



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Alecensa,
(alektynib)
we wskazaniu:
mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8)**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.16.2020

Data ukończenia: 26 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Registration GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Registration GmbH) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Registration GmbH).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
IMF	zapalne guzy miofibroblastyczne (ang. inflammatory myofibroblastic tumours)
IMS	zapalny mięsak miofibroblastyczny (ang. inflammatory myofibroblastic sarcoma)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MTM	mięsak tkanej miękkich
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
2.1. Przegląd Agencji	10
2.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	10
2.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
2.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
2.2.3 Dodatkowe informacje	11
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	13
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	14
6. Konkurencyjność cenowa	18
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	19
8. Piśmiennictwo	20
9. Załączniki.....	21
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	21

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.02.2020 r., znak PLD.4530.234.2020.1.AB (data wpłynięcia do Agencji 06.02.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Alecensa (alektynib), kapsułki twarde 150 mg we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W ramach dodatkowych informacji podano, że u chorego występuje rearanżacja w genie ALK. Dotychczasowy przebieg leczenia: stan po laparotomii, odcinkowej resekcji jelita cienkiego z guzem. Po dwóch miesiącach w okolicy operowanej masa patologiczna 64x36x46 mm oraz liczne wszczepy otrzewnowe. Stan po terapii opartej na doksorubicynie (ADIC) – progresja choroby.

Dotychczas wnioskowana technologia oceniania była przez Agencję trzykrotnie w leczeniu raka płuca:

- w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) – zlecenie nr 148/2018 w BIP;
- ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) - I linia leczenia – zlecenie nr 149/2018 w BIP;
- w ramach RDTL we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK (ICD-10: C34.8) – zlecenie nr 58/2019 w BIP Agencji.

Aktualnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. produkt leczniczy Alecensa jest finansowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ICD-10 C34”.

Problem zdrowotny

Mięsaki to inaczej nowotwory tkanki łącznej i tkanek miękkich (skrót MTM). Słowo „mięsak” jest ogólnym określeniem nowotworów złośliwych wywodzących się z tkanki innej niż nabłonkowa. Wynika z tego bardzo duża różnorodność tej grupy. Mięsaki mogą rozwinąć się z tkanek różnego typu, np. tkanki kostnej, z tkanek miękkich, np. tłuszczowej, mięśniowej, nerwowej, czy też z utkania naczyń krwionośnych i limfatycznych.

Mięsaki stanowią niejednorodną grupę składającą się z ponad 50 różnych podtypów związanych z wyjściowym pochodzeniem tkankowym. Najczęściej rozpoznawanym typem jest mięsak pleomorficzny, czyli wielopostaciowy, a następnie tłuszczakomięsaki (*liposarcoma*).

Anatomiczne umiejscowienie MTM stanowią: kończyny (ok. 50%), jama otrzewnowa (ok. 20%), okolica zaotrzewnowa (ok. 15%), region głowy i szyi (ok. 10%) i inne lokalizacje (ok. 5%).

Klasyfikacja ICD-10: C49 - Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich.

C49.8 - Zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, których punkt wyjścia nie może być sklasyfikowany w kategoriach C47-C49.6

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (4–5 zachorowania na 100 000; około 1000 przypadków rocznie). Mięsaki tkanek miękkich mogą wystąpić w każdym przedziale wiekowym, częściej u osób w starszym wieku, ze szczytem zapadalności około 50. roku życia. Stanowią 10% nowotworów złośliwych u dzieci i tylko 1% u dorosłych.

Do podstawowych czynników wpływających na rokowanie w przypadku mięsaków należą: stopień zróżnicowania histologicznego (tak zwana cecha G), największy wymiar guza, głębokość jego położenia, a także skuteczność (czy operacja była doszczętna, tzn. czy guz wycięto w całości, bez pozostawienia resztek). Przeżycia 5-letnie wynoszą 35–75%.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Uzasadnienie	Wskazane powyżej skutki związane są z zastosowaniem choroby nowotworowej i jej progresją.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dwie prace Yuan 2017 i Parker 2019 opisujące przypadek 18-letniej pacjentki w dniu diagnozy, leczonej m.in. alektynibem, z powodu zapalnego mięsaka miofibroblastycznego (ang. inflammatory myofibroblastic sarcoma, IMS). W niniejszym opracowaniu postanowiono przedstawić przebieg leczenia pacjentki na podstawie pracy Parker 2019.

Przypadek 18-letniej kobiety rasy białej, zdiagnozowanej w styczniu 2014 r., z wieloma zmianami w mózgu, z których największa miała 5 cm w przednim lewym płacie czołowym. Pacjentka miała też zmianę o wielkości 6 cm w prawym płacie środkowym. Stwierdzono rearanżację genu ALK-1 potwierdzoną przez fluorescencyjną hybrydyzację in situ.

Miesiąc później pacjentka miała przeprowadzoną drugą kraniotomię w celu usunięcia prawego guza ciemieniowego, a następnie radiochirurgię nożem gamma.

