



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

nr OT.4331.9.2020

Data ukończenia: 17 sierpnia 2019 r.

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.

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	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.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
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	19
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	22
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	30
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	30

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31
4.3.	Komentarz Agencji	32
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	33
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	33
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	34
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	35
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	35
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	35
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	38
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	38
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	39
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	40
5.4.	Komentarz Agencji	40
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	42
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	42
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	45
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	47
6.4.	Komentarz Agencji	47
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	48
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	49
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	50
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	52
11.	Kluczowe informacje i wnioski	53
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	57
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	58
14.	Źródła.....	59

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.02.2020 r., znak PLR.4600.1841.2019.12.PB, PLR.4600.1840.2020.12.PB (data wpływu do AOTMiT 25.02.2020 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, 180 mg (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg) EAN 07038319119987
- Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 30 mg, EAN 07038319119970

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.

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, październik 2019
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Alunbrig (brygatynib) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, ██████████, Warszawa, październik 2019
- Analiza ekonomiczna dla Alunbrig (brygatynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK ██████████ Warszawa, październik 2019
- Analiza wpływu na system ochrony oraz analiza racjonalizacyjna dla Alunbrig (brygatynib) stosowanego w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, ██████████, Warszawa, październik 2019

Poniższy raport stanowi aktualizację raportu OT.4331.35.2019 z dnia 23 sierpnia 2019 r.

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 (brygatynib), 28 tabletek powlekanych 90 mg, 180 mg (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg) EAN 07038319119987 Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych 30 mg, EAN 07038319119970
Kod ATC	L01XE43
Substancja czynna	brygatynib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
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, rearanżacji 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 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), 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. Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inh bitoremALK.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt objęty dodatkowym monitorowaniem

Źródło: ChPL Alunbrig

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2019 z dnia 2 września 2019 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych <ul style="list-style-type: none"> • Alunbrig (brygatyn b), 28 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046260649637, • Alunbrig (brygatyn b), 28 tabletek powlekanych à 180 mg, EAN: 07046261705349, • Alunbrig (brygatyn b), 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. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> 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 brygatyn b jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów po niepowodzeniu leczenia kryzotyn b em, przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 75/2019 z dnia 3 września 2019 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Mając na uwadze efekty zdrowotne możliwe do uzyskania przy stosowaniu brygatynibu, przy jednoczesnej redukcji ryzyka nadmiernego obciążenia płatnika publicznego i możliwych [redacted], Prezes Agencji uważa z zasadne objęcie refundacją produktu Alunbrig w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem.

¹Źródło: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (dostęp: 13.08.2019 r.), ChPL Alunbrig (ostęp: 10.08.2020 r.)

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • 28 tabletek, 90 mg, 180 mg (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg) – [REDACTED] • 28 tabletek, 30 mg – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”
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 kryzotynibu 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 brygatyn bu 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 niez uzyskanie 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

	<p>przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych),</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie tonografii 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.</p>
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:** [redacted].

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.4331.359.2019

Klasyfikacja

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

- **płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierno narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym; komórki raka złuszcniają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;

- **gruczolowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogennego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuca.

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca.

Źródło: AWA nr OT.4331.25.2019

Rearanżacje genu ALK

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

Źródło: AWA nr OT.4331.35.2019

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 przy analizie OT.4331.35.2019 dotyczącej refundacji leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” 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”.

Źródło: AWA nr OT.4331.35.2019

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.

Włączano jedynie wytyczne kliniczne opublikowane w latach 2018-2020, 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	Rekomendowane interwencje
NCCN, 2020 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca</p> <p>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 certynibem, • 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 alektynibem, brygatynibem lub certynibem, ✓ objawy systemowe: w przypadku zmian izolowanych - należy rozważyć radykalne terapie miejscowe (np. zabieg chirurgiczny) oraz kontynuować terapię kryzotynibem; w przypadku zmian rozsianych – zastosowanie alektynibu, brygatynibu lub certynibu, lub rozważyć terapie początkowe dla gruczolakoraka / raka kolczystokomórkowego. <p>Źródło finansowania: nie wskazano. Metodyka: przegląd literatury i panel ekspertów.</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>
PTOK, 2019 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące nowotworów płuca i opłucnej oraz śródpiersia</p> <p>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),

