



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 77/2019 z dnia 2 września 2019 roku  
w sprawie oceny leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu  
lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca  
(ICD-10 C34)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- 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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.  
Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*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)”.*

#### Dowody naukowe



Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Odsetek 5-letnich przeżyć, po doszczętej resekcji miąższu 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.

Onkogen ALK jest jednym z białek aktywujących szlaki sygnalizacji komórkowej w komórkach zmienionych nowotworowo. Rearanżację ALK stwierdza się w 2–5% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca, a w typie gruczolowym z częstością 4–6%, niezależnie od rasy. Obecność rearanżacji ALK jest związana z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie — inhibitorami ALK. Brygatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanżacji c-ros onkogenu 1 i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1. Brygatynib hamuje autofosforylację ALK i fosforylację za pośrednictwem ALK dalszego białka sygnałowego STAT3.

Dostępne dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo brygatynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z dwóch badań klinicznych ALTA (Huber 2018, Kim 2017) i badania 101 (Bazhenova 2017, Gettinger 2016). Przeprowadzone porównanie (analiza MAIC, analiza sieciowa) z aktualnie finansowanym w Polsce komparatorem (alektynibem) wykazało, że brygatynib ma przewagę nad komparatorem pod względem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika obiektywnych odpowiedzi. Nie wykazano różnic, między innymi pod względem wskaźnika kontroli choroby, odpowiedzi całkowitej oraz częściowej. Podsumowując, dostępne dane wskazują, że brygatynib jest co najmniej tak samo skuteczny, jak obecnie finansowany komparator. Należy mieć jednak na uwadze, że brak jest porównań bezpośrednich, a ze względu na brak badań dotyczących zastosowania brygatynibu z grupą kontrolną, niemożliwe było również przeprowadzenie typowego porównania pośredniego. W związku z tym uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością.

Wyniki analizy danych pochodzących z badań klinicznych wskazują na zadowalający profil bezpieczeństwa brygatynibu. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 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%). Należy podkreślić, że brygatynib jest lekiem o stosunkowo krótkiej obecności na rynku, dlatego populacja, w której stosowno lek jest jeszcze niewielka.

Według rekomendacji klinicznych, brygatynib może być rozważany jako opcja terapeutyczna u pacjentów z rearanżacją genu ALK. Wytyczne NCCN z 2019

rekomendują podawanie brygatynibu w drugiej i kolejnych liniach leczenia, po niepowodzeniu terapii kryzotynibem (analogicznie jak w przypadku proponowanego programu lekowego). Rekomendacje ESMO 2018 sugerują stosowanie brygatynibu u pacjentów po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem oraz alektynibem lub certynibem, czyli w trzeciej linii leczenia. Polskie wytyczne, PTOK 2019 nie formułują bezpośrednich zaleceń dotyczących stosowania brygatynibu.

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2019, SMC 2019 i NCPE 2019) oraz jedną rekomendację negatywną (CADTH 2019). W rekomendacjach pozytywnych wskazuje się na potencjalny dobry efekt kliniczny, uzależniając jednocześnie finansowanie leku od redukcji kosztów. W rekomendacji negatywnej wskazuje się na ograniczone dane dotyczące porównań z komparatorami (w tym z alektynibem).

Eksperti kliniczni popierają finansowanie wnioskowanej technologii.

#### Problem ekonomiczny

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów.

#### Główne argumenty decyzji

Alunbrig jest lekiem zarejestrowanym do leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i rearanżacją genu ALK w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem.

Wyniki badania klinicznego II fazy (ALTA) i badania 101 (badanie I/II fazy) wykazały, że brygatynib jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem, przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.35.2019 „Wniosek o refundację leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)«”. 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 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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