Rozpoczęto leczenie inhibitorem ALK, kryzotynib podawano w dawce 250 mg dwa razy dziennie. Zmiany w płucach zmniejszyły się o 50%, a choroba OUN wydawała się stabilna dwa miesiące po rozpoczęciu stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej. Pacjentka miała przeprowadzoną torakotomię i prawą środkową lobektomię w celu usunięcia potencjalnego guza pierwotnego. Patologia komórek w płucach była zgodna z przerzutami do mózgu.

Po trzech miesiącach przyjmowania kryzotynibu nastąpiła progresja choroby, co prawdopodobnie było spowodowane tworzeniem się białek fuzyjnych ALK, co spowodowało aktywację i rozregulowanie ekspresji genów i sygnalizacji, przyczyniając się w ten sposób do zwiększenia proliferacji i przeżycia komórek nowotworowych.

Podawanie kryzotynibu zostało przerwane, a pacjentka rozpoczęła leczenie inhibitorem ALK drugiej generacji certynibem w dawce 750 mg na dobę. Konieczne było zmniejszenie certynibu do dawki do 450 mg z powodu zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Po ośmiu miesiącach przyjmowania certynibu po raz kolejny zaobserwowano postęp choroby.

Pacjentka po raz drugi przeszła radiochirurgię za pomocą noża gamma i rozpoczęto podawanie alektynibu w dawce 600 mg. W styczniu 2016 r., po ośmiu miesiącach przyjmowania alektynibu. Nastąpiła progresja choroby, obejmując zajęcie opony miękkiej i pająkowej.

Rozpoczęto stosowanie lorlatynibu, inhibitora ALK trzeciej generacji, w ramach wczesnego podania leku (ang. compassionate use), co spowodowało znaczną poprawę. W ciągu trzech miesięcy po rozpoczęciu stosowania nowego inhibitora kinazy tyrozynowej brak było zmian obejmujących zajęcie opony miękkiej i pająkowej, a zmiany w mózgu były stabilne.

W grudniu 2016 r. ponownie nastąpiła progresja choroby. W styczniu 2017 r. pacjentce ponownie podano zastosowane wcześniej inhibitory ALK w celu próby poprawy szybkiego pogorszenia stanu, lecz leki te wydawały się mieć niewielki lub żaden efekt. Pacjentka przeszła także radioterapię w celu opanowania choroby OUN, ale doznała komplikacji prowadzących do wodogłowia, z którego powodu pacjentka ostatecznie zmarła.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Alecensa. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił jako: „Relacja korzyści do ryzyka jest akceptowalna” (dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Na podstawie odnalezionych wytycznych można wskazać, iż w leczeniu nieresekcyjnego mięsaka, po niepowodzeniu I linii chemioterapii, z rearanżacją genu ALK, zalecany jest kryzotynib (PTOK 2017, NCCN 2020, ESMO-EURACAN 2018) oraz cerytynib (NCCN 2020). Zalecenie to dotyczy choroby zapalnych guzów miofibroblastycznych. W wyszukanych rekomendacjach nie odniesiono się do terapii alektynibem.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, wskazał, iż technologiami medycznymi, które są obecnie stosowane w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej to: leczenie objawowe paliatywne (dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziono wytyczne kliniczne stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie mógłby być kryzotynib.

Kryzotynib jest wskazywany, we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK 2017, NCCN 2020, ESMO-EURACAN) jako lek stosowany w leczeniu zapalnych guzów miofibroblastycznych (inflammatory myofibroblastic tumours, IMF) z obecnością rearanżacji genu ALK. IMF jest jedyną jednostką chorobową wskazaną w wytycznych dot. leczenia mięsaków tkanek miękkich, dla której poruszono kwestię rearanżacji w genie ALK.

Podobnie jak alektynib, kryzotynib nie jest zarejestrowany w leczeniu mięsaków nieresekcyjnych. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących alektynib i kryzotynib w leczeniu mięsaka nieresekcyjnego.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania kryzotynibu na podstawie pracy Butrynski 2010, wskazywanej jako źródło efektywności kryzotynibu w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej (NCCN 2020 i ESMO-EURACAN 2018).

Konkurencyjność cenowa

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 84-dniowej terapii alektynibem [PLN]	Koszt 84-dniowej terapii kryzotynibem [PLN]
Zlecenia MZ ^A	██████████	██████████	-
Obwieszczenie MZ ^B	23 967,95	71 903,85	71 903,89

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że roczna liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 3-5 chorych (dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej).

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 pacjentów przez 84 dni wyniesie: ██████████. ██████████

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.02.2020 r., znak PLD.4530.234.2020.1.AB (data wpłynięcia do Agencji 06.02.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- **Alecensa** (alektynib), kapsułki twarde 150 mg we wskazaniu: **mięsak nieresekcyjny** (ICD-10: C49.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W ramach dodatkowych informacji podano, że u chorego występuje rearanżacja w genie ALK. Dotychczasowy przebieg leczenia: stan po laparotomii, odcinkowej resekcji jelita cienkiego z guzem. Po dwóch miesiącach w okolicy operowanej masa patologiczna 64x36x46 mm oraz liczne wszczepy otrzewnowe. Stan po terapii opartej na doksorubicynie (ADIC) – progresja choroby.

Dotychczas wnioskowana technologia oceniania była przez Agencję trzykrotnie w leczeniu raka płuca:

- w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) – zlecenie nr 148/2018 w BIP;
- ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) - I linia leczenia – zlecenie nr 149/2018 w BIP;
- w ramach RDTL we wskazaniu: gruczolakorak płuca ALK (ICD-10: C34.8) – zlecenie nr 58/2019 w BIP Agencji.

Aktualnie zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. produkt leczniczy Alecensa jest finansowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ICD-10 C34”.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Mięsaki to inaczej nowotwory tkanki łącznej i tkanek miękkich (skrót MTM). Słowo „mięsak” jest ogólnym określeniem nowotworów złośliwych wywodzących się z tkanki innej niż nabłonkowa. Wynika z tego bardzo duża różnorodność tej grupy. Mięsaki mogą rozwinąć się z tkanek różnego typu, np. tkanki kostnej, z tkanek miękkich, np. tłuszczowej, mięśniowej, nerwowej, czy też z utkania naczyń krwionośnych i limfatycznych.

Mięsaki stanowią niejedolitą grupę składająca się z ponad 50 różnych podtypów związanych z wyjściowym pochodzeniem tkankowym. Najczęściej rozpoznawanym typem jest mięsak pleomorficzny, czyli wielopostaciowy, a następnie tłuszczakomięsaki (*liposarcoma*). Do mięsaków zalicza się również między innymi:

- mięsaki gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*) z komórek mięśni gładkich,
- maziówczaki złośliwe (*sarcoma synoviale*) z komórek tworzących błony maziowe w stawach,
- mięsaki naczyń krwionośnych z pericytów (*hemangiopericytoma malignum*), czyli z komórek występujących w naczyniach krwionośnych, pełniących funkcję między innymi ich wzmacniania,
- mięsaki naczyń krwionośnych (*angiosarcoma*),
- włókniakomięsaki (*fibrosarcoma*),
- guzy podścieliska przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumor*).

[Źródło: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-tkanki-lacznej-tkanek-miekkich/> (dostęp:20.02.2020)]

Anatomiczne umiejscowienie MTM stanowią: kończyny (ok. 50%), jama otrzewnowa (ok. 20%), okolica zaotrzewnowa (ok. 15%), region głowy i szyi (ok. 10%) i inne lokalizacje (ok. 5%).

[Źródło: PTOK 2019]

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób - ICD

Klasyfikacja ICD-10: C49 - Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i innych tkanek miękkich.

C49.8 - Zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i tkanki miękkiej, których punkt wyjścia nie może być sklasyfikowany w kategoriach C47-C49.6

[Źródło: http://onkologia-online.pl/icd10/index/1141.nowotwory_zlosliwe_tkanki_lacznej_i_innych_tkanek_miekkich, dostęp: (24.02.2020)]

Epidemiologia

W Polsce MTM stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (4–5 zachorowania na 100 000; około 1000 przypadków rocznie). Mięśaki tkanek miękkich mogą wystąpić w każdym przedziale wiekowym, częściej u osób w starszym wieku, ze szczytem zapadalności około 50. roku życia. Stanowią 10% nowotworów złośliwych u dzieci i tylko 1% u dorosłych.

[Źródło: PTOK 2019]

Rokowanie

Do podstawowych czynników wpływających na rokowanie w przypadku mięsaków należą: stopień zróżnicowania histologicznego (tak zwana cecha G), największy wymiar guza, głębokość jego położenia, a także skuteczność (czy operacja była doszczętna, tzn. czy guz wycięto w całości, bez pozostawienia resztek). Przeżycia 5-letnie wynoszą 35–75%.

[Źródło: PTOK 2019]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Uzasadnienie	Wskazane powyżej skutki związane są z zastosowaniem choroby nowotworowej i jej progresją.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Alecensa]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Alecensa (alektynib), kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps.
Wnioskowane wskazanie	Mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8*)
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem.
Wnioskowane dawkowanie	600 mg 2 razy dziennie
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	84 dni

* Zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej (ang. Malignant neoplasm of overlapping sites of connective and soft tissue).

Wnioskowane wskazanie, tj. mięsak nieresekcyjny, nie mieści się we wskazaniu rejestracyjnym leku Alecensa (pozarejestracyjne stosowanie leku / off-label).

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

2.1. Przegląd Agencji

2.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących alektynibu we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8) wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.02.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z mięsakiem nieresekcyjnym, obecna rearanżacja w genie ALK	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	Alektynib	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator (C)	Dowolny	-
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności wyszukiwano opracowań wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy), w przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych do analizy włączane były dowody naukowe pochodzące z niższego poziomu wiarygodności	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	Publikacje w pełnym tekście, Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

2.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dwie prace Yuan 2017 i Parker 2019 opisujące przypadek 18-letniej pacjentki w dniu diagnozy, leczonej m.in. alektynibem, z powodu zapalnego mięsaka miofibroblastycznego (ang. inflammatory myofibroblastic sarcoma, IMS). W niniejszym opracowaniu postanowiono przedstawić przebieg leczenia pacjentki na podstawie pracy Parker 2019.

2.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 4 Skrótowa charakterystyka oraz wyniki badań włączonych do przeglądu systematycznego

Opis przypadku	
<p>Parker 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Zadeklarowano brak źródeł finansowania oraz brak konfliktów interesów.</p>	<p>Przypadek 18-letniej kobiety rasy białej, zdiagnozowanej w styczniu 2014 r., z wieloma zmianami w mózgu, z których największa miała 5 cm w przednim lewym płacie czołowym. Pacjentka miała też zmianę o wielkości 6 cm w prawym płacie środkowym. Stwierdzono rearanżację genu ALK-1 potwierdzoną przez fluorescencyjną hybrydyzację in situ.</p> <p>Miesiąc później pacjentka miała przeprowadzoną drugą kraniotomię w celu usunięcia prawego guza ciemieniowego, a następnie radiochirurgię nożem gamma.</p> <p>Rozpoczęto leczenie inhibitorem ALK, kryzotynib podawano w dawce 250 mg dwa razy dziennie. Zmiany w płucach zmniejszyły się o 50%, a choroba OUN wydawała się stabilna dwa miesiące po rozpoczęciu stosowania inhibitora kinazy tyrozynowej. Pacjentka miała przeprowadzoną torakotomię i prawą środkową lobektomię w celu usunięcia potencjalnego guza pierwotnego. Patologia komórek w płucach była zgodna z przerzutami do mózgu.</p> <p>Po trzech miesiącach przyjmowania kryzotynibu nastąpiła progresja choroby, co prawdopodobnie było spowodowane tworzeniem się białek fuzyjnych ALK, co spowodowało aktywację i rozregulowanie ekspresji genów i sygnalizacji, przyczyniając się w ten sposób do zwiększenia proliferacji i przeżycia komórek nowotworowych.</p> <p>Podawanie kryzotynibu zostało przerwane, a pacjentka rozpoczęła leczenie inhibitorem ALK drugiej generacji certynibem w dawce 750 mg na dobę. Konieczne było zmniejszenie certynibu do dawki do 450 mg z powodu</p>

	<p>zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych. Po ośmiu miesiącach przyjmowania cerytynibu po raz kolejny zaobserwowano postęp choroby.</p> <p>Pacjentka po raz drugi przeszła radiochirurgię za pomocą noża gamma i rozpoczęło podawanie alektynibu w dawce 600 mg. W styczniu 2016 r., po ośmiu miesiącach przyjmowania alektynibu nastąpiła progresja choroby, obejmując zajęcie opony miękkiej i pajęczej.</p> <p>Rozpoczęto stosowanie lorlatynibu, inhibitora ALK trzeciej generacji, w ramach wczesnego podania leku (ang. compassionate use), co spowodowało znaczną poprawę. W ciągu trzech miesięcy po rozpoczęciu stosowania nowego inhibitora kinazy tyrozynowej brak było zmian obejmujących zajęcie opony miękkiej i pajęczej, a zmiany w mózgu były stabilne.</p> <p>W grudniu 2016 r. ponownie nastąpiła progresja choroby. W styczniu 2017 r. pacjentce ponownie podano zastosowane wcześniej inhibitory ALK w celu próby poprawy szybkiego pogorszenia stanu, lecz leki te wydawały się mieć niewielki lub żaden efekt. Pacjentka przeszła także radioterapię w celu opanowania choroby OUN, ale doznała komplikacji prowadzących do wodogłowia, z którego powodu pacjentka ostatecznie zmarła.</p>
--	---

2.2.3 Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Dr n. med. Beata Jagielska ankietowana przez Agencję przekazała następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: „Chorzy a ALK dodatni mają szanse na uzyskanie odpowiedzi na zastosowane leczenie ukierunkowane.” Dodatkowo Dr n. med. Beata Jagielska przedstawiła następującą publikację:

1. Schöffski P et al. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018 Jun;6(6):431-441.
2. Alan O et al. How long should we continue crizotinib in ALK translocation-positive inflammatory myofibroblastic tumors? Long-term complete response with crizotinib and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Oct 15:1078155219879757.
3. Li Y et al. Partial Response to Ceritinib in a Patient With Abdominal Inflammatory Myofibroblastic Tumor Carrying a TFG-ROS1 Fusion. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Dec;17(12):1459-1462.
4. Mai S et al. Case report: Crizotinib is effective in a patient with ROS1-rearranged pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor. *Lung Cancer.* 2019 Feb;128:101-104.
5. Casanova M et al. Inflammatory myofibroblastic tumor: The experience of the European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Eur J Cancer.* 2020 Mar;127:123-129.
6. Ono A et al. Drastic initial response and subsequent response to two ALK inhibitors in a patient with a highly aggressive ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor arising in the pleural cavity. *Lung Cancer.* 2016 Sep;99:151-4.

Wskazane przez eksperta klinicznego prace naukowe dotyczą terapii kryzotynibem lub cerytynibem.

Informacje na podstawie ChPL Alecensa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. ADR) ($\geq 20\%$) w jednym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (BO28984) oraz w dwóch jednoramiennych badaniach klinicznych II fazy (NP28761, NP28673) były: zaparcia (35%), obrzęk (30%, w tym obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk powiek, obrzęk okołoczołowy, obrzęk twarzy i obrzęk umiejscowiony) oraz ból mięśni (28%, w tym ból mięśni i ból mięśniowo-szkieletowy).

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

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

Tabela 5. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z produktem leczniczym Alecensa (NP28761, NP28673, BO28984; N=405) i po wprowadzeniu leku do obrotu

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

* W tym jedno zdarzenie 5. stopnia

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

1) obejmuje przypadki niedokrwistości i obniżenia poziomu hemoglobiny

2) obejmuje przypadki zaburzeń smaku i obniżonej zdolności odczuwania smaku

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

4) obejmuje przypadki bradykardii i bradykardii zatokowej

5) obejmuje przypadki zapalenia jamy ustnej i owrzodzenia jamy ustnej

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

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

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

9) obejmuje przypadki bólu mięśni i bólu mięśni szkieletowych

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

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Nie odnaleziono.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Alecensa. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił jako: „Relacja korzyści do ryzyka jest akceptowalna” (dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej).

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 18.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny, obecna rearanżacja w genie ALK. Przeszukano następujące źródła:

- PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>);
- ASCO - American Society of Clinical Oncology (<https://www.asco.org/>);
- ESMO - European Society of Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>);
- NCCN - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>);
- Trip Medical Database, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Wyszukiwano wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2017[#] Aktualizacja na dzień 14.02.2019 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego mięsaków tkanek miękkich u dorosłych. Mięśaki tkanek miękkich (MTM) - Leczenie w stadium uogólnienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić chorych z: <ul style="list-style-type: none"> ◦ pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do jednego narządu (głównie płuc), u których należy rozważyć wstępną CTH, chirurgiczne wycięcie przerzutów i następową CTH; ◦ bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, w przypadku których postępowanie powinno być indywidualizowane (CTH, RTH, leczenie objawowe). • Podstawą standardowej CTH pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [I, A] ± olaratumab (przeciwciało anti-PDGFR-alfa) [I, B]. • Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, trabectedyna, erybulina oraz pazopanib w ramach drugiej linii leczenia. • Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią i podanie schematów wielolekowych (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można rozważyć w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów • Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM [II, B]: <ul style="list-style-type: none"> ◦ taksoidy - angiosarcoma; gemcytabina ± docetaksel - leiomyosarcoma; ◦ trabectedyna - liposarcoma, zwłaszcza myxoid liposarcoma lub leiomyosarcoma [I, A]; ◦ ifosfamid - synovial sarcoma; ◦ imatyn b - dermatofibrosarcoma protuberans; ◦ sunitynib — alveolar soft part sarcoma; ◦ inh bitory mTOR - PEC-oma/lymphangioliomyomatosis; ◦ kryzotyn b — inflamatory myofibroblastic tumor z obecnością rearanżacji genu ALK. <p>Postęp w leczeniu systemowym MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu. Niektóre ze wspomnianych leków zostały zarejestrowane w określonych MTM.</p>
<p>NCCN 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania pochodzących od przemysłu farmaceutycznego</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia mięsaków tkanek miękkich. Przestrzeń zaotrzewnowa / wewnątrzbrzuszna, mięsak nieresekcyjny lub progresja choroby po I linii terapii – opcje terapii paliatywnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia - leki i schematy wykazujące aktywność w MTM: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Leczenie zapalnych guzów miofibroblastycznych (inflamatory myofibroblastic tumours, IMF) z translokacją ALK (kryzotynib, cerytyn b); • Paliatywna radioterapia; • Leczenie operacyjne mające na celu kontrolę objawów; • Leczenie podtrzymujące; • Obserwacja w przypadku asymptomatycznego przebiegu choroby. <hr/> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
<p>ESMO-EURACAN 2018* <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy, leczenia i obserwacji mięsaków tkanek miękkich i trzewnych.</p> <p>Leczenie choroby zaawansowanej / przerzutowej (II linia leczenia):</p> <p>Należy brać pod uwagę aktywne terapie systemowe u pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym MTM, nawet gdy byli wcześniej leczeni, jeśli są w stanie sprawności umożliwiającym leczenie [II, B^A]. Najlepsza terapia podtrzymująca jest alternatywą dla pacjentów w niekorzystnym stanie sprawności z zaawansowanym MTM, szczególnie jeśli u pacjenta zastosowano już terapie dalszych linii leczenia. Ogólnie rzecz biorąc, wcześniej leczeni pacjenci z zaawansowaną chorobą są kandydatami do badań klinicznych. Po niepowodzeniu terapii opartej na antracyklinach lub niemożności jej zastosowania można zastosować następujące kryteria, chociaż brakuje dowodów o wysokim poziomie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy już otrzymali chemioterapię, mogą być leczeni ifosfamidem, jeśli wcześniej nie nastąpiła progresja podczas leczenia tą substancją. Ifosfamid w dużych dawkach (~14 g / m²) może być opcją również dla pacjentów, którzy otrzymali już dawkę standardową (9 g / m²) ifosfamidu [IV, C]. • Trabectedyna jest opcją dla drugiej linii i kolejnej linii leczenia [I, B] i jest zatwierdzony do stosowania w zaawansowanym wcześniej leczonym MTM. • Pazopan b jest opcją w niewywodzącym się z tkanki tłuszczowej (np. non-adipogenic) MTM [I, B]. • Erybulina jest opcją leczenia dla pacjentów z tłuszczakomięśakiem i mięśniakomięśakiem gładkokomórkowym [II, A; ESMO-MCBS# v1.1 score: 4]. • Połączenie dakarbazyny i gemcytabiny lub gemcytabiny/docetakselu jest opcją leczenia dla pacjentów, którym wcześniej podano doksorubicynę [II, B]. • Regorafenib jest opcją leczenia dla pacjentów wcześniej leczonych doksorubicyną z zaawansowanym, niewywodzącym się z tkanki tłuszczowej MTM [II, C]; • Istnieją anegdotyczne dowody na temat ki ku terapia celowanych molekularnie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibitory mTOR w leczeniu złośliwych okołonaczyniowych guzów z komórek nabłonkowatych (perivascular epithelioid cell tumour, PEComa) [IV, C]; ○ Kryzotynib w leczeniu zapalnych guzów miofibroblastycznych (inflammatory myofibroblastic tumours, IMF) obecna rearanżacja w genie ALK [IV, C]; ○ Sunityn b i cedyranib w leczeniu mięsaka pęcherzykowego, gdzie cel molekularny jest jeszcze niezdefiniowany [IV, C]; ○ Sunityn b w leczeniu samotnego guza włóknistego krezki poprzeczniczy (ang. solitary fibrous tumours) [IV, C] <p>Poniżej przedstawiono schemat leczenia pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym MTM.</p> <pre> graph TD A[Advanced/metastatic, clinically unresectable STS] --> B[Doxorubicin [I, A] Doxorubicin + ifosfamide [I, B] Doxorubicin + olaratumab [II, C]] B -- PR/SD --> C[Continue until PD, unacceptable toxicity, maximum dose*] B -- No PR/SD --> D[Histology-driven therapy] D -- PR/SD --> C </pre> <p>^ALoE - poziom dowodów (ang. available level of evidence); GoR - stopień rekomendacji (ang. grade of recommendation); Konsensus – odsetek członków panelu eksperckiego zgadzających się ze stwierdzeniem.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	*ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.

ALK - kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase); **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **EURACAN** - European Reference Network for rare adult solid cancers; **IMF** - zapalne guzy miofibroblastyczne (ang. inflammatory myofibroblastic tumours); **MTM** - mięsak tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma, **STS**); **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **PD** – progresja choroby (ang. progressive disease); **PR** - częściowa odpowiedź (ang. partial response); **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **SD** - stabilna choroba (ang. stable disease)

#Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. Jakość naukowych dowodów: 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

2. Kategorie rekomendacji: A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C — Wskazania określane indywidualnie

*Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego we wskazaniu zgodnym ze Zleceniem MZ (PTOK 2017, NCCN 2020, ESMO-EURACAN 2018).

Na podstawie odnalezionych wytycznych można wskazać, iż w leczeniu nieresekcyjnego mięsaka, po niepowodzeniu I linii chemioterapii, z rearanżacją genu ALK, zalecany jest kryzotynib (PTOK 2017, NCCN 2020, ESMO-EURACAN 2018) oraz cerytynib (NCCN 2020). Zalecenie to dotyczy choroby zapalnych guzów miofibroblastycznych. W wyszukanych rekomendacjach nie odniesiono się do terapii alektynibem.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, wskazał, iż technologiami medycznymi, które są obecnie stosowane w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej to: leczenie objawowe paliatywne (dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziono wytyczne kliniczne stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie mogłyby być kryzotynib.

Kryzotynib jest wskazywany, we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych (PTOK 2017, NCCN 2020, ESMO-EURACAN) jako lek stosowany w leczeniu zapalnych guzów miofibroblastycznych (inflammatory myofibroblastic tumours, IMF) z obecnością rearanżacji genu ALK. IMF jest jedyną jednostką chorobową wskazaną w wytycznych dot. leczenia mięsaków tkanek miękkich, dla której poruszono kwestię rearanżacji w genie ALK.

Podobnie jak alektynib, kryzotynib nie jest zarejestrowany w leczeniu mięsaków nieresekcyjnych. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących alektynib i kryzotynib w leczeniu mięsaka nieresekcyjnego.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania kryzotynibu na podstawie pracy Butrynski 2010, wskazywanej jako źródło efektywności kryzotynibu w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej (NCCN 2020 i ESMO-EURACAN 2018).

Skuteczność kryzotyribu na podstawie pracy Butrynski 2010

Tabela 7 Skrókowa charakterystyka oraz wyniki badania Butrynski 2010

Opis przypadku	
<p>Butrynski 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer; Grant z: National Institute of Health, National Cancer Institute–American Society of Clinical Oncology Cancer Foundation, Cycle for Survival.</p>	<p>Badanie I fazy, eskalacja dawki kryzotyribu.</p> <p>W pracy raportowano częściową odpowiedź na kryzotyrib, inhibitor ALK (PF-02341066, Pfizer) u pacjenta z IMF z translokacją genu ALK, w porównaniu z brakiem obserwowanej aktywności kryzotyribu u innego pacjenta bez translokacji ALK.</p> <p>Pacjent 1 był 44-letni mężczyzna, który był zdrowy do maja 2007 r., kiedy to zgłosił wczesne uczucie sytości i ból brzucha. Tomografia komputerowa brzucha i miednicy ujawniła wodobrzusze, masę w prawej górnej ćwiartce i nacieki sieciowe (ang. omental caking). Pozytronowa tomografia emisyjna ujawniła masy hipermetaboliczne w jamie brzusznej i miednicy.</p> <p>Wykonano maksymalne zmniejszenie masy guza wraz z umieszczeniem cewnika w celu ułatwienia podawania hipertermicznej perfuzji otrzewnowej cisplatyny, doksorubicyny i mitomycyny C. Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH) wykazała rearanżację ALK.</p> <p>Pacjent otrzymywał doksorubicynę i ifosfamid od sierpnia do listopada 2007 r., a następnie kontynuował leczenie imatynibem do lutego 2008 r., kiedy to badanie kontrolne ujawniło bezobjawowe, wieloogniskowe, nawracające guzki otrzewnowe.</p> <p>Po spełnieniu kryteriów kwalifikacji i wyrażeniu pisemnej świadomej zgody, pacjent zaczął otrzymywać kryzotyrib 25 marca 2008 r. w dawce 200 mg dwa razy dziennie. W dniach 21 maja 2008 r. i przeprowadzono TK, która wykazała zmniejszenie odpowiednio o 40% i 53% pomiarów jednowymiarowych docelowych zmian, które zostało sklasyfikowane jako częściowa odpowiedź, zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST).</p> <p>Maksymalną odpowiedź uzyskano w październiku 2008 r. W tym czasie, pomimo utrzymującej się częściowej odpowiedzi wielu zmian krezkowych i otrzewnowych, odnotowano wzrost trzech zmian (wątrobowej, okołotrzustkowej i okołodbytniczej).</p> <p>W grudniu 2008 r. nastąpił dalszy wzrost ww. mas, a następnie pacjent został poddany laparotomii eksploracyjnej w celu wycięcia narastających zmian z maksymalnym zmniejszeniem masy guza. Po powrocie do zdrowia po operacji i za zgodą sponsora badania i instytucjonalnej komisji rewizyjnej leczenie kryzotyribem wznowiono od dawki 250 mg dwa razy na dobę, która została zdefiniowana jako maksymalna tolerowana dawka. We wrześniu 2010 r. pacjent pozostawał w całkowitej remisji radiograficznej.</p> <p>Podczas przyjmowania kryzotyribu u pacjenta wystąpił obrzęk nóg i stóp, sporadyczne bóle stawów, hipokalcemia, hipofosfatemia, leukopenia i niedokrwistość, wszystkie o stopniu nasilenia 1, zgodnie ze wspólnymi kryteriami terminologicznymi dotyczącymi zdarzeń niepożądanych (ang. National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 3.0).</p> <p>Pacjent 2 był 21-letnim mężczyzną, u którego listopadzie 2007 roku odnotowano wymioty i żółtaczkę. W grudniu 2007 r. narastający ból brzucha doprowadził do laparotomii eksploracyjnej w celu zmniejszenia masy guza, częściowej gastrektomii, częściowej prawej kolektomii, cholecystektomii i splenektomii oraz umieszczenia wewnętrznych i zewnętrznych urządzeń drenażujących żółć. Diagnozę IMF postawiono na podstawie analizy histologicznej.</p> <p>Na podstawie analizy markerów wykluczono jednostki chorobowe o przebiegu podobnym do IMF. Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH) nie wykazała rearanżacji ALK. Po powrocie pacjenta do zdrowia po operacji w lutym 2008 r. rozpoczęto leczenie prednizonem i buprofenem. U pacjenta wystąpił coraz większy ból brzucha, a postępującą chorobę udokumentowano metodami obrazowymi.</p> <p>W lipcu 2008 r., po spełnieniu kryteriów kwalifikacji i wyrażeniu pisemnej świadomej zgody, pacjent zaczął otrzymywać kryzotyrib w dawce 250 mg dwa razy dziennie. W sierpniu 2008 r. leczenie kryzotyribem zostało przerwane ze względu na podwyższony poziom bilirubiny całkowitej. Powtórzenie obrazowania wykazało pogorszenie choroby w obrębie jamy brzusznej i pacjent został wykluczony z badania.</p>

6. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. (poz. 11) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2020 r. produkt leczniczy Alecensa (alektynib) jest refundowany w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Cena hurtowa brutto produktu leczniczego Alecensa (alektynib), kaps. twarde, 150 mg, 224 szt., wg Obwieszczenia MZ wynosi 23 967,95 PLN. Jest to jedyna refundowana wielkość opakowania.

Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Alecensa (alektynib). Nie odnaleziono komunikatów DGL dot. rzeczywistego kosztu NFZ ponoszonego na refundację alektynibu.

Selekcji komparatorów dokonano na podstawie odszukanych wytycznych praktyki klinicznej, w których omówiono sposób postępowania w terapii zaawansowanego raka piersi przedstawionych w rozdziale 5 niniejszego opracowania („Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna”). Zgodnie z odszukanymi wytycznymi w populacji pacjentek wskazanej we wniosku można zastosować kryzotynib.

Oszacowania kosztu alektynibu i kryzotynibu wykonano na podstawie danych zawartych w Zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych. Przyjęto, iż schemat dawkowania produktu kryzotynibu będzie wynosić 250 mg dwa razy na dobę, przyjmowane w sposób ciągły (analogicznie do Zlecenia MZ dla alektynibu – schemat stosowany w miesiąku zgodny ze schematem stosowanym w niedrobnokomórkowym raku płuc). Oszacowania dokonano z perspektywy NFZ, uwzględniono wyłącznie koszty leków. W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Alecensa

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 84-dniowej terapii alektynibem [PLN]	Koszt 84-dniowej terapii kryzotynibem [PLN]
Zlecenia MZ ^A	██████████	██████████	-
Obwieszczenie MZ ^B	23 967,95	71 903,85	71 903,89

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt netto 84-dniowej terapii alektynibem wynosi: ██████████

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na: możliwości przerwania leczenia, modyfikacji dawkowania, kosztów podania leków, kosztów leczenia działań niepożądanych oraz zgonu pacjenta podczas terapii.

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest kryzotynib. Koszt 84-dniowej terapii tym lekiem wynosi: 71 903,89 PLN. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę leku pochodzącą z Obwieszczenia MZ.

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

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że roczna liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 3-5 chorych (dr n. med. Beata Jagielska – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej).

Tabela 9. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 84-dniowej terapii w populacji docelowej na 5 pacjentów [PLN]
Wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ ^A	[REDAKTOWANE]

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 pacjentów przez 84 dni wyniesie: [REDAKTOWANE].

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Butrynski 2010** Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, Dal Cin P, Antonescu CR, Jhanwar SC, Ladanyi M, Capelletti M, Rodig SJ, Ramaiya N, Kwak EL, Clark JW, Wilner KD, Christensen JG, Jänne PA, Maki RG, Demetri GD, Shapiro GI. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28;363(18):1727-33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3014292/pdf/nihms249185.pdf> [dostęp: 21.02.2020 r.]
- Parker 2019** Parker BM, Parker JV, Lymperopoulos A, Konda V. A case report: Pharmacology and resistance patterns of three generations of ALK inhibitors in metastatic inflammatory myofibroblastic sarcoma. *J Oncol Pharm Pract.* 2019 Jul;25(5):1226-1230.
- Yuan 2017** Yuan C, Ma MJ, Parker JV, Mekhail TM. Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-1 (ALK-1)-Rearranged Inflammatory Myofibroblastic Sarcoma to the Brain with Leptomeningeal Involvement: Favorable Response to Serial ALK Inhibitors: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2017 Jul 17;18:799-804. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5528006/pdf/amjcaserep-18-799.pdf> [dostęp: 21.02.2020 r.]

Rekomendacje kliniczne

- ESMO-EURACAN 2018** Casali PG, Abecassis N, Aro HT et al. ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv51-iv67.
- NCCN 2020** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Soft Tissue Sarcoma. Version 6.2019 — February 10, 2020.
- PTOK 2017** Rutkowski P, Ługowska I, Fjuth J et al. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201. DOI: 10.5603/OCP.2017.0025. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_20190214.pdf [dostęp: 20.02.2020 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Alecensa** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alecensa (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 14.09.2019). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 14.02.2020 r.]
- ChPL Xalkori** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 22.01.2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.02.2020 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2020 r.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 17.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Search (((("alectinib" [Supplementary Concept]) OR alectinib) OR Alecensa) OR CH5424802) OR RO5424802)) AND (((("Sarcoma"[Mesh]) OR Sarcoma) OR Sarcoma*))	4
#10	Search (((("alectinib" [Supplementary Concept]) OR alectinib) OR Alecensa) OR CH5424802) OR RO5424802	480
#9	Search RO5424802 Sort by: PublicationDate	478
#8	Search CH5424802 Sort by: PublicationDate	480
#7	Search Alecensa Sort by: PublicationDate	477
#6	Search alectin b Sort by: PublicationDate	477
#5	Search "alectin b" [Supplementary Concept] Sort by: PublicationDate	195
#4	Search (("Sarcoma"[Mesh]) OR Sarcoma) OR Sarcoma*	182446
#3	Search Sarcoma* Sort by: PublicationDate	123374
#2	Search Sarcoma Sort by: PublicationDate	174272
#1	Search "Sarcoma"[Mesh] Sort by: PublicationDate	136235

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 17.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp sarcoma/	318474
#2	Sarcoma.ab,kw,ti.	189774
#3	"Sarcoma*".ab,kw,ti.	234543
#4	1 or 2 or 3	416296
#5	exp alectinib/	1517
#6	alectinib.ab,kw,ti.	1509
#7	Alecensa.ab,kw,ti.	25
#8	CH5424802.ab,kw,ti.	83
#9	RO5424802.ab,kw,ti.	28
#10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	2211
#11	4 and 10	40

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 17.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Mesh descriptor: [Sarcoma] explode all trees	987
#2	(Sarcoma):ti,ab,kw	2566
#3	(Sarcoma*):ti,ab,kw	2702
#4	#1 OR #2 OR #3	2935
#5	(alectinib):ti,ab,kw	117
#6	(Alecensa):ti,ab,kw	4
#7	(RO5424802):ti,ab,kw	4
#8	(CH5424802):ti,ab,kw	12
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	120
#10	#4 AND #9	0