Organizacja	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 nintedanibem, 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 brygatynibu. Brygatynib 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></p> <p><i>Metodyka: nie wskazano</i></p> <p>Jakość dowodów naukowych</p> <p>I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p>Kategorie rekomendacji</p> <p>A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C - Wskazania określone indywidualnie</p>
ESMO, 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami</p> <p>W wytycznych wskazano, że każdy pacjent z NDRP z rearanżacją 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 kryzotynibu [I, A]</p> <p>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><i>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów).</i></p> <p><i>Metodyka:</i></p> <p>Klasa dowodów:</p> <p>I - dowody oparte na wynikach co najmniej jednego poprawnie zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych homogenicznych badań klinicznych;</p> <p>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;</p> <p>III - dowody oparte o prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV - dowody oparte o retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>V - dowody pochodzą z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów.</p> <p>Poziom rekomendacji:</p> <p>A - silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej (zdecydowanie rekomendowane postępowanie);</p> <p>B - silne lub umiarkowane dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną (postępowanie generalnie rekomendowane);</p> <p>C - dowody przemawiające za skutecznością postępowania / korzyścią nie przewyższającą ryzyka (postępowanie opcjonalne);</p> <p>D - umiarkowane dowody naukowe przemawiające przeciwko skuteczności postępowania lub wskazujące na działania niepożądane (postępowanie generalnie nierekomendowane);</p> <p>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 kryzotyningiem.

W wytycznych NCCN z 2019 roku wskazano, że w leczeniu drugiej i kolejnej linii po niepowodzeniu terapii kryzotyningiem 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 kryzotyningu 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

Odpowiedzi ekspertów klinicznych dotyczących aktualnie stosowanych technologii medycznych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc.

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 Bal Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii klinicznej (woj. śląskie)	Leczenie objawowe	20	20	Tak	-
	Chemioterapia	10	10	-	-
	Alektynib	70	40	-	Tak

Źródło: AWA nr OT.4331.35.2019

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2020 poz. 12), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34): erlotynib, gefitynib, afatynib, ozomertynib, kryzotyning, alektynib, pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab, i nintedanib;
- W ramach chemioterapii: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, 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 kryzotyningiem), 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 C34)							
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
Alektynib w monoterapii	„Schemat zarejestrowany w leczeniu ALK-dodatniego NDRP i został niedawno oceniony przez AOTMiT”.	Brak uwag

Alektynib jest finansowany 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 utkania 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 anty-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 certynib (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. Przyjęty komparator jest spójny w przedłożonych analizach.

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 płuc 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, stosowany w monoterapii lub w połączeniu z inną dowolną interwencją w dawce 180 mg raz dziennie z 7-dniowym wprowadzeniem w dawce 90 mg.	<ul style="list-style-type: none"> Brygatyn b bez wcześniejszego leczenia kryzotynibem. Brygatyn b w innej dawce niż zarejestrowana. 	Bez uwag.
Komparatory	Alektynib stosowany w populacji pacjentów, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotynibem, w dawce 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy na dobę.	Inne preparaty i terapie nielekowe.	Brak uwag
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.
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 poglądowych 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.

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 kryzotynib),
 - ✓ 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 kryzotynibem (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 kryzotynibem.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dwóch opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania m.in. brygatynibu – *Fan 2018* oraz *Hou 2019*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły pierwotnych badań klinicznych w których oceniano brygatynib lub alektynib. Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań pierwotnych znajduje się na stronach 28-31 oraz 92-96 AKL wnioskodawcy.

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ALTA (opisane w: <i>Huber 2018,</i> <i>Kim 2017</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ariad Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie II fazy: badanie randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte.</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brygatynib 90 mg/doba doustnie • brygatynib 180 mg/doba doustnie, z 7-dniowym wprowadzeniem 90 mg <p>Czas obserwacji: do 20 miesięcy. Hipoteza: nie określono.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzona histologicznie lub cytologicznie diagnoza lokalnie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego • postępująca choroba podczas leczenia kryzotynibem • co najmniej jedna mierzalna zmiana wg RECIST (wersja 1.1) • oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące • odpowiednia funkcja narządowa i hematologiczna. • ECOG ≤ 2 <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brygatynib 90 mg/d: N=112 os. • brygatynib 180 mg/d: N=110 os. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek obiektywnych odpowiedzi w ocenie badacza <p>Pozostałe:</p> <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
<p>Study 101 (opisane w: <i>Bazhenova 2017,</i> <i>Gettinger 2016</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ariad Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie I/II fazy: badanie jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte.</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <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 <p>Czas obserwacji: do 50 miesięcy. Hipoteza: nie określono.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <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 <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: N=137 os. • pacjenci z rearanżacją ALK: N=79 os. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek obiektywnych odpowiedzi <p>Pozostałe:</p> <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 • 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 niedrobnokomórkowego 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 kryzotyynu • 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 	<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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • 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>NP28673</p> <p>(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.</p> <p>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 a bo 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 z RECIST v1.1 przed podaniem badanego leku <p>Liczba pacjentów: 138 os.</p>	<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
<p>NP28761</p> <p>(opisane w: <i>Ou 2018, Shaw 2016 + dodatkowa publikacja: Yang 2017</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann La Roche</p>	<p>Badanie I/II fazy: badanie dot. dostosowywania dawki, jednoramienne.</p> <p>Porównywane interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alektynib 600 mg dwa razy na dobę <p>Czas obserwacji: do 31 tygodni.</p> <p>Hipoteza: nie określono.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 bem zakończyło się niepowodzeniem • mierzalna choroba zdefiniowana przez RECIST v1.1. • stan sprawności ECOG: mniejszy lub równy 2 • odpowiednia funkcja hematologiczna, wątrobowa i nerek <p>Liczba pacjentów: N=87 os.</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z toksycznościami ograniczającymi dawkę • odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią w ocenie niezależnego komitetu <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

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.

Przeglądy systematyczne *Fan 2018* oraz *Hou 2019* włączone do AKL wnioskodawcy zostały ocenione w skali AMSTAR. Opracowania oceniono jako umiarkowanej jakości ze względu na odjęcie punktów w niekrytycznych domenach, co oznacza, że wskazane przeglądy systematyczne nie mają krytycznych wad i mogą dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały w nich uwzględnione (szczegóły zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 110-113):

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 brygantynibu z m.in. alektynibem (badania typu *head-to-head*), jak również jakichkolwiek badań dotyczących zastosowania brygantynibu z grupą kontrolną, przez co niemożliwe było przeprowadzenie typowego porównania pośredniego. Na użytek analizy przeprowadzono naiwne porównania obejmujące zestawienie grup brygantynibu 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 nieobliczanie 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:

- ✓ W AKL wnioskodawcy, w tabeli 18 na str. 51-52, 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

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							

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 36-39.

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. 39.

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	9,1 (7,4; 11,2)	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	9,1 (7,4; 11,2)	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 * 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 59-40-43.

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 w tabeli poniżej.

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]^s	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] ^s	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] ^s	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]^s	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] ^s	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) ^s	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) ^s	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. 45.

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 jakimkolwiek 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. 45-46.

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 następującą wartość 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. 45-46.

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 kolejno OR(95% CI) 0,02 (0,01; 0,03); p <0,000 1; RD(95% CI) 0,13 (-0,02; 0,27); p <0,000 1 – 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. 47.

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. 47-48.

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

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).

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 15 w AKL wnioskodawcy na str. 53.

❖ Analiza sieciowa

Przeżycie całkowite

Schemat sieci dla porównania sieciowego z zakresu przeżycia całkowitego zobrazowano na Rysunku 30 w AKL wnioskodawcy na str. 55.

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. 56.

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 na kolejnej stronie.

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. 58.

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)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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. 50-51.

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. 51-52. Przy czym należy zauważyć, że w AKL wnioskodawcy, w tabeli 18, nie wskazano danych z badania ALUR – nudności 0/70 (0%) i zaparcie 0/70 (0%) oraz z badania NP28761 – kaszel 0/87 (0%).

❖ 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 19 w AKL wnioskodawcy na str. 59.

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. 60.

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)

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 rearanżacją genu ALK, po progresji choroby po leczeniu kryzotynibem. Aktualnie nie ma dostępnych żadnych wyników (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03596866> - data dostępu: 12.08.2020 r.).

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, zachłystowe 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 płamki 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 AlAT oraz zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka (obejmuje trądzik różowaty, rumień, wysypkę złuszczającą, 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, AlAT 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 12.08.2020 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.

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.

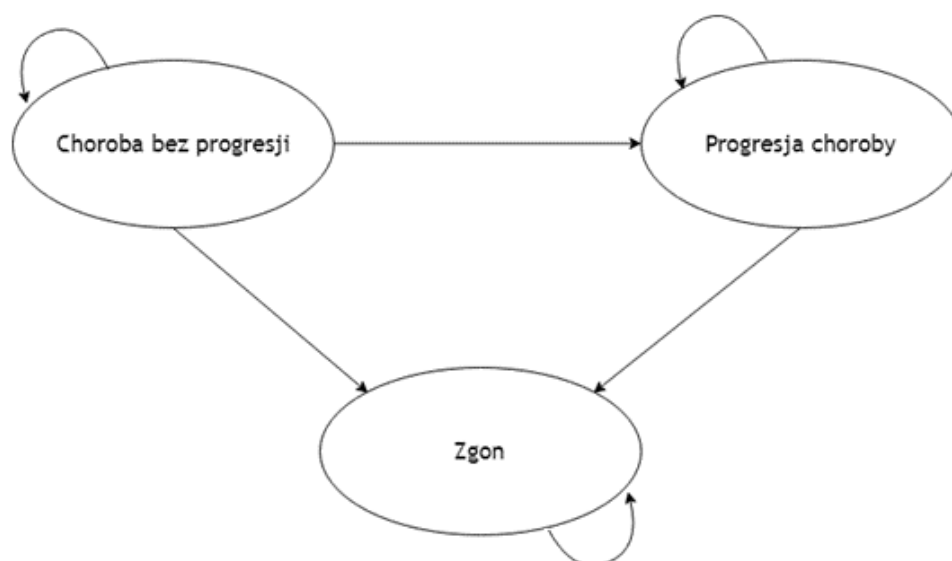
W rozważanym wskazaniu w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego oraz przychyłając się do uwag Agencji założono konserwatywnie o równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W analizie klinicznej wykazano co prawda przewagę w 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			
CUR			
Z RSS			
Koszty całkowite			
Koszty leków			
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

- dla opakowania 90 mx x 7 tabletek + 180 mg x 21 tabletek -
- dla opakowania 30 mg x 28 tabletek -

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 kosztowe: intensywność dawkowania.

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	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty: 0% Efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016
B	Horyzont czasowy	Dożywni horyzont czasowy (14,03 lata)	5 lat	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badań, na podstawie których szacowano wartości parametrów z zakresu skuteczności leczenia, dlatego też w ramach AW testowano horyzont czasowy najbardziej zbliżony do horyzontu czasowego badania ALTA
C	Źródła danych dla krzywej OS i PFS w przypadku brygatynibu	Badanie ALTA i Study 101	Badanie ALTA	W ramach AP testowano krzywe Kaplana-Meiera uzyskane w wyniku połączenia danych z 2 badań dla brygatynibu, w których uwzględniono wnioskowaną populację pacjentów tj. badanie ALTA i Study 101. W ramach AW testowano jedynie dane z badania ALTA, które w przypadku OS charakteryzowały się nieco lepszymi odsetkami przeżyć długoterminowych
D	Sposób oceny PFS	PFS oceniane przez badacza	PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający (IRC)	PFS oceniane przez badacza raportowano zarówno w badaniu ALTA oraz Study 101, dlatego też PFS oceniane przez badacza uwzględniono w AP. PFS oceniane przez IRC raportowano jedynie w badaniu ALTA, co oznacza, że dla tego punktu końcowego w modelu uwzględnione są wyniki tyko z 1 badania dla brygatynibu
E1	Model parametryczny dla OS	Gompertza	Wykładniczy	W ramach AP uwzględniono model Gompertza, który charakteryzował się najbardziej pesymistycznymi prawdopodobieństwami przeżycia pacjentów i dostarczał długoterminowych szacunków najbardziej zbliżonych do tych raportowanych przez ekspertów klinicznych. W ramach AW testowano pozostałe modele parametryczne, które charakteryzowały się zbliżoną prognozą przeżycia w 40-letnim horyzoncie ekstrapolacji
E2			Weibulla	
E3			Uogólniony gamma	
E4			Gamma	
F	Model parametryczny dla PFS	Gompertza	Gamma	W ramach AP, podobnie jak w przypadku OS, dla PFS testowano model Gompertza, dzięki czemu krzywe OS i PFS przyjmują taki sam kształt i nie krzyżują się ze sobą, co pozwala uniknąć nieprawdopodobnych wyników. W dokumentacji złożonej do NICE [NICE 2018], komisja ERG sugerowała, by w ramach AP w przypadku PFS, zamiast modelu Gompertza wybrać model gamma, który charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem do danych z badania (w przypadku modelu gamma uzyskano najniższą wartość dla statystyk AIC i BIC). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej w ramach AW testowano dopasowanie modelu gamma do danych PFS
G1	Czas trwania korzyści terapeutycznych	Ciągła korzyść terapeutyczna, tj. krzywe dla OS i PFS uzyskane w wyniku ekstrapolacji są wykorzystywane przez cały horyzont czasowy analizy	Korzyści terapeutyczne ustają po 5 latach i po przekroczeniu zdefiniowanego punktu czasowego prawdopodobieństwo przeżycia lub progresji choroby jest równe prawdopodobieństwu określone dla BSC	Ze względu na brak wiarygodnych oszacowań odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych, w ramach AP za autorami modelu przyjęto ciągłą korzyść terapeutyczną, natomiast w ramach AW testowano scenariusze, w przypadku których rozważano, że korzyści terapeutyczne kończą się w pewnym punkcie czasowym
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	Oszacowane na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 2 indywidualnymi	Na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 4 indywidualnymi kategoriami ORR PFS: na podstawie Chouaid 2013	W toku przeszukiwania bazy PubMed, wnioskodawca nie zidentyfikował żadnego badania, w którym raportowano by wartości użyteczności dla populacji pacjentów z NDRP z rearanżacją w genie ALK oraz po uprzednim nieskutecznym leczeniu kryzotybinem. Ze

Sc.	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
H2		kategoriami ORR PFS: na podstawie Chouaid 2013	Na podstawie badania ALTA, model HRQoL z 4 indywidualnymi kategoriami BoR PFS: na podstawie Chouaid 2013	względu na fakt, że populacja pacjentów uwzględnionych w badaniu ALTA odpowiadała wnioskowanej populacji oraz biorąc pod uwagę, że badanie ALTA stanowiło główne źródło danych wykorzystanych w modelu odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu, w ramach AP testowano wariant, w którym przyjęto wartości użyteczności oszacowane na podstawie mapowania kwestionariusza wykorzystanego w badaniu ALTA z wykorzystaniem modelu HRQoL opartego na dwóch kategoriach ORR. W AW testowano alternatywne źródła użyteczności oraz alternatywne modele HRQoL wykorzystane w celu oszacowania wartości użyteczności na podstawie wyników badania ALTA. W przypadku pacjentów znajdujących się w stanie progresji choroby, w AP uwzględniono dekrement użyteczności związany z progresją choroby raportowany w Chouaid 2013. W ramach AW testowano alternatywne źródła odnośnie użyteczności dla pacjentów znajdujących się w stanie progresji choroby
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	
Skróty: AP – analiza podstawowa, AW – analiza wrażliwości, PL – program lekowy				

Analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, terapia brygatynibem zarówno przy cenie

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 certynib, 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 rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotybinem [AEK Alunbrig], które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [AEK Alunbrig 2019], zidentyfikowano tylko jedno badanie w którym oceniano brygatynib stosowany w rzeczywistych warunkach (real world evidence) [Hochmair 2018]. Treść powyższego badania przedstawiono jedynie w formie abstraktu, w którym zaznaczono, że w badaniu uwzględniono 235 pacjentów, a horyzont badania obejmował czas od maja 2015 do kwietnia 2018 roku, znacznