceniony w skali AMSTAR. Opracowanie oceniono jako umiarkowanej jakości ze względu na odjęcie punktów w niekrytycznych domenach, co oznacza, że przegląd systematyczny nie ma krytycznych wad i może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały w nim uwzględnione (szczegóły zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 145-148):

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W przypadku badania Study 101 dotyczącego brygatynibu kryteria włączenia do analizy spełniała jedynie subpopulacja pacjentów, jednak nie wszystkie dane były raportowane w podziale na subpopulacje, z tego względu niemożliwe było uwzględnienie tego badania we wszystkich analizach, w tym również w analizie bezpieczeństwa”;
- „W przypadku części zmiennych ciągłych (np. czas trwania odpowiedzi, czas do odpowiedzi), [redacted]”;
- „Sposób prezentacji danych z zakresu jakości życia w badaniu ALTA uniemożliwił przeprowadzenie analizy porównawczej z technologiami opcjonalnymi”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy


Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio skuteczność brygatynibu z m.in. alektynibem (badania typu *head-to-head*), jak również jakichkolwiek badań dotyczących zastosowania brygatynibu z grupą kontrolną, przez co niemożliwe było przeprowadzenie typowego porównania pośredniego. Na użytek analizy przeprowadzono naiwne porównania obejmujące zestawienie grup brygatynibu i m.in. grup alektynibu z różnych badań. W przypadku zmiennych binarnych przeprowadzono własne obliczenia statystyczne przy wykorzystaniu oprogramowania Excel 2016, natomiast w przypadku zmiennych ciągłych zestawiono ze sobą mediany oraz 95% przedziały ufności, a także [redacted] – wyniki w zakresie ryzyka względnego uzyskane z naiwnego porównania, a także wyniki ryzyka względnego uzyskane z analizy porównawczej przeprowadzonej metodą MAIC (ang. *matching adjusted indirect comparison*) [redacted].

Dodatkowo, przedstawiono także wyniki porównania sieciowego (ang. *network meta-analysis*, NMA) [redacted]. Porównania sieciowe przeprowadzono oddzielnie dla poszczególnych punktów końcowych w celu oszacowania względnej skuteczności między brygatynibem i m.in. alektynibem. [redacted]

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak badań bezpośrednio porównujących brygatynib z (...) alektynibem. Brak takich badań wynika najprawdopodobniej z faktu, iż jest to nowa terapia, dopiero niedawno zarejestrowana i toczą się dopiero badania 1 i 2 fazy”;
- „Brak randomizowanych badań z aktywnym komparatorem, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównań pośrednich metodą Buchera, przy zastosowaniu wspólnego komparatora. Wyniki uzyskano zestawiając ze sobą dane z badań jednoramiennych lub z adekwatnych grup z badań wieloramiennych.

W celu zaadresowania niniejszego ograniczenia, przedstawiono wyniki nieopublikowanego porównania z dopasowaniem ze względu na populację, przeprowadzonego metodą MAIC”;

- „”;
- „Mała liczba badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo brygatynibu, tj. dwa badania kliniczne”;
- „Nie odnaleziono wiarygodnych danych na temat skuteczności praktycznej brygatynibu, (...) jest to nowa terapia, która wciąż jest w fazie badań klinicznych”;
- „Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne, w którym uwzględniono oba badania kliniczne dla brygatynibu włączone do niniejszej analizy (...)”;
- „Sposób prezentacji zmiennych ciągłych (mediana i 95% przedział ufności) uniemożliwił przeprowadzenie własnych statystyk, przez co zdecydowano się jedynie na zestawienie ze sobą median uzyskanych w poszczególnych badaniach. Tam, gdzie były dostępne takie dane nieopublikowane, przedstawiano także dane dotyczące ryzyka względnego uzyskane w drodze naiwnego porównania, jak również ryzyka względnego oszacowanego przy użyciu metody MAIC”;
- „W przypadku danych z zakresu bezpieczeństwa, ze względu na dużą heterogeniczność pod względem raportowania tego typu danych (w zakresie metodyki włączania zdarzeń niepożądanych, a także czasu trwania obserwacji), zdecydowano się nie obliczanie statystyk, a jedynie zestawienie liczb zdarzeń z poszczególnych badań”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- analitycy Agencji, sprawdzili poprawność ekstrakcji danych z publikacji źródłowych wyników przedstawionych w niniejszej AWA oraz przeprowadzili weryfikację wyników korzystając z programu Review Manager 5.3. Zidentyfikowano następujące niezgodności z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy:
 - ✓ pojedyncze rozbieżności w zidentyfikowanej ilości zdarzeń / liczebności populacji / osiągniętych wynikach dla niektórych punktów końcowych – w niektórych przypadkach wymagane było przeprowadzenie obliczeń własnych Agencji, przy czym w żadnym przypadku nie nastąpiła zmiana wnioskowania,
 - ✓ odmienne wartości dla RD, przy czym w żadnym przypadku nie nastąpiła zmiana wnioskowania,
 - ✓ zidentyfikowano inne dane dla działań niepożądanych o nasileniu 3. stopnia lub większym, niż przedstawione w AKL wnioskodawcy w tabeli 37 na str. 78-79. W tym przypadku nastąpiła zmiana wnioskowania – zidentyfikowane przez analityków Agencji dane wskazują na rzadsze występowanie przedstawionych działań niepożądanych o nasileniu 3. stopnia lub większym u osób stosujących brygatynib, niż została to przedstawione w AKL wnioskodawcy,
 - ✓ W AKL wnioskodawcy, w tabeli 37 na str. 78-79, nie wskazano danych o braku wystąpienia niektórych działań niepożądanych o nasileniu 3. stopnia lub większym dla komparatora jakim jest alektynib.

Szczegóły znajdują się w poniższym rozdziale 1.2. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ze względu na włączenie alektynibu, z dniem 1 lipca 2019 r., do programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, stanowi on komparator dla brygatynibu, stąd w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie te wyniki skuteczności, które dotyczą porównania brygatynibu z alektynibem.

Porównanie skuteczności stosowania brygatynibu i alektynibu przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań: ALTA, Study 101, ALUR, NP28673 oraz NP28761.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **pogrubioną**.

❖ Naiwne porównanie wyników i po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC)

Naiwne – wynik bez korekty o różnice w charakterystyce populacji. MAIC – porównanie pośrednie z dopasowaniem.

Przeżycie całkowite

Podsumowanie wyników z zakresu HR uzyskanych wskutek naiwnego porównania (bez korekty o różnice w charakterystyce populacji) i MAIC-HR, tj. HR skorygowanego o różnice w charakterystyce populacji metodą MAIC, z wykorzystaniem zarówno wyników z badania ALTA, jak i wyników z połączonych badań ALTA i Study 101, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przeżycie całkowite – brygatynib vs alektynib

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib		Alektynib		Naiwne HR (95% CI)	MAIC-HR (95% CI)
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]		
Data odcięcia danych z badania ALTA: 29.09.2017							
Przeżycie całkowite	ALTA vs ALUR	110**	34,1 (27,7; n.o.)	72	12,6 (9,7; n.o.)	0,45 (0,23; 0,87)	0,36 (0,16; 0,77)
	ALTA/Study 101 vs ALUR	135	34,1 (27,7; n.o.)	72	12,6 (9,7; n.o.)	0,45 (0,24; 0,86)	0,46 (0,23; 0,92)
	ALTA vs NP28673	110**	34,1 (27,7; n.o.)	138	29,2 (21,5; 44,4)***	0,70 (0,46; 1,05)	0,70 (0,45; 1,09)
	ALTA/Study 101 vs NP28673	135	34,1 (27,7; n.o.)	138	29,2 (21,5; 44,4)***	0,71 (0,49; 1,03)	0,71 (0,49; 1,04)
	ALTA vs NP28761	110**	34,1 (27,7; n.o.)	87	27,9 (17,2; n.o.)*	0,59 (0,37; 0,95)	0,61 (0,38; 0,98)
	ALTA/Study 101 vs NP28761	135	34,1 (27,7; n.o.)	87	27,9 (17,2; n.o.)*	0,60 (0,38; 0,93)	0,63 (0,41; 0,98)

n.o. – nie osiągnięto

* wynik z clinicaltrials.gov

** w AKL wnioskodawcy wskazano inną wartość: 112 os. – nie wpływa na wnioskowanie

*** wartość zidentyfikowana na stronie clinicaltrials.gov przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy wskazano: 12,1 [95%CI: 12,1; n.o.]

Dla większości porównań odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść brygatynibu – wyjątek stanowi porównanie z alektynibem na podstawie danych z badania NP28673, w przypadku którego różnica pomiędzy porównywanymi technologiami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Krzywe Kaplan-Meiera dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronach 59-61.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Podsumowanie wyników w zakresie HR uzyskanych z naiwnego porównania (tzn. bez korekty o różnice w charakterystyce populacji) i MAIC-HR, tj. HR skorygowanego o różnice w charakterystyce populacji metodą MAIC, przedstawiono w tabeli poniżej.

Wyniki dla wcześniejszej daty odcięcia (tzn.: 31.05.2016 r.) znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 62.

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby – brygatynib vs alektynib

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib		Alektynib		Naiwne HR (95% CI)	MAIC-HR (95% CI)
		N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]		
Data odcięcia danych z badania ALTA: 29.09.2017							
Przeżycie wolne od progresji choroby – INV	ALTA vs ALUR	110	15,6 (11,1; 21,0)	72	9,6 (6,9; 12,2)	0,54 (0,32; 0,91)	0,48 (0,27; 0,85)
	ALTA/Study 101 vs ALUR	135	15,6 (12,6; 21,1)	72	9,6 (6,9; 12,2)	0,54 (0,33; 0,89)	0,53 (0,31; 0,92)
	ALTA vs NP28673	110	15,6 (11,1; 21,0)	138	8,9 (5,6; 12,8)*	0,68 (0,49; 0,95)	0,62 (0,43; 0,90)
	ALTA/Study 101 vs NP28673	135	15,6 (12,6; 21,1)	138	8,9 (5,6; 12,8)*	0,71 (0,52; 0,95)	0,72 (0,53; 0,98)
Przeżycie wolne od progresji choroby – IRC	ALTA vs NP28761	110	16,7 (11,6; 21,4)	87	8,2 (6,3; 12,6)**	0,59 (0,40; 0,86)	0,59 (0,40; 0,86)
IRC – ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego INV – ocena badacza * wartość zidentyfikowana na stronie clinicaltrials.gov przez analityków Agencji (w AKL wnioskodawcy wskazano: 9,1 [95%CI: 7,4; 11,2]) ** wynik z clinicaltrials.gov							

Dla wszystkich porównań, dla których dostępne były dane z zakresu ryzyka względnego, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść brygatynibu.

Krzywe Kaplan-Meiera dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronach 59-63-65.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi

W przypadku badania ALTA, obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza (ang. *investigator*, INV) w czasie od podania pierwszej dawki badanego leku do pierwszej udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi, była pierwszorzędnym punktem końcowym. W momencie odcięcia danych obiektywną odpowiedź na leczenie, ocenianą zarówno przez badacza, jak i Niezależny Komitet Oceniający (ang. *independent review committee*, IRC), uzyskało 56,4% pacjentów w tym badaniu.

W zakresie odsetka pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź ocenianą przez badacza, odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących alektynib w odniesieniu do brygatynibu w przypadku porównania danych z badania ALTA z badaniem ALUR oraz ze wszystkimi trzema badaniami dla alektynibu (ALUR, NP28673, NP28761), zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans, jak i różnica ryzyka. W przypadku pozostałych porównań wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, jakkolwiek w przypadku porównania częstości występowania wskaźnika obiektywnych odpowiedzi w ocenie Niezależnego Komitetu Oceniającego w badaniach ALTA i NP28761, uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść brygatynibu w zakresie ilorazu szans oszacowanego metodą MAIC.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej. Wyniki dotyczące oceny wskaźnika obiektywnych odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym w podgrupie pacjentów z mierzalnymi / dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 66-67.

Tabela 15. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi – brygatynib vs alektynib

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib n/N (%)	Alektynib n/N (%)	OR		RD		MAIC-OR (95% CI)
				OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi – INV	ALTA vs ALUR	62/110 (56,4)	27/72 (37,5)	2,15 (1,17; 3,95)	0,0134	0,19 [0,04; 0,33][§]	0,0109	1,88 (0,98; 3,66)
	ALTA vs NP28673	62/110 (56,4)	66/138 (47,8)	1,41 (0,85; 2,33)	0,1819	0,09 [-0,04; 0,21] [§]	0,1794	b.d.
	ALTA vs NP28761	62/110 (56,4)	40/87 (46,0)	1,52 (0,86; 2,67)	0,1482	0,10 [-0,04; 0,24] [§]	0,1455	b.d.
	ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761	62/110 (56,4)	133/297 (44,8)	1,59 (1,02; 2,48)	0,0385	0,12 [0,01; 0,22][§]	0,0365	b.d.
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi – IRC	ALTA vs NP28673	62/110 (56,4)	61/122 (50,0)	1,29 (0,77; 2,17)	0,3325	0,06 [-0,06; 0,19] [§]	0,3310	1,72 (0,99; 3,02)
	ALTA vs NP28761	62/110 (56,4)	33/69 (47,8)	1,41 (0,77; 2,58)	0,2660	0,09 (-0,06; 0,24) [§]	0,2644	1,98 (1,12; 3,54)

	ALTA vs NP28673/NP28761	62/110 (56,4)	94/191 (49,2)	1,33 (0,83; 2,14)	0,2324	0,07 (-0,05; 0,19) [§]	0,2298	b.d.
IRC – ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego INV – ocena badacza [§] obliczenia analityków Agencji. W AKL wnioskodawcy otrzymano następujące wartości RD (idąc od góry tabeli): 18,86 [95%CI: 4,34; 33,39], 8,54 [95%CI: -3,93; 21,00], 10,39 [95%CI: -3,60; 24,37], 11,58 [95%CI: 0,73; 22,44], 6,36 [95%CI: -6,47; 19,19], 8,54 [95%CI: -6,46; 23,53], 7,15 [95%CI: -4,52; 18,82] – nie wpływa na wnioskowanie								

Wskaźnik kontroli choroby

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wskaźnika kontroli choroby.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej. Wyniki dotyczące oceny wskaźnika kontroli choroby w ośrodkowym układzie nerwowym w podgrupie pacjentów z mierzalnymi / dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 67.

Tabela 16. Wskaźnik kontroli choroby – brygatynib vs alektynib

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib n/N (%)	Alektynib n/N (%)	OR		RD		
				OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Wskaźnik kontroli choroby – INV	ALTA vs ALUR	95/110 (86,4)	58/72 (80,6)	1,53 (0,69; 3,40)	0,2973	0,06 (-0,05; 0,17) [§]	0,3080	
Wskaźnik kontroli choroby – IRC	ALTA vs NP28673	92/110 (83,6)	96/122 (78,7)	1,38 (0,71; 2,69)	0,3383	0,05 (-0,05; 0,15) [§]	0,3336	
IRC – ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego INV – ocena badacza [§] obliczenia analityków Agencji. W AKL wnioskodawcy otrzymano następujące wartości RD (idąc od góry tabeli): 5,81 [95%CI: -5,36; 16,98], 4,95 [95%CI: -5,08; 14,98] – nie wpływa na wnioskowanie								

Odpowiedź całkowita

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą oraz odpowiedź całkowitą w ośrodkowym układzie nerwowym, w przypadku większości porównań, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Jedynie w przypadku oceny odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym w subpopulacji pacjentów z jakimikolwiek przerzutami na początku badania przy porównaniu badania ALTA z badaniem NP28673 uzyskano wynik na niekorzyść grupy pacjentów stosujących brygatynib w odniesieniu do alektynibu.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej. Wyniki dotyczące oceny odpowiedzi całkowitej w ośrodkowym układzie nerwowym w podgrupie pacjentów z mierzalnymi / dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 68.

Tabela 17. Odpowiedź całkowita – brygatynib vs alektynib

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib n/N (%)	Alektynib n/N (%)	OR		RD		
				OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p	
Odpowiedź całkowita – INV	ALTA vs ALUR	4/110 (3,6)*	0/72 (0,0%)	6,13 (0,32; 115,54)*	0,2264*	0,04 (-0,005; 0,08)*	0,0843*	
Odpowiedź całkowita – IRC	ALTA vs NP28673	5/110 (4,5)	0/122 (0,0%)	12,77 (0,70; 233,71)**	0,0859	0,05 (0,003; 0,09) [§]	0,0335	
IRC – ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego INV – ocena badacza * obliczenia własne Agencji: w AKL wnioskodawcy wskazano dla brygatynibu 5/110 (4,5%). Przy przyjęciu takich wartości OR=7,56 [95%CI: 0,41; 138,83], p=0,1731 – nie wpływa na wnioskowanie ** w obliczeniach własnych Agencji osiągnięto innych górny przedział ufności, tj.: 233,70 – nie wpływa na wnioskowanie [§] obliczenia analityków Agencji. W AKL wnioskodawcy otrzymano następujące wartości RD=4,55 [95%CI: 0,35; 8,74] – nie wpływa na wnioskowanie								

Odpowiedź częściowa

W przypadku większości porównań nie odnotowano różnic istotnych statystycznie, z wyjątkiem odpowiedzi częściowej w ośrodkowym układzie nerwowym w subpopulacji pacjentów z mierzalnymi przerzutami do mózgu na początku badania, w przypadku porównania badań ALTA i NP28673, dla którego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść brygatynibu, wyrażony zarówno w postaci ilorazu szans, jak i różnicy ryzyka.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej. Wyniki dotyczące oceny odpowiedzi częściowej w ośrodkowym układzie nerwowym w podgrupie pacjentów z mierzalnymi / dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 69.

Tabela 18. Odpowiedź częściowa – brygatynib vs alektynib

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib n/N (%)	Alektynib n/N (%)	OR		RD	
				OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
Odpowiedź częściowa – INV	ALTA vs ALUR	55/110 (50,0%)*	27/72 (37,5%)	1,66 (0,91; 3,06)*	0,0985*	0,13 (-0,02; 0,27)*	0,0927*
Odpowiedź częściowa – IRC	ALTA vs NP28673	53/110 (48,2%)	61/122 (50,0%)	0,93 (0,56; 1,56)	0,7821	-0,02 [-0,15; 0,11] [§]	0,7820
	ALTA vs NP28761	53/110 (48,2%)	33/69 (47,8%)	1,01 (0,56; 1,85)	0,9630	0,003 [-0,15; 0,15] [§]	0,9630
	ALTA vs NP28673/NP28761	53/110 (48,2%)	94/191 (49,2%)	0,96 (0,60; 1,53)	0,8629	-0,01 [-0,13; 0,11] [§]	0,8629

IRC – ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego
INV – ocena badacza
* obliczenia własne Agencji: w AKL wnioskodawcy wskazano dla brygatynibu 57/110 (51,8%). Przy przyjęciu takich wartości OR=1,79 [95%CI: 0,98; 3,29], p=0,0592 – nie wpływa na wnioskowanie
[§] obliczenia analityków Agencji. W AKL wnioskodawcy otrzymano następujące wartości RD (idąc od góry tabeli): -1,82 [95%CI: -14,70; 11,06], 0,36 [95%CI: -14,68; 15,39], -1,03 [95%CI: -12,76; 10,69] – nie wpływa na wnioskowanie

Czas trwania odpowiedzi

Ze względu na sposób przedstawienia danych, niemożliwe było przeprowadzenie statystycznej analizy porównawczej w zakresie trwania odpowiedzi.

Wyniki dla wcześniejszej daty odcięcia (tzn.: 31.05.2016 r.) znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 69-70.

Wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym w podgrupie pacjentów z mierzalnymi / dowolnymi przerzutami do mózgu na początku badania znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 70.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 19. Czas trwania odpowiedzi – brygatynib vs alektynib

Punkt końcowy	Badania	Brygatynib		Alektynib	
		N	Mediana (95%CI) [miesi.]	N	Mediana (95%CI) [miesi.]
Data odcięcia danych dla badania ALTA: 29.09.2017 r.					
Czas trwania odpowiedzi – INV	ALTA vs ALUR	110	13,8 (10,2; 19,3)	72	9,3 (6,9; n.o.)**
	ALTA vs NP28673	110	13,8 (10,2; 19,3)	66	7,8 (7,4; 9,2)*
	ALTA vs NP28761	110	13,8 (10,2; 19,3)	46	13,3 (8,8; 18,2)*
Czas trwania odpowiedzi – IRC	ALTA vs ALUR	110	15,7 (12,8; 21,8)	26	9,7 (5,6; n.o.)*
	ALTA vs NP28673	110	15,7 (12,8; 21,8)	61	11,2 (9,6; n.o.)
	ALTA vs NP28761	110	15,7 (12,8; 21,8)	69	13,5 (6,7; n.e.)

IRC – ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego
INV – ocena badacza
n.o. – nie osiągnięto
n.e. – niemożliwe do oszacowania
* wynik z clinicaltrials.gov
** wartość zidentyfikowana w suplementie do publikacji *Novello 2018*, badanie ALUR. W AKL wnioskodawcy podano 9,7 [95%CI: 6,9; n.o.]

Czas do odpowiedzi

Ze względu na sposób prezentacji danych nie było możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej, jednak zestawienie median z badań ALTA i ALUR wskazuje na krótszy czas do odpowiedzi w przypadku brygatynibu (1,9 miesiąca (zakres: 1,0; 11,0) vs 9,3 miesiąca (6,9; nie do oznaczenia) – wartość wskazana w AKL wnioskodawcy, przy czym analitycy Agencji nie mogli zidentyfikować przedstawionej wartości w publikacjach do badania ALUR).

Szczegóły znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronie 70.

Jakość życia

W badaniu ALTA jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka EORTC QLQ-C30. Wynik z zakresu globalnej przekształconej oceny jakości życia w badaniu ALTA przedstawiono na podstawie pytań 29 i 30 kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (wzór kwestionariusza znajduje się w AKL wnioskodawcy w Aneksie 18).

Wartości skorygowane o wartości wyjściowe dla globalnej przekształconej oceny jakości życia zmieniające się w czasie zobrazowano na Rysunku 29 na stronie 80 w AKL wnioskodawcy. Model losowych efektów dla przekształconego globalnego stanu zdrowia/wyniku QoL w czasie obejmował łącznie 1952 obserwacji od 216 pacjentów, dla których dostępne były oceny wyjściowe. Przedziały błędów reprezentują 95% przedział

ufności z modelu. Wyjściowo średnie wartości (odchylenie standardowe, SD) globalnej przekształconej oceny jakości życia (w oparciu o pytania 29 i 30 kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ-C30, skala 1-100, przy czym 100 oznacza najlepszy wynik) wynosiły 52,39 (27,42) dla ramienia A (tj. brygatynibu 90 mg/1 raz dziennie) i 58,49 (23,40) dla ramienia B (tj. brygatynibu 180 mg/1 raz dziennie z 7-dniowym wprowadzeniem w dawce 90 mg na dobę – grupa stanowiąca przedmiot niniejszej analizy). Wartości wyjściowe są porównywalne z opublikowanymi wartościami referencyjnymi dla raka płuca w stadium III-IV (wartości referencyjne QoL dla QLQ EORTC QLQ-C30, dane z lipca 2008 r.).

Ze względu na sposób prezentacji danych w publikacji oraz brak wartości zmiany pomiędzy wartością końcową a początkową, przeprowadzenie analizy statystycznej było niemożliwe i tym samym odstąpiono od ekstrakcji analogicznych danych dla technologii opcjonalnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej.

Szczegóły znajdują się na Rysunku 29 w AKL wnioskodawcy na str. 80.

Wyniki dla pozostałych komparatorów z zakresu naiwnego porównania wyników i po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC) znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 37-57. W AKL wnioskodawcy na str. 88-89 przedstawiono poszerzoną analizę skuteczności.

❖ Analiza sieciowa

Przeżycie całkowite

Schemat sieci dla porównania sieciowego z zakresu przeżycia całkowitego zobrazowano na Rysunku 30 w AKL wnioskodawcy na str. 82.

W przypadku porównania, w którym po stronie brygatynibu uwzględniono dane w oparciu o wyniki dwóch badań (ALTA i Study 101) wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu (HR=0,62 [95%CI: 0,48; 0,80] – model efektów stałych; HR=0,61 [95%CI: 0,43; 0,84] – model efektów losowych).

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 20. Przeżycie całkowite – brygatynib vs alektynib (wyniki dla brygatynibu z dwóch badań)

Brygatynib vs	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	HR	95%CI	HR	95%CI
Alektynib	0,62	(0,48; 0,80)	0,61	(0,43; 0,84)

Również w przypadku porównania, gdy dane dla brygatynibu oparto wyłącznie na badaniu ALTA, wynik wskazuje na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu (HR=0,57 [95%CI: 0,43; 0,77] – model efektów stałych; HR=0,56 [95%CI: 0,36; 0,81] – model efektów losowych).

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 21. Przeżycie całkowite – brygatynib vs alektynib (wyniki dla brygatynibu wyłącznie z badania ALTA)

Brygatynib vs	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	HR	95%CI	HR	95%CI
Alektynib	0,57	(0,43; 0,77)	0,56	(0,36; 0,81)

Przeżycie wolne od progresji choroby

Schemat sieci dla porównania sieciowego z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby zobrazowano na Rysunku 31 w AKL wnioskodawcy na str. 83.

W przypadku porównania sieciowego, gdzie po stronie brygatynibu uwzględniono wyniki oparte na danych z połączonych badań ALTA i Study 101, wynik wskazuje na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu (HR=0,68 [0,52; 0,88] – model efektów stałych; HR=0,67 [95%CI: 0,44; 1,00] – model efektów losowych).

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby – brygatynib vs alektynib (wyniki dla brygatynibu z dwóch badań)

Brygatynib vs	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	HR	95%CI	HR	95%CI
Alektynib	0,68	(0,52; 0,88)	0,67	(0,44; 1,00)

Również w przypadku porównania, gdy dane dla brygatynibu oparto wyłącznie na badaniu ALTA, wynik wskazuje na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu (HR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76] – model efektów stałych; HR=0,60 [95%CI: 0,44; 0,82] – model efektów losowych).

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 23. Przeżycie wolne od progresji choroby – brygatynib vs alektynib (wyniki dla brygatynibu wyłącznie z badania ALTA)

Brygatynib vs	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	HR	95%CI	HR	95%CI
Alektynib	0,60	(0,48; 0,76)	0,60	(0,44; 0,82)

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi

Schemat sieci dla porównania sieciowego z zakresu odsetka obiektywnych odpowiedzi zobrazowano na Rysunku 32 w AKL wnioskodawcy na str. 85.

Wszystkie wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu (OR=1,82 [95%CI: 1,30; 2,57] – model efektów stałych; OR=1,81 [95%CI: 1,15; 2,87] – model efektów losowych).

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 24. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi – brygatynib vs alektynib (wyniki dla brygatynibu wyłącznie z badania ALTA)

Brygatynib vs	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	OR	95%CI	OR	95%CI
Alektynib	1,82	(1,30; 2,57)	1,81	(1,15; 2,87)

Wyniki dla pozostałych komparatorów z analizy sieciowej znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 81-85.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ze względu na włączenie alektynibu, z dniem 1 lipca 2019 r., do programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, stanowi on komparator dla brygatynibu, stąd w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie te wyniki bezpieczeństwa, które dotyczą porównania brygatynibu z alektynibem.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania brygatynibu i alektynibu przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań: ALTA, ALUR, NP28673 oraz NP28761.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **pogrubioną**.

❖ **Naiwne porównanie wyników i po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC)**

Zdarzenia niepożądane

W niniejszym opracowaniu przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 20% badanych:

- w badaniu ALTA dotyczącym brygatynibu zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się podczas leczenia o dowolnym stopniu natężenia, dla późniejszej daty odcięcia (tzn.: 29.09.2017 r.), były: nudności (50%), biegunka (46%), kaszel (41%), ból głowy (39%), podwyższona fosfokinaza kreatynowa we krwi (36%), wymioty (35%), zmęczenie (35%), nadciśnienie (28%), duszność (27%), zmniejszony apetyt (25%), skurcze mięśni (24%), ból pleców (24%), zaparcie (23%), wysypka (21%) oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (20%);
- przypadku badań dla alektynibu:
 - ✓ w badaniu ALUR nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które występowałyby u co najmniej 20% badanych,
 - ✓ w badaniu NP28673 były to: zaparcia (33% - w AKL wnioskodawcy wskazano, że było to 20 ze 138 pacjentów, 15%, jednak w publikacji *Ou 2016* zidentyfikowano inną wartość) oraz zmęczenie (26%),
 - ✓ w badaniu NP28761 były to: zaparcie (36%), zmęczenie (33%), podwyższona fosfokinaza kreatynowa we krwi (23%), nudności (22%), biegunka (21%), ból głowy (21%) oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (21%),

- ✓ w analizie zbiorczej z tych trzech badań były to: zaparcie (30% - w AKL wnioskodawcy wskazano wartość 22%, jednak dotyczyła ona mniejszej ilości pacjentów z zaparciami w badaniu NP28673 niż liczbę zidentyfikowaną przez analityków Agencji w publikacji *Ou 2016*) oraz zmęczenie (23%).

Szczegóły zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 77-78.

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia

W niniejszym opracowaniu przedstawiono zdarzenia niepożądane o nasileniu 3. stopnia lub większym, które wystąpiły u co najmniej 5% badanych:

- w badaniu ALTA dotyczącym brygatynibu zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu 3. stopnia lub większym pojawiającymi się podczas leczenia, dla wcześniejszej daty odcięcia (tzn.: 31.05.2016 r.), były: podwyższony poziom fosfatazy kreatynowej we krwi (9%) oraz nadciśnienie (6%). Dla późniejszej daty odcięcia (tzn.: 29.09.2017 r.) nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. stopnia lub większym, które wystąpiłyby u co najmniej 5% pacjentów,
- w przypadku badań dla alektynibu: w analizie zbiorczej dla trzech badań dotyczących alektynibu, zdarzeniem niepożądanym, które wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów był podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (5%).

Szczegóły zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 78-79. Przy czym należy zauważyć, że w AKL wnioskodawcy, w tabeli 37, błędnie wskazano liczbę i odsetki zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. stopnia lub większym – zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniu ALTA, w publikacji *Kim 2017*, wynoszą one: biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha, zmęczenie, kaszel, skurcze mięśni, ból stawów oraz podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej po 0/110 (0%), nudności, ból głowy, gorączka, podwyższony poziom amylazy oraz zmniejszony apetyt po 1/110 (1%), duszność oraz ból pleców po 2/110 (2%), wysypka 3/110 (3%), nadciśnienie 7/110 (6%), a podwyższony poziom fosfatazy kreatynowej we krwi 10/110 (9%). W AKL wnioskodawcy nie wskazano również danych z badania ALUR – nudności 0/70 (0%) i zaparcie 0/70 (0%) oraz z badania NP28761 – kaszel 0/87 (0%).

Wyniki dla pozostałych komparatorów z zakresu naiwnego porównania wyników i po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC) znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 72-76.

❖ Analiza sieciowa

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Schemat sieci dla porównania sieciowego z zakresu częstości przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zobrazowano na Rysunku 33 w AKL wnioskodawcy na str. 86.

W porównaniu brygatynibu z alektynibem wykazano, że prawdopodobieństwo przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych jest istotnie statystycznie większe w grupie brygatynibu przy przyjęciu modelu efektów stałych (OR=2,00 [95%CI: 1,06; 5,33]) oraz nieistotnie statystycznie większe przy przyjęciu modelu efektów losowych.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 25. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – brygatynib vs alektynib (wyniki dla brygatynibu z dwóch badań)

Brygatynib vs	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	OR	95%CI	OR	95%CI
Alektynib	2,00	(1,06; 5,33)	2,08	(0,86; 5,33)

Doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4.

Schemat sieci dla porównania sieciowego z zakresu częstości doświadczenia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego 3. lub 4. stopnia zobrazowano na Rysunku 34 w AKL wnioskodawcy na str. 87.

W porównaniu brygatynibu z alektynibem wykazano, że prawdopodobieństwo doświadczenia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. jest istotnie statystycznie większe w grupie brygatynibu przy przyjęciu modelu efektów stałych (OR=3,64 [95%CI: 2,51; 5,52]) oraz nieistotnie statystycznie większe przy przyjęciu modelu efektów losowych.

Szczegóły zostały przedstawione poniżej.

Tabela 26. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi – brygatynib vs alektynib (wyniki dla brygatynibu wyłącznie z badania ALTA)

Brygatynib vs	Model efektów stałych		Model efektów losowych	
	OR	95%CI	OR	95%CI
Alektynib	3,64	(2,51; 5,52)	3,72	(0,94; 15,11)

Wyniki dla pozostałych komparatorów z analizy sieciowej znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 85-87. W AKL wnioskodawcy na str. 90-91 przedstawiono poszerzoną analizę bezpieczeństwa.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podczas wyszukiwania sprawdzającego, analitycy Agencji zidentyfikowali aktualnie prowadzone (rekrutacja pacjentów trwa) badanie kliniczne III fazy porównujące brygatynib z alektynibem wśród pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanzacją genu ALK, po progresji choroby po leczeniu kryzotynibem. Aktualnie nie ma dostępnych żadnych wyników (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03596866> - data dostępu: 22.08.2019 r.).

W ramach wyszukiwania własnego Agencji poza publikacjami/abstraktami konferencyjnymi zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli abstrakty konferencyjne: *Ahn 2017*, *Camidge 2017*, *Hochmair 2018*, *Bazhenova 2016*, *Bazhenova 2017a*, *Ou 2017*, *Ahn 2017a*, *Langer 2017* oraz *Camidge 2017a*. Abstrakty te zostały przedstawione przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych z wyszczególnieniem powodów, dla których nie zostały one uwzględnione w pierwotnie złożonej analizie klinicznej (znajdują się one w Uzupełnieniu analiz wnioskodawcy do niniejszej AWA, na str. 14-17).

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Alunbrig (ChPL Alunbrig) działaniami występującymi bardzo często ($\geq 1/10$) są:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zapalenie płuc (obejmuje atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, zachyłkowe zapalenie płuc, zapalenie płuc spowodowane zakażeniem *Pseudomonas*, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc) oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych,
- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: niedokrwistość, zmniejszenie liczby limfocytów (zarówno ogółem, jak i jako działanie niepożądane 3. i 4. stopnia), wydłużenie APTT, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby neutrofilii oraz zmniejszenie liczby płytek krwi,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hiperglikemia, hiperinsulinemia, hipofosfatemia, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia oraz hiperkalcemia,
- zaburzenia psychiczne w postaci: bezsenność,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci: ból głowy (obejmuje bóle głowy, bóle głowy pochodzenia zatokowego, dyskomfort w obrębie głowy, migrenę, napięciowe bóle głowy), neuropatia obwodowa (obejmuje parestezje, obwodową neuropatię czuciową, nieprawidłowe odczuwanie bodźców, przeczulicę, niedoczulicę, nerwoból, neuropatię obwodową, neurotoksyczność, obwodową neuropatię ruchową, polineuropatię) oraz zawroty głowy,
- zaburzenia oka w postaci: zaburzenia widzenia (obejmuje zmienioną percepcję głębi widzenia, astenopię, zaćmę, nabytą ślepotę barw, podwójne widzenie, jaskrę, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, obrzęk plamki żółtej, światłowstręt, fotopsję, obrzęk siatkówki, niewyraźne widzenie, zmniejszoną ostrość widzenia, ubytek pola widzenia, zaburzenia widzenia, odwarstwienie ciała szklistego, strąty ciała szklistego, zaniewidzenie jednooczne),
- zaburzenia naczyniowe w postaci: nadciśnienie tętnicze (zarówno ogółem, jak i jako działanie niepożądane 3. i 4. stopnia),

- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: kaszel oraz duszność (obejmuje duszność, duszność wysiłkową),
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: zwiększenie aktywności lipazy (zarówno ogółem, jak i jako działanie niepożądane 3. i 4. stopnia), nudności, biegunka (obejmuje biegunkę, biegunkę zakaźną), zwiększenie aktywności amylazy, wymioty, zaparcie, ból brzucha (obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu), suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej (obejmuje aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, pęcherz w jamie ustnej),
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AIAT oraz zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka (obejmuje trądzik różowaty, rumień, wysypkę złuszczącą, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę krostkową, zapalenie skóry, uczuleniowe zapalenie skóry, uogólniony rumień, wysypkę pęcherzykową, pokrzywkę) oraz świąd,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: zwiększenie aktywności CPK we krwi (zarówno ogółem, jak i jako działanie niepożądane 3. i 4. stopnia), ból mięśni (obejmuje bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, skurcze mięśni, napięcie mięśni, drgania mięśni, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy), ból stawów oraz ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie (obejmuje astenię, męczliwość), obrzęk (obejmuje obrzęk powiek, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk okołoczołowy, obrzęk twarzy, uogólniony obrzęk, obrzęk obwodowy) oraz gorączka.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte w ChPL Alunbrig to m.in.:

- u pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig mogą wystąpić ciężkie, zagrażające życiu i prowadzące do zgonu działania niepożądane dotyczące płuc. Większość działań niepożądanych dotyczących płuc obserwowano w pierwszych 7 dniach leczenia (u niektórych pacjentów zapalenie płuc występowało w późniejszym czasie podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig). Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia nowych lub nasilenia się dotychczasowych objawów ze strony układu oddechowego (np. duszność, kaszel itp.), w szczególności w pierwszym tygodniu leczenia,
- w trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi. Częstość pracy serca należy kontrolować częściej u pacjentów, którzy jednocześnie muszą przyjmować produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię,
- należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Alunbrig w skojarzeniu z innymi lekami o znanym działaniu powodującym bradykardię,
- podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność CPK, aktywność lipazy i amylazy
- czynność wątroby, w tym aktywność AspAT, AIAT i stężenie bilirubiny całkowitej, należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia. Następnie należy regularnie prowadzić monitorowanie,
- stężenie glukozy w surowicy na czczo należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Alunbrig, a następnie okresowo je kontrolować. W razie konieczności należy rozpocząć podawanie lub dostosować dawkę leków hipoglikemizujących,
- kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tego produktu. Mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Alunbrig.

Dnia 09.07.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń innych niż zawarte w ChPL Alunbrig.

4.3. Komentarz Agencji

Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio skuteczność brygatynibu z m.in. alektynibem (badania typu *head-to-head*), jak również jakichkolwiek badań dotyczących zastosowania brygatynibu z grupą kontrolną, przez co niemożliwe było przeprowadzenie typowego porównania pośredniego.

Podczas wyszukiwania sprawdzającego, analitycy Agencji zidentyfikowali aktualnie prowadzone (rekrutacja pacjentów trwa) badanie kliniczne III fazy porównujące brygatynib z alektynibem wśród pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ALK. Aktualnie nie ma dostępnych żadnych wyników.

W ramach jednego przeglądu systematycznego *Fan 2018* włączonego do AKL wnioskodawcy dla brygatynibu zidentyfikowano te same badania, które zostały włączone zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego preparatu Alunbrig (brygatynib), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w populacji dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem.

Brygatynib porównano z alektynibem, refundowanym od 1 lipca 2019 r.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka.

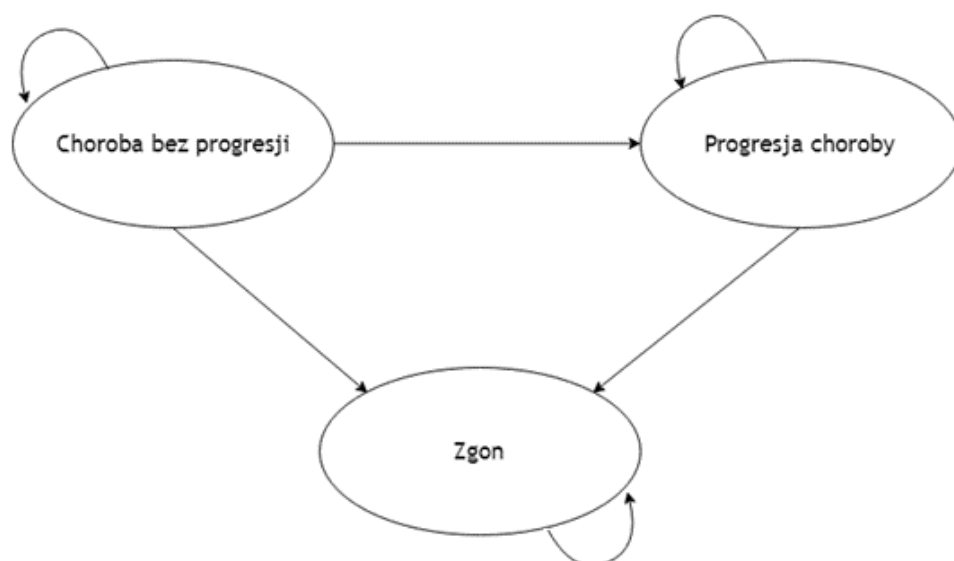
W rozważanym wskazaniu w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego oraz przychyłając się do uwag Agencji założono konserwatywnie o równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W analizie klinicznej wykazano co prawda przewagę w skuteczności klinicznej brygatynibu nad alektynibem, jednak w oparciu o wyniki porównania pośredniego.

Do wykonania analizy wykorzystano model zaimplementowany w programie MS Excel. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. W analizie wykorzystano model typu AUC (ang. area under the curve) oparty na strategii modelowania PSM (ang. partitioned survival model). Długość cyklu w modelu ustalono na 4 tygodnie. Dodatkowo zastosowano korektę połowy cyklu Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przyjęto dożywotni horyzont obserwacji (14,03 lata).

W modelu uwzględniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia:

- choroba bez progresji;
- progresja choroby;
- zgon—stan pochłaniający.

Poniżej zamieszczono schemat modelu.



Rysunek 1. Schemat modelu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu przyjęto, że obie substancje charakteryzują się taką samą skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa, w związku z czym jako główne źródło danych parametryzacji wykorzystano dane pochodzące z 2 badań dla brygatynibu —ALTA (ramię B) i Study 101 (ramię 90mg/180mg). Taką samą skuteczność dla obu molekuł zaadresowano w modelu poprzez przyjęcie HR na poziomie 1 dla porównania w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu leczenia, natomiast dla pozostałych punktów końcowych przyjmowano tożsame wartości dla brygatynibu i alektynibu. W szacunkach dotyczących ilorazu kosztów i efektów przyjęto tożsame założenia jak w analizie minimalizacji kosztów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Szacunki ilorazu kosztów i efektów oparto na wartościach użyteczności dla pacjentów uwzględnionych w badaniu ALTA, tj. wartości użyteczności oszacowano na podstawie mapowania wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 używanego w badaniu ALTA.

Uwzględnione koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- zakupem leków (koszt substancji czynnych);
- podaniem leków;
- monitorowaniem stanu pacjenta do progresji choroby;
- leczeniem oraz monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby;
- opieką terminalną;
- kosztem leków stosowanych wspomagająco;
- leczeniem działań niepożądanych.

Jako podstawę konstrukcji zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych.

Tabela 27. Kategorie uwzględnionych w analizie kosztów i ich źródło.

Kategoria kosztów	Źródło
Intensywność dawkowania brygatynibu	Badanie ALTA
Dawkowanie i koszty leczenia brygatynibem (koszt / tydz. leczenia)	Geny przekazane przez wnioskodawcę; ChPL Alunbrig
Intensywność dawkowania alektynibu	Badania NP28673 [Ou 2016] oraz NP28761 [Shaw 2016]
Dawkowanie i koszty leczenia alektynibem (koszt / tydz. leczenia)	Dane raportowane w ChPL oraz aktualne obwieszczenie MZ
Koszty podania leczenia (koszt / 1 podanie)	Leki doustne nie generują kosztów podania
Koszty monitorowania leczenia do progresji choroby(koszt/cykl)	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL
Koszty leczenia po progresji choroby (koszt/cykl)	Badanie ankietowe, Zarządzenia Nr: 88/2019/DSOZ, 38/2019/DSOZ, 83/2019/DSOZ, aktualne obwieszczenie MZ, dane DGL
Koszt opieki terminalnej (koszt / 8 tyg.)	Badanie ankietowe, Zarządzenia Nr: 74/2018/DSOZ, 77/2019/DSOZ, dane raportowane w systemie JGP
Koszt leków stosowanych wspomagająco (koszt/cykl)	Aktualne obwieszczenie MZ, dane DGL, badanie ALTA
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Ze względu na założenie porównywalnego profilu bezpieczeństwa dla brygatynibu i alektynibu w modelu nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności oszacowane na podstawie mapowania wyników kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 z badania ALTA (ORR oparte na dwóch kategoriach) oraz w przypadku użyteczności dla stanu progresja choroby, wykorzystano dekrement użyteczności związany z wystąpieniem progresji, raportowany w badaniu Chouaid 2013. W badaniu Study 101 nie oceniano jakości życia pacjentów.

Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej

Kategoria	Brygatynib	Alektynib	Brygatynib vs alektynib
Efekty (QALY)			
Bez RSS			
Koszty całkowite			
Koszty leków			
Koszty podania leczenia			
Koszty leków stosowanych wspomagająco			
Koszty monitorowania leczenia do progresji choroby			
Koszty monitorowania i koszty leczenia po progresji choroby			
Koszty opieki terminalnej			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
CUR			
Z RSS			
Koszty całkowite			
Koszty leków			
Koszty podania leczenia			
Koszty leków stosowanych wspomagająco			
Koszty monitorowania leczenia do progresji choroby			
Koszty monitorowania i koszty leczenia po progresji choroby			
Koszty opieki terminalnej			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych			
CUR			

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Alunbrig, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted]

- dla opakowania 180 mg x 28 tabletek - [redacted]
- dla opakowania 90 mg x 28 tabletek - [redacted]
- dla opakowania 90 mg x 7 tabletek - [redacted]

W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku Alunbrig nad komparatorem alektynibem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariuszowa analiza wrażliwości

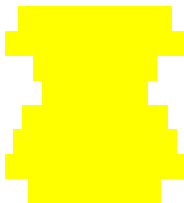
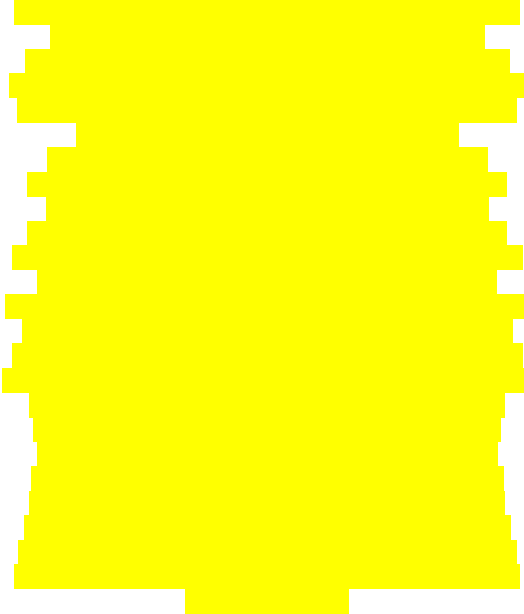



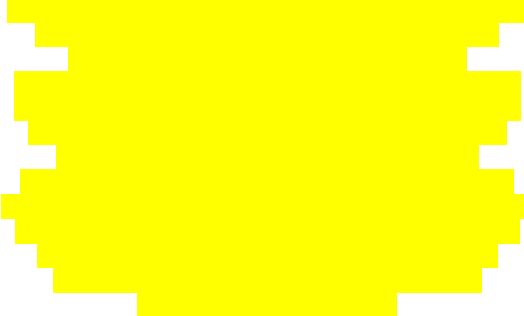


Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia tj. źródło danych dla krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS, sposób oceny PFS, alternatywne modele parametryczne dla krzywej OS i PFS, czas trwania korzyści terapeutycznych;
- wartości użyteczności (parametry wpływające na wyniki analizy ilorazu kosztów i efektów);
- parametry kosztowe: intensywność dawkowania, koszt podania brygatynibu i alektynibu, koszt opieki terminalnej.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tabela 29. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Sc.	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie		Koszty: 0% Efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016
B	Horyzont czasowy		5 lat	
C	Źródła danych dla krzywej OS i PFS w przypadku brygatynibu		Badanie ALTA	
D	Sposób oceny PFS		PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający (IRC)	
E1	Model parametryczny dla OS		Wykładniczy	
E2			Weibulla	
E3			Uogólniony gamma	
E4			Gamma	
F	Model parametryczny dla PFS		Gamma	
G1	Czas trwania korzyści terapeutycznych		Korzyści terapeutyczne ustają po 5 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określone dla BSC	

G2			Korzyści terapeutyczne ustają po 10 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określone dla BSC	
H1	Wartości użyteczności (parametr wpływający na wyniki CUR)		Na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 4 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: na podstawie Chouaid 2013	
H2			Na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 4 indywidualnymi kategoriami BoR PFS: na podstawie Chouaid 2013	
H3			Na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami BoR PFS: na podstawie Chouaid 2013	
H4			Na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: również na podstawie ALTA	
H5			Na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: na podstawie Nafees 2008	
H6			Wszystkie użyteczności na podstawie Chouaid 2013	
H7			Wszystkie użyteczności na podstawie Nafees 2008	
I	Intensywność dawkowania brygatynibu i alektynibu		Brygatynib: 100% Alektynib: 100%	
J	Koszt podania brygatynibu i alektynibu		108,16 PLN/cykl	
K	Koszt opieki terminalnej		3 914,29 PLN	
Skróty: AP – analiza podstawowa, AW – analiza wrażliwości, PL – program lekowy				

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zakładając konserwatywnie równowagę kliniczną brygatynibu względem alektynibu.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (tu 14,03 lat)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Scenariuszowa - jednokierunkowa

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Decyzje wnioskodawcy wyboru komparatorów, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych uznano za zasadne. Dobór ww. elementów został dobrze uzasadniony. Nie pominięto danych mogących w istotny sposób wpłynąć na wyniki analiz. Konstrukcję modelu uznano za prawidłową.

W analizach ekonomicznych przedłożonych agencjom NICE i SMC, za komparator posłużył cerytynib, stąd w niniejszej AWA odstąpiono od porównywania modeli ekonomicznych. Natomiast w przypadku analizy przedłożonej agencji CADTH, jednym z komparatorów był alektynib. Wśród najistotniejszych ograniczeń tej analizy, analitycy wymieniali brak badań bezpośrednio porównujących brygatynib i alektynib.

Dobór wybranej techniki analitycznej przez wnioskodawcę wydaje się prawidłowy, jednak w związku z faktem, że w analizie złożonej do CADTH wykonano analizę użyteczności kosztów, w opinii Agencji należałoby rozważyć przez wnioskodawcę wykonanie tego typu analizy również w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego. Analiza CUA stanowiłaby wówczas uzupełnienie dla wykonanej analizy minimalizacji kosztów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W opinii Agencji, przyjęte przez wnioskodawcę wartości dla kluczowych założeń modelu, tj. dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i najważniejszych kosztów są poprawne. Agencja nie zgłasza uwag do zasadności, aktualności, wiarygodności, poprawności doboru i poprawności ekstrakcji danych wejściowych.

Najbardziej wrażliwe wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy to: intensywność dawkowania brygatynibu i alektynibu, zastosowany model ekstrapolacji dla PFS oraz wartości użyteczności.

Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych. Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

Ze względu na brak wiarygodnych oszacowań odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych, w ramach analizy podstawowej, wnioskodawca za autorami modelu przyjął ciągłą korzyść terapeutyczną.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu podstawiając zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano brygatynib stosowany w populacji dorosłych pacjentów z NDRP z rearanzacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem [AEK Alunbrig], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. Jako walidację zewnętrzną modelu można uznać uwzględnienie danych przekazanych przez ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii, dotyczących długoterminowych przeżyć w grupie pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Powyższe dane wykorzystano w celu wyboru modelu parametrycznego najlepiej odwzorowującego przeżycie pacjentów z ALK dodatnim NDRP. Uwzględniając dane przekazane przez ekspertów klinicznych uznano, że model Gomperta charakteryzuje się długoterminowymi się odsetkami przeżyć najbardziej zbliżonymi do tych raportowanych przez klinicystów.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, w której oceniano brygatynib stosowany w populacji dorosłych pacjentów z NDRP z rearanzacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem [CADTH 2019] i w której dokonano porównania brygatynibu względem alektynibu. W zidentyfikowanej analizie ekonomicznej, dla porównania brygatynibu względem alektynibu, wykonano analizę użyteczności kosztów, natomiast przedmiot niniejszej analizy stanowi analiza minimalizacji kosztów, w związku z czym niemożliwe było porównanie wyników przedstawionych w zidentyfikowanym raporcie z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy. Jedną ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych tj. NICE 2018, wykorzystano jedynie w zakresie oceny struktury wykorzystanego modelu ekonomicznego (w dokumencie NICE 2018 komisja ERG oceniała model wykorzystany również w ramach niniejszej analizy). Na stronie agencji NICE udostępniono raport dostarczony przez wnioskodawcę, w którym wykorzystano model oceniany również w ramach niniejszej analizy. We wniosku złożonym do NICE brygatynib porównano jedynie względem certynibu, w związku z czym niemożliwe było porównanie wyników przedstawionych w raporcie złożonym do NICE z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy (w niniejszej analizie jako technologię opcjonalną dla brygatynibu uwzględniono alektynib). ERG nie wykryła poważnych błędów w strukturze modelu (zidentyfikowano jedynie drobny błąd w zakresie szacowania czasu leczenia po przekroczeniu progresji, który po skorygowaniu miał niewielki wpływ na ostateczne wyniki, ponadto w polskich warunkach opcja leczenia po przekroczeniu progresji nie jest uwzględniana). ERG potwierdziła, że sposób ekstrapolacji OS przyjęty przez autorów modelu oraz uwzględnione wartości użyteczności są prawidłowe. W zakresie ekstrapolacji PFS, komisja miała zastrzeżenia do doświadczeń wybranych w analizie podstawowej modelu parametrycznego, tj. modelu Gomperta, sugerując, że w analizie podstawowej powinien zostać wybrany model gamma, w przypadku którego uzyskano najlepsze dopasowanie do danych z badania ALTA/Study 1010. Model gamma, sugerowany przez ERG, testowano w ramach analizy wrażliwości. ERG nie zgodziła się również z założeniem przyjętym przez autorów modelu odnośnie ciągłej korzyści terapeutycznej (w przypadku OS i PFS). Eksperti kliniczni potwierdzili, że przyjęcie założenia odnośnie kontynuacji korzyści terapeutycznych przez kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia jest rozsądne, przy czym podkreślili, że istnieją ograniczone dowody świadczące o długoterminowych korzyściach odnoszonych po zaprzestaniu leczenia i zaznaczyli, że w przypadku leczenia brygatynibem korzyści terapeutyczne po zaprzestaniu leczenia mogą być kontynuowane dłużej względem certynibu (ze względu na wyższą skuteczność brygatynibu w ośrodkowym układzie nerwowym). ERG przeprowadziła swoje własne kalkulacje odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych po zaprzestaniu leczenia. W wyniku uwzględnienia obliczeń ERG, uzyskano niewiarygodne wyniki odnośnie przeżycia pacjentów po 3 latach, tj. uzyskano zbyt niskie prawdopodobieństwa przeżycia - komitet do spraw oceny technologii nie zaakceptował podejścia ERG,

przy czym podkreślił, że metodyka przedstawiona przez ERG byłaby odpowiednia, jeżeli uzyskanoby wiarygodne wyniki odnośnie przeżycia pacjentów. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach analizy podstawowej za autorami modelu przyjęto ciągłą korzyść terapeutyczną, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w przypadku których rozważano, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym. Pozostałe zarzuty ERG były nieistotne z punktu widzenia oceny w Polsce, tj. sposób uwzględnienia wyników z ITC dla porównania certynibu względem brygatynibu w przypadku PFS (powyższa uwaga dotyczy porównania z certynibem, a jak wspomniano powyżej, certynib w warunkach polskich nie stanowi technologii opcjonalnej dla brygatynibu), modelowanie czasu leczenia po progresji choroby, uwagi dotyczące danych kosztowych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Ograniczenia wg wnioskodawcy

- Na potrzeby niniejszej analizy konserwatywnie założono, że brygatynib i alektynib charakteryzują się porównywalną skutecznością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa, w związku z czym zgodnie z zapisami przedstawionymi w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Warto jednak podkreślić, że w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej (dokument ze stycznia 2019 roku [AEK Alunbrig 2019]), przy zastosowaniu różnych metod statycznych umożliwiających pośrednie porównania brygatynibu względem alektynibu (tj. porównanie naiwne oraz porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji, tj. po dopasowaniu populacji [MAIC, ang. *matching adjusted indirect comparison*] oraz metaanalizę sieciową [NMA, ang. *network meta-analysis*]) wykazano istotną statystycznie przewagę brygatynibu nad alektynibem w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych. Mając jednak na uwadze, że brak jest takich dowodów płynących z badań bezpośrednio porównujących brygatynib i alektynib oraz przychylając się do uwag Agencji założono konserwatywnie o równoważności klinicznej obu molekuł i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów;
- Koszty ponoszone na terapię alektynibem oszacowano wyłącznie na podstawie informacji przedstawionych w obwieszczeniu MZ z dnia 27.06.2019. Wynika to z faktu, że alektynib jest refundowany od 1 lipca br., podczas gdy najbardziej aktualne dane DGL nie zawierają jeszcze tego okresu. Z tego powodu niemożliwe było zaadresowanie w analizie potencjalnie zaproponowanego RSSu dla preparatu Alecensa;
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotnego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy — horyzont zbliżony do horyzontu badania ALTA. ;
- W zakresie danych uzyskanych z porównania pośredniego, w modelu przedstawiono odwrotne statystyki, tj. wyniki uzyskane dla porównania komparatora względem interwencji (w analizie klinicznej raportowane są wyniki z porównania interwencji względem komparatora);
- Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających zużycie zasobów oraz koszty leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, w grupie pacjentów u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotyribem, parametry kosztowe definiowane były z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych. W przypadku, gdy zakres przeprowadzonej ankiety pokrywał się zdaniem ekspertów opiniujących w ramach analiz weryfikacyjnych dla certynibu oraz alektynibu, wówczas powyższe dane uznano za nadrzędne i nie wykorzystywano wyników z własnego badania ankietowego. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w zakresie następujących parametrów: schematy chemioterapii stosowane w leczeniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, przyjęto założenia przedstawione w AWA dla alektynibu.

Agencja uważa za zasadne ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę.

Większość zidentyfikowanych przez wnioskodawcę analiz dotyczyła oceny brygatynibu względem cerytynibu [NICE 2018, SMC 2019, IQWiG 2019], wyjątek stanowiła analiza przygotowana przez kanadyjską agencję CADTH, w przypadku której po stronie komparatora uwzględniono również alektynib (wyniki z analizy CADTH omówiono poniżej) [CADTH 2019]. Na stronie agencji NICE dostępny był szczegółowy raport dostarczony przez wnioskodawcę, w którym opisano model wykorzystany również w ramach niniejszej analizy. Informacje z wniosku złożonego dla NICE, opisano w analizie konwergencji.

Tabela 31. Omówienie wyników zidentyfikowanej analizy ekonomicznej.

Parametr	CADTH 2019
Wskazanie	Dorośli pacjenci z NDRP z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem lub którzy nie tolerowali leczenia kryzotylnibem.
Kraj	Kanada
Porównanie	Brygatynib vs <ul style="list-style-type: none"> • alektynib; • cerytynib; • pemetreksed (chemioterapia stosowana w monoterapii).
Perspektywa	Płatnik
Źródło danych klinicznych	Badania: ALTA, Study 1010 w przypadku brygatynibu, brak informacji odnośnie źródeł danych w przypadku alektynibu
Stany wyróżnione w modelu	Model oparty na oparty na strategii modelowania PSM (ang. <i>partitioned survival model</i>)
Źródło wartości użyteczności	b.d.
Horyzont obserwacji	Dożywotni (20 lat)
Długość cyklu	b.d.
Wyniki (ICUR/ICER)	Wyniki dostarczone przez wnioskodawcę: <ul style="list-style-type: none"> • inkrement QALY: 2,753 • inkrement kosztów: 103885 \$ • ICER: 37733\$/QALY Wyniki analityków agencji CADTH: <ul style="list-style-type: none"> • inkrement QALY: 0,730 • inkrement kosztów: 89 280 \$ • ICER: 122 344 \$/QALY

W 2018 r. a Agencji poddano ocenie komparator – alektynib (produkt leczniczy Alecensa). W analizie ekonomicznej jako komparator posłużyła chemioterapia, stąd odstąpiono od porównywania analizowanego modelu i modelu dla alektynibu.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przedłożonej AWB było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Alunbrig (brygatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem.

Perspektywa

Wnioskodawca w swojej AWB uwzględnił jedynie perspektywę NFZ, ze względu na zbliżone wyniki z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej, uzyskane w analizie ekonomicznej. W swoim modelu wnioskodawca uwzględnił również opcję, umożliwiającą wygenerowanie wyników z perspektywy wspólnej. Niewielkie różnice w zakresie wyników z obu perspektyw wnioskodawca uzasadnia brakiem współpłacenia przez pacjenta w głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, monitorowania leczenia do progresji choroby).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący przedział czasowy od listopada 2019 r. do października 2021 r.

Kluczowe założenia

Scenariusze

Przedstawiono dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący przedstawia obecną sytuację, w której brygatynib nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu a stosowany jest jedynie alektynib.

Scenariusz nowy odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją brygatynibu. [REDAKTOWANE]

W obu scenariuszach uwzględniono zmienność parametrów:

- liczba pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia kryzotynibem w latach 2019-2021;
- liczba pacjentów leczonych kryzotynibem w 2018 – kryzotynib stosowany od II linii leczenia oraz liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem od II linii w latach 2019-2021;
- odsetek pacjentów będących po progresji podczas leczenia kryzotynibem, kwalifikujących się do dalszego aktywnego leczenia.

Analiza wariantów skrajnych

AWB wnioskodawcy uwzględniła wariant najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne, tj. minimalny i maksymalny. Do zdefiniowania tych wariantów posłużyły ww. parametry zmienne.

Grupa limitowa

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem. Kryzotynib stosowany od II linii leczenia ALK+ NDRP, refundowany jest w Polsce od 11.2016 roku – refundacja w ramach programu lekowego B.6, a od 01.2019, kryzotynib refundowany jest również w I linii leczenia ALK+ NDRP w ramach tego samego programu lekowego.

W związku tym, szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku rozpoczęto od oszacowania liczby pacjentów leczonych obecnie/kwalifikujących się w kolejnych latach do leczenia kryzotynibem, a następnie oszacowaniu liczby pacjentów, u których nastąpi progresja podczas leczenia kryzotynibem.

W pierwszym kroku wyznaczono liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWA Zykadia oraz w AWA Alecensa. Ze względu na niewielki roczny przyrost nowych zachorowań na NDRP tj. 0,68% (źródło: dane KRN) oraz informacje podane przez eksperta w AWA Xalkori ROS1 w ramach niniejszej analizy przyjęto stałą populację w kolejnych latach analizowanego horyzontu, tj. taką samą liczebność pacjentów w I. jak i II. roku analizy. W analizowanym modelu został uwzględniony wpływ refundacji kryzotynibu w I linii leczenia, na zmniejszenie populacji stosującej kryzotynib od II linii leczenia (źródła: AWA Xalkori ROS1, AWA Xalkori II, sprawozdania NFZ za IV kwartał 2017 roku, dane refundacyjne DGL listopad 2016 – październik 2018).

W celu wyznaczenia liczby pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem, wykorzystano dane odnośnie prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego pacjentów leczonych kryzotynibem. W tym celu wykorzystano krzywe dotyczące OS i PFS (źródła: AWA Xalkori I, NICE 2016, Shaw 2013).

Żyjący pacjenci z progresją podczas leczenia kryzotynibem, w danym miesiącu analizowanego horyzontu czasowego (tj. listopad 2019-październik 2021) włączani są do leczenia brygatynibem (tj. w modelu liczba żyjących pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem w listopadzie 2019 roku, uwzględniona jest jako liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia brygatynibem w listopadzie 2019 roku – moment startu programu lekowego dla brygatynibu, analogiczny zabieg zastosowano w przypadku kolejnych miesięcy analizowanego horyzontu). Zgodnie z informacjami podanymi przez wnioskodawcę, od stycznia 2019 roku jest prowadzony program umożliwiający stosowanie brygatynibu przed refundacją, tzw. NPP (ang. *Named Patient Program*), dzięki czemu pacjenci z progresją choroby podczas leczenia kryzotynibem, tj. żyjący pacjenci, u których progresja nastąpiła od 2017 roku do października 2019 otrzymają brygatynib przed rozpoczęciem właściwego programu lekowego. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, grupa żyjących pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem (pacjenci, u których progresja wystąpiła w latach 01.2017-10.2019) nie została uwzględniona jako populacja kwalifikująca się do leczenia brygatynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego/populacja kwalifikująca się do leczenia chemioterapią.

Szczegółowy opis szacowania populacji znajduje się w rozdz. 2.1 AWB wnioskodawcy, oraz w zał. 4 uzupełnienia analiz w rozdz 1.1-1.2.

Udziały

W przypadku wszystkich analizowanych wariantów scenariusza nowego założono, że

Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnych (brygatynib, alektynib);
- podania leków;
- monitorowania stanu pacjenta do progresji choroby;
- leczenia oraz monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby;
- opieki terminalnej;
- koszt leków stosowanych wspomagająco;
- leczenia działań niepożądanych, które ze względu na przyjęcie porównywalnego profilu bezpieczeństwa dla brygatynibu i alektynibu wynoszą 0 PLN.

Ze względu na fakt, że wszystkie koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet szacowane były również na potrzeby analizy ekonomicznej, wnioskodawca odsyła do danych przedstawionych w Tab. 29 znajdującej się w AE wnioskodawcy. W niniejszym dokumencie opis ten znajduje się w rozdz. 5.1.2.

Długość prowadzenia leczenia

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz zapisami ChPL analizowanych interwencji, leczenie danym lekiem jest prowadzone do momentu stwierdzenia progresji choroby lub klinicznie istotnej toksyczności leku. Ponadto, w analizie uwzględniono koszty opieki terminalnej, które w modelu ekonomicznym naliczane są dla ostatnich 8 tygodni życia pacjentów. Przerwanie leczenia z wyżej wymienionych powodów oraz liczbę pacjentów leczonych terminalnie, uwzględniono poprzez zaimplementowanie w modelu BIA danych odnośnie odsetka zgonów oraz odsetka pacjentów leczonych aktywnie w danym cyklu analizy – dane uzyskane z modelu analizy ekonomicznej.

W uzupełnieniu AWB wnioskodawcy opisano, że ze względu na przeprowadzoną w ramach analizy ekonomicznej analizę minimalizacji kosztów również w celu oszacowania wpływu na budżet założono, że obie substancje charakteryzują się taką samą skutecznością oraz takim samym profilem bezpieczeństwa, tj. w zakresie % pacjentów leczonych w danym cyklu oraz w zakresie % zgonów zarówno dla brygatynibu, jak i alektynibu w modelu uwzględniono takie same wartości.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (11.2019-10.2020)	II rok (11.2020-10.2021)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	56 (39-85)	57 (40-87)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (wariant najbardziej prawdopodobny)	■	■

	I rok (11.2019-10.2020)		II rok (11.2020-10.2021)		III rok (11.2021-10.2022)	
	■	■	■	■	■	■
Wariant najbardziej prawdopodobny						
Wariant 1	■	■	■	■	■	■
Wariant 2	■	■	■	■	■	■
Wariant 3	■	■	■	■	■	■
Wariant 4	■	■	■	■	■	■
Wariant 5	■	■	■	■	■	■

	Kwalifikacja		Wskazanie		Kwalifikacja	
	+	-	+	-	+	-

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Agencja nie zwracała się o dane NFZ
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Kategoria odpłatności

Przyjęto, że

Agencja nie zgłasza uwag do założeń uwzględnionych w RSS.

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca uwzględnia analizę AWB z perspektywy NFZ, ze względu na niewielkie różnice w zakresie wyników w porównaniu z perspektywą wspólną (w załączonym modelu uwzględnia opcję generowania wyników z perspektywy wspólnej). Dane kosztowe uwzględnione w analizie są zgodne z Obwieszczeniem MZ oraz komunikatem DGL NFZ aktualnym na dzień złożenia wniosku.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych dot. populacji wnioskodawca testował w ramach analizy scenariuszy skrajnych.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń i nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu na te aspekty.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- Wykorzystanie danych z modelu ekonomicznego – dane odnośnie odsetka pacjentów aktywnie leczonych/umierających w danym cyklu analizy. Przy czym należy podkreślić, że wobec braku danych odnośnie efektywności praktycznej wnioskowanej technologii (w toku przeszukiwania baz danych w analizie klinicznej, nie zidentyfikowano żadnych badań z zakresu efektywności praktycznej zastosowania brygatynibu w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK), takie podejście jest jedynym rozwiązaniem.
- Niepewności dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem, a w konsekwencji niepewności odnośnie liczebności populacji docelowej. Od 11.2016 roku kryzotynib refundowany jest od II linii leczenia ALK+ NDRP, a od 01.2019 uzyskał również refundację w I linii. Refundacja kryzotynibu od I linii, wpłynie na zmianę liczebności populacji stosującej tę substancję w ramach II+ linii leczenia. Ze względu na niedawną refundację kryzotynibu w I linii, w trakcie tworzenia analizy nie dysponowano danymi NFZ odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem w ramach I linii, a także nie dysponowano danymi odnośnie liczby pacjentów kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem w ramach kolejnych linii w sytuacji gdy kryzotynib dostępny jest od I linii. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w celu oszacowania liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem, wykorzystano dane ekspertów klinicznych przedstawione w analizach weryfikacyjnych dla alektynibu oraz cerytynib – obie analizy pochodzą z 2018 roku, więc można uznać je za aktualne źródło danych. Ze względu na brak adekwatnych danych odnośnie % pacjentów kwalifikujących się do I lub do II+ linii leczenia kryzotynibem, w ramach niniejszej analizy wykorzystano dane odnośnie rozkładu pacjentów leczonych kryzotynibem w przypadku populacji ROS1+ NDRP. Przyjęto, że w przypadku ALK+ NDRP rozkład pacjentów będzie kształtować się na podobnym poziomie. Niepewności odnośnie liczby pacjentów leczonych/kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem w ramach I/II+ linii leczenia testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym.

[Redacted text block]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza scenariuszy skrajnych

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Alunbrig (brygatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem.

W 2018 roku Agencja oceniała lek Alecensa (alektynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem (AWA Alecensa III). Wnioskodawca w analizie podstawowej określił liczebność populacji docelowej na [REDACTED]

[REDACTED] Dzienny koszt terapii alektynibem wskazany przez wnioskodawcę we wniosku wynosił [REDACTED] analogicznie, koszt ten dla brygatynibu w ocenianym wniosku został oszacowany na [REDACTED].

Lek Alecensa (alektynib) od 1 lipca 2019 r. jest refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” u pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem. Zgodnie z aktualnym Obwieszeniem MZ, urzędowa cena zbytu produktu Alecensa wynosi 22 826,62 zł, a cena hurtowa brutto 23 967,95 zł.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują że objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig związane będzie [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Należałoby rozważyć połączenie wnioskowanego programu z obowiązującym już programem *B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)* (Obwieszczenie MZ z dnia 27.06.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) obejmującym m. in. komparator - alektynib. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów.

Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Alunbrig (brygatynib) we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.08.2019 przy zastosowaniu słowa kluczowego *brigatinib*, *alunbrig*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych (NCPE 2019, NICE 2019, SMC 2019) zwraca się głównie uwagę na dłuższe przeżycie oraz dłuższe przeżycie do pogorszenia stanu w porównaniu pośrednim z komparatorem (NICE 2019) oraz ograniczoną populacją (NICE 2019, procedowanie jako lek ultrasierocy – SMC 2019). W rekomendacji negatywnej (CADTH 2019) zwraca się głównie uwagę na brak wiarygodnych badań porównujących do technologii alternatywnych w zakresie istotnych punktów końcowych. W dwóch wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (NICE 2019, SMC 2019). Jeden z odnalezionych dokumentów nie zawiera rekomendacji (AWMSG 2018, wykluczenie z oceny ze względu trwającej oceny NICE). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla Alunbrig (brygatynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca którzy mieli progresję po leczeniu lub nie tolerują terapii inhibitorem ALK (kryzotynibem)	Rekomendacja: negatywna Uzasadnienie: Przedstawione porównanie brygatynibu do alektynibu certynibu lub jednoskładnikowej chemioterapii jest ograniczone dostępnymi dowodami z II fazy badania klinicznego. Komisja jest przekonana, że brygatynib wywołuje odpowiedź nowotworu, jednak nie była w stanie ustalić, w jaki sposób brygatynib wypada w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia, biorąc pod uwagę brak wiarygodnych danych porównawczych dotyczących ważnych przy podejmowaniu decyzji punktów końcowych, takich jak przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, czy jakość życia. Komisja także nie mogła wyciągnąć wniosków na temat efektywności kosztowej brygatynibu w porównaniu do alektynibu, certynibu i jednoskładnikowej chemioterapii z powodu niejasności dot. inkrementalnych korzyści przeżycia w modelu ekonomicznym.
NCPE 2019	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych wcześniej kryzotynibem	Rekomendacja: Pozytywna Uzasadnienie: Brak szczegółowych informacji. (Zatwierdzono refundację po negocjacjach cenowych)
NICE 2019	Leczenie ALK-dodatniego zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych wcześniej kryzotynibem	Rekomendacja: pozytywna , pod warunkiem dostarczania zgodnego z ustaleniami handlowymi Uzasadnienie: Dowody kliniczne oparte na porównaniu pośrednim sugerują że pacjenci stosujący brygatyn b w porównaniu do certynibu, żyją dłużej, oraz żyją dłużej do czasu pogorszenia stanu zdrowia. Brygatynib może także być skuteczniejszy w leczeniu przerzutów do mózgu i może być lepiej tolerowany niż istniejące leczenie. Efektywność kosztowa jest niepewna, szczególnie ze względu na to, czy korzyści wynikające z leczenia brygatyn b em utrzymują się po zakończeniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		leczenia. Najbardziej prawdopodobne oszacowania dla brygatynibu w porównaniu z cerytynibem znajdują się w okolicach górnej granicy tego, co NICE zwykle uważa za dopuszczalne w leczeniu na końcu życia (ang. <i>end-of-life treatment</i>). Jednak populacja kwalifikująca się do brygatynibu jest niewielka i zmniejszy się, ponieważ kryzotyn b nie jest już uważany za leczenie pierwszego rzutu w przypadku ALK-dodatniego NDRP. Przyszłe leczenie będzie ograniczone dla pacjentów otrzymujących kryzotyn b. Biorąc pod uwagę te dodatkowe okoliczności, brygatyn b jest zalecany w przypadku zaawansowanego NDRP z ALK-dodatnim u dorosłych, którzy otrzymywali kryzotynib.
SMC 2019	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych wcześniej kryzotynibem	Rekomendacja: pozytywna , pod warunkiem utrzymania umowy PAS (ang. <i>Patient Access Scheme</i>) poprawiającej kosztową efektywność brygatyn bu Uzasadnienie: Brygatynib był związany z obiektywnym wskaźnikiem odpowiedzi wynoszącym 56% w otwartym, jednoramiennym badaniu fazy II u pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem w pierwszej linii. (Głównym komparatorem jest cerytynib; lek oceniano w procedurze oceny leczenia na końcu życia (ang. <i>end-of-life treatment</i>) oraz leku ultra-sierociego)
AWMSG 2018	Monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych wcześniej kryzotynibem	Rekomendacja: Brak Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu aktualnie trwającej oceny NICE.
NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC - Scottish Medicine Consortium; CADTH - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics		

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja (Poziom refundacji)	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK (brak informacji)	Indywidualne zgody	tak
Belgia	nd	nd	nd
Bułgaria	nd	nd	nd
Chorwacja	nd	nd	nd
Cypr	Nd	nd	Nd
Czechy	Nd	Nd	Nd
Dania	nd	Nd	nd
Estonia	nd	nd	nd
Finlandia	nd	nd	nd
Francja	Nd	nd	Nd
Grecja	Nd	nd	nd
Hiszpania	nd	nd	nd
Holandia	TAK (brak informacji)	Zgodnie z ChPL	nie
Irlandia	nd	Nd	Nd
Islandia	Nd	nd	Nd
Liechtenstein	Nd	Nd	Nd
Litwa	Nd	Nd	Nd
Luksemburg	Nd	Nd	Nd
Łotwa	Nd	Nd	Nd
Malta	nd	nd	nd
Niemcy	TAK (brak informacji)	Zgodnie z ChPL	nie
Norwegia	Nd	Nd	Nd
Portugalia	Nd	Nd	Nd
Rumunia	Nd	Nd	Nd
Słowacja	Nd	Nd	Nd
Słowenia	nd	Nd	Nd
Szwajcaria	nd	nd	Nd
Szwecja	TAK (brak informacji)	Zgodnie z ChPL	nie
Węgry	Nd	Nd	Nd
Wielka Brytania	Nd	Nd	Nd
Włochy	nd	nd	nd

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Alunbrig jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wnioskach refundacyjnych nie zamieszczono informacji o procentowych poziomach refundacji. W 1 kraju stosowany jest instrument podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.06.2019 r., znak PLR.4600.201.2019.PB.IV, PLR.4600.200.2019.PB.IV, PLR.4600.199.2019.PB.IV (data wpływu do AOTMiT 14.06.2019 r. Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046260649637
- Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 180 mg, EAN: 07046261705349
- Alunbrig (brygatynib), 7 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046261113250

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.07.2019 r., znak OT.4331.35.2019.EL.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.08.2019 r.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

W analizach jako komparator uwzględniono alektynib. Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (rozpoczęcie finansowania ze środków publicznych alektynibu), wybór alektynibu jako jedynego komparatora można uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównanie skuteczności stosowania brygatynibu i alektynibu przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań: ALTA, Study 101, ALUR, NP28673 oraz NP28761.

Naiwne porównanie wyników i po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC)

Przeżycie całkowite

Dla większości porównań odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść brygatynibu – wyjątek stanowi porównanie z alektynibem na podstawie danych z badania NP28673, w przypadku którego różnica pomiędzy porównywanymi technologiami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Przeżycie wolne od progresji choroby

Dla wszystkich porównań, dla których dostępne były dane z zakresu ryzyka względnego, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść brygatynibu.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi

W zakresie odsetka pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź ocenianą przez badacza, odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść grupy pacjentów stosujących alektynib w odniesieniu do brygatynibu w przypadku porównania danych z badania ALTA z badaniem ALUR oraz ze wszystkimi trzema badaniami dla alektynibu (ALUR, NP28673, NP28761), zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans, jak i różnica ryzyka. W przypadku pozostałych porównań wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej, jakkolwiek w przypadku porównania częstości występowania wskaźnika obiektywnych odpowiedzi w ocenie Niezależnego Komitetu Oceniającego w badaniach ALTA i NP28761, uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść brygatynibu w zakresie ilorazu szans oszacowanego metodą MAIC.

Wskaźnik kontroli choroby

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wskaźnika kontroli choroby.

Odpowiedź całkowita

W zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź całkowitą oraz odpowiedź całkowitą w ośrodkowym układzie nerwowym, w przypadku większości porównań, odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Jedynie w przypadku oceny odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym w subpopulacji pacjentów z jakimikolwiek przerzutami na początku badania przy porównaniu badania ALTA z badaniem NP28673 uzyskano wynik na niekorzyść grupy pacjentów stosujących brygatynib w odniesieniu do alektynibu.

Analiza sieciowa

Przeżycie całkowite

W przypadku porównania, w którym po stronie brygatynibu uwzględniono dane w oparciu o wyniki dwóch badań (ALTA i Study 101) wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu (HR=0,62 [95%CI: 0,48; 0,80] – model efektów stałych; HR=0,61 [95%CI: 0,43; 0,84] – model efektów losowych).

Również w przypadku porównania, gdy dane dla brygatynibu oparto wyłącznie na badaniu ALTA, wynik wskazuje na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu (HR=0,57 [95%CI: 0,43; 0,77] – model efektów stałych; HR=0,56 [95%CI: 0,36; 0,81] – model efektów losowych).

Przeżycie wolne od progresji choroby

W przypadku porównania sieciowego, gdzie po stronie brygatynibu uwzględniono wyniki oparte na danych z połączonych badań ALTA i Study 101, wynik wskazuje na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu (HR=0,68 [0,52; 0,88] – model efektów stałych; HR=0,67 [95%CI: 0,44; 1,00] – model efektów losowych).

Również w przypadku porównania, gdy dane dla brygatynibu oparto wyłącznie na badaniu ALTA, wynik wskazuje na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu (HR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76] – model efektów stałych; HR=0,60 [95%CI: 0,44; 0,82] – model efektów losowych).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi

Wszystkie wyniki wskazują na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu (OR=1,82 [95%CI: 1,30; 2,57] – model efektów stałych; OR=1,81 [95%CI: 1,15; 2,87] – model efektów losowych).

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpieczeństwa stosowania brygatynibu i alektynibu przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań: ALTA, ALUR, NP28673 oraz NP28761.

Naiwne porównanie wyników i po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (MAIC)

Zdarzenia niepożądane

W niniejszym opracowaniu przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 20% badanych:

- w badaniu ALTA dotyczącym brygatynibu zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się podczas leczenia o dowolnym stopniu natężenia, dla późniejszej daty odcięcia (tzn.: 29.09.2017 r.), były: nudności

(50%), biegunka (46%), kaszel (41%), ból głowy (39%), podwyższona fosfokinaza kreatynowa we krwi (36%), wymioty (35%), zmęczenie (35%), nadciśnienie (28%), duszność (27%), zmniejszony apetyt (25%), skurcze mięśni (24%), ból pleców (24%), zaparcie (23%), wysypka (21%) oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (20%);

- przypadku badań dla alektynibu:
 - ✓ w badaniu ALUR nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które występowałyby u co najmniej 20% badanych,
 - ✓ w badaniu NP28673 były to: zaparcia (33%) oraz zmęczenie (26%),
 - ✓ w badaniu NP28761 były to: zaparcie (36%), zmęczenie (33%), podwyższona fosfokinaza kreatynowa we krwi (23%), nudności (22%), biegunka (21%), ból głowy (21%) oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (21%),
 - ✓ w analizie zbiorczej z tych trzech badań były to: zaparcie (30%) oraz zmęczenie (23%).

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia

W niniejszym opracowaniu przedstawiono zdarzenia niepożądane o nasileniu 3. stopnia lub większym, które wystąpiły u co najmniej 5% badanych:

- w badaniu ALTA dotyczącym brygatynibu zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu 3. stopnia lub większym pojawiającymi się podczas leczenia, dla wcześniejszej daty odcięcia (tzn.: 31.05.2016 r.), były: podwyższony poziom fosfatazy kreatynowej we krwi (9%) oraz nadciśnienie (6%). Dla późniejszej daty odcięcia (tzn.: 29.09.2017 r.) nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. stopnia lub większym, które wystąpiłyby u co najmniej 5% pacjentów,
- w przypadku badań dla alektynibu: w analizie zbiorczej dla trzech badań dotyczących alektynibu, zdarzeniem niepożądanym, które wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów był podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (5%).

Analiza sieciowa

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W porównaniu brygatynibu z alektynibem wykazano, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych jest istotnie statystycznie większe w grupie brygatynibu przy przyjęciu modelu efektów stałych (OR=2,00 [95%CI: 1,06; 5,33]) oraz nieistotnie statystycznie większe przy przyjęciu modelu efektów losowych.

Doświadczenie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4.

W porównaniu brygatynibu z alektynibem wykazano, że prawdopodobieństwo doświadczenia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. jest istotnie statystycznie większe w grupie brygatynibu przy przyjęciu modelu efektów stałych (OR=3,64 [95%CI: 2,51; 5,52]) oraz nieistotnie statystycznie większe przy przyjęciu modelu efektów losowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. [redacted]

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Alunbrig, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted]:

- dla opakowania 180 mg x 28 tabletek - [redacted]
- dla opakowania 90 mg x 28 tabletek - [redacted]
- dla opakowania 90 mg x 7 tabletek - [redacted]

W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku Alunbrig nad komparatorem alektynibem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Należałoby rozważyć połączenie wnioskowanego programu z obowiązującym już programem *B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)* (Obwieszczenie MZ z dnia 27.06.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych) obejmującym m. in. komparator - alektynib. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne i jedną rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dłuższe przeżycie oraz dłuższe przeżycie do pogorszenia stanu w porównaniu pośrednim z komparatorem oraz ograniczoną populację. W rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na brak wiarygodnych badań porównujących do technologii alternatywnych w zakresie istotnych punktów końcowych. W dwóch wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Jeden z odnalezionych dokumentów nie zawiera.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 39. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
1. Analiza kliniczna nie zawiera współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku odnoszących się do populacji polskiej (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	-
2. Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych (z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania) (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie problemu decyzyjnego wymieniono i opisano jedynie niektóre z możliwych do zastosowania w ocenianej populacji substancji czynnych z katalogu chemioterapii zawartego w Obwieszczeniu MZ z dnia 27.12.2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2018 poz. 123).	TAK	-
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Definicja populacji docelowej w przeglądzie wskazuje na pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego do leczenia brygatynibem kwalifikować się będą pacjenci z gruczolakorakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka.	TAK	-
4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla charakterystyki technologii z charakterystyką technologii wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Definicja interwencji w przeglądzie wskazuje na: „brygatynib stosowany po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia kryzotylin bem (...)\", natomiast zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, do leczenia brygatynibem kwalifikowani będą pacjenci m.in. z progresją po zastosowaniu kryzotylinu – zapisy programu lekowego nie obejmują natomiast pacjentów z nietolerancją na kryzotylin.	TAK	-
5. Analiza kliniczna nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Analitycy Agencji zidentyfikowali 9 abstraktów konferencyjnych zawierających wyniki uzupełniające do badań ALTA oraz Study 101.	TAK	-
6. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, tj. nie zawiera wartości na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego zrefundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER (por. art. 35 ust. 7 pkt 3 lit f oraz art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji) (§ 5. ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).	TAK	-
7. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3, tj. nie zawiera opisu założeń, na podstawie których oszacowano CER dla technologii wnioskowanej, CER dla każdego zrefundowanych komparatorów oraz cenę, przy której koszt technologii wnioskowanej jest równy kosztowi refundowanego komparatora o najniższym współczynniku CER (por. art. 35 ust. 7 pkt 3 lit f oraz art. 13 ust. 3 i 4 ustawy o refundacji) (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).	TAK	-
8. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, tzn. w analizie klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wartości CER dla wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).	TAK	-
9. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych, tzn. w analizie klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie,	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania wartości CER dla refundowanych komparatorów (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia).		
10. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2., tj. w analizie klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie nie przedstawiono „ceny progowej”, stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).	TAK	-
11. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy. Wnioskodawca wskazał niespełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej, natomiast wymagane jest wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).	TAK	-
12. Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach takich jak: dane osobowe autorów opinii eksperckich. W analizie problemu decyzyjnego, analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet nie podano danych osobowych ekspertów, na których opinie się powołano (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Analicy nie zidentyfikowali niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ahn 2017** Ahn MJ et al., Brigatin b (BRG) in crizotin b (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Updates from ALTA, a pivotal randomized phase 2 trial, DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e20503, Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl
- Ahn 2017a** Ahn M et al., Brigatinib in Crizotin b-Refractory ALK+ NSCLC: Updated Efficacy and Safety Results From ALTA, a Randomized Phase 2 Trial, Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 11S2, S1755-6
- ALTA (Kim 2017, Huber 2018)** Kim DW et al., Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial, J Clin Oncol. 2017 Aug 1;35(22):2490-2498. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5904.
Huber RM et al., Brigatinib (BRG) in crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy updates and exploratory analysis of CNS ORR and overall ORR by baseline (BL) brain lesion status. Journal of Clinical Oncology 2018 36:15_suppl, 9061-9061.
- ALUR (Novello 2018)** Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, Dziadziuszko R, Griesinger F, Kotb A, Zeaiter A, Cardona A, Balas B, Johannsdottir HK, 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. Ann Oncol. 2018 Apr 14. doi: 10.1093/annonc/mdy121. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02604342> (data dostępu: 22.08.2019 r.)
- Bazhenova 2016** Bazhenova L et al., Brigatinib (BRG) in patients (Pts) with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) in a phase 1/2 trial, Annals of Oncology 27 (Supplement 6): vi416-vi454, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw383.8
- Bazhenova 2017a** Bazhenova LA et al., Brigatin b (BRG) in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive nonsmall cell lung cancer (NSCLC): Long-term efficacy and safety results from a phase 1/2 trial, Annals of Oncology, Volume 28 | Supplement 5 | September 2017, S:479-80, doi:10.1093/annonc/mdx380 |
- Camidge 2017** Camidge DR et al., P1.01-001: Depth of Target Lesion Response to Brigatinib and Its Association With Outcomes in Patients With ALK+ NSCLC in the ALTA Trial, Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 11S2: S1892-S2068
- Camidge 2017a** Camidge DR et al., Hypertension With Brigatinib: Experience in ALTA, a Randomized Phase 2 Trial in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC, Journal of Thoracic Oncology, November 2017 Volume 12, Issue 11, Supplement 2, Page S1893DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.658>
- Fan 2018** Fan J et al., The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis, Wiley Cancer Medicine, DOI: 10.1002/cam4.1768
- Hochmair 2018** Hochmair M et al., Updated efficacy and safety results from ALTA, a randomized phase 2 trial of brigatin b in crizotinib-refractory ALK+ NSCLC, Oncology Research and Treatment, Band 41, Supplement 4, September 2018, S:271
- Langer 2017** Langer C et al., Overall Survival (OS) After Disease Progression (PD) on Brigatin b in Patients With Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC in ALTA, Journal of Thoracic Oncology Vol. 12 No. 11S2, S:1893-4
- NP28673 (Ou 2016)** Ou SH et al., Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. J Clin Oncol. 2016 Mar 1;34(7):661-8. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9443. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01801111> (data dostępu: 22.08.2019 r.)
- NP28761 (Ou 2018, Shaw 2016)** Ou SI et al., Patient-reported outcomes in a phase II, North American study of alectin b in patients with ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small cell lung cancer. ESMO Open. 2018 Jul 12;3(5):e000364. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000364.
Shaw AT, 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 Feb;17(2):234-242. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01871805> (data dostępu: 22.08.2019 r.)
- Ou 2017** Ou SHI et al., Brigatinib (BRG) in patients (pts) with crizotinib (CRZ)-refractory ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases in the pivotal randomized phase 2 ALTA trial, DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e20502, Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl
- Study 101 (Bazhenova 2017, Gettinger 2016)** Bazhenova L et al., Brigatinib (BRG) in patients (pts) with ALK+ non-small 64el lung cancer (NSCLC): Updates from a phase ½ trial. Journal of Clinical Oncology 2017 35:15_suppl, e20682-e20682.
Gettinger SN et al., Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase ½ trial. Lancet Oncol. 2016 Dec;17(12):1683-1696. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30392-8.
- Yang 2017** Yang JC et al., Pooled Systemic Efficacy and Safety Data from the Pivotal Phase II Studies (NP28673 and NP28761) of Alectin b in ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017 Oct;12(10):1552-1560. doi: 10.1016/j.jtho.2017.06.070.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- PTOK 2019** Jassem J et al., Wytuczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, ViaMedica, ostatnia aktualizacja: 17.05.2019

ESMO 2018	Planchard D et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018, doi:10.1093/annonc/mdy275
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung Cancer. Version 6.2019, August 12, 2019.
AWMSG 2018	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3200 (data dostępu: 21.08.2019)
CADTH 2019	https://cadth.ca/brigatinib-alunbrig-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-details (data dostępu: 21.08.2019)
NCPE 2019	http://www.ncpe.ie/drugs/brigatinib-alunbrig/ (data dostępu: 21.08.2019)
NICE 2019	www.nice.org.uk/guidance/ta571 (data dostępu: 21.08.2019)
SMC 2019	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brigatinib-alunbrig-full-submission-smc2147/ (data dostępu: 21.08.2019)

Pozostałe publikacje

ChPL Alunbrig	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alunbrig (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig data dostępu: 19.08.2019 r.)
AWA Alecensa	Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34)” Nr: OT.4331.28.2018
AWA Zykadia	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (certytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34)” (I linia leczenia) Nr. OT.4331.19.2018
AWA Xalkori I	Wniosek o objęcie refundacją leku Xa kori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34) C34)”, Nr: OT.4351.19.2017
AWA Xalkori II	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego leku Xa kori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK dodatkiego (ICD10 C34)”, Nr: AOTM-OT-4351-13/2013
AWA Xalkori ROS1	Wniosek o objęcie refundacją leku Xa kori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD10 C34)”, Nr. OT.4331.6.2017
Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> . 2013;8(8):997-1003.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008;6:84.
NICE 2016	OS Crizotinib for previously treated anaplastic lymphoma kinase positive advanced non small cell lung cancer. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance/ta422/history
NICE 2018	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10268/documents [dostęp: 26.11.2018]
Ou 2016	Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, Lena H, Moro-Sibilot D, Bearz A, Ramirez SV, Mekhail T, Spira A, Bordogna W, Balas B, Morcos PN, Monnet A, Zeaiter A, Kim DW. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. <i>J Clin Oncol</i> . 2016
Shaw 2013	Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et. al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK positive lung cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2013 Jun 20;368(25):2385-94.
Shaw 2016	Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West J, Camidge DR, Socinski MA, Chiappori A, Mekhail T, Chao BH, Borghaei H, Gold KA, Zeaiter A, Bordogna W, Balas B, Puig O, Henschel V, Ou SI; study investigators. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2016 Feb;17(2):234-242.
Sprawozdania NFZ	II kwartał 2018 – Uchwała Nr 16/2018/III R ady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 czerwca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2018 r. IV kwartał 2016 - Uchwała nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. IV kwartał 2017 - Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
AWA nr OT.4331.29.2018 / AWA Alecensa III	Analiza weryfikacyjna: 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, Nr: OT.4331.29.2018 z dnia 27 września 2018 r.

Strony internetowe

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03596866> (data dostępu: 22.08.2019 r.)

15. Załączniki

Załącznik 1. Projekt programu lekowego

LECZENIE NIEDROBNKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA BRYGATYNIBEM (ICD-10 C 34)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria włączenia</p> <p>1.1 rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnkomórkowego raka płuca z przewagą tkania gruczolakoraka;</p> <p>1.2 obecność rearanzacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. <i>fluorescence in situ hybridisation</i> – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. <i>new-generation sequencing</i> – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>1.3 progresja po zastosowaniu kryzotyningu we wcześniejszych liniach leczenia u chorych na niedrobnkomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia, w tym również progresja w postaci nowej pojedynczej zmiany w OUN;</p> <p>1.4 obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5 ustąpienie lub zmniejszenie do 2. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów);</p> <p>1.6 wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>1.7 sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub</p>	<p>Dawkowanie brygatynibu w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnkomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;</p> <p>2) potwierdzenie obecności rearanzacji w genie ALK</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>11) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>12) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>2. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>7) EKG.</p>
<p>ECOG;</p> <p>1.8 wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>1.9 nieobecność przeciwwskazań do stosowania brygatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wylączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <p>(1) z zasadami terapii określonymi w punktach 2.1, 2.2, 2.3. oraz</p> <p>(2) z kryteriami wylączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.</p> <p>2.1. Stosowanie brygatynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>(1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>(2) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni).</p> <p>2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST</p>		<p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych. Wyjątek – badania czynnościowe tarczycy wykonywane co 8 tygodni.</p> <p>3. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia</p> <p>1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące.</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych – SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).</p> <p>4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji</p>

<p>1.1.:</p> <p>(a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</p> <p>(b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>3.1. wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.</p> <p>3.2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 5.0. (ang. common terminology criteria for adverse events – version 5.0.);</p> <p>3.4. wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 5.0. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 5.0.);</p>		<p>Świadczeniobiorcy 8. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>
<p>3.5. wystąpienie nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>3.6. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>3.7. przerwanie stosowania brygatynibu dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>3.8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>3.9. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p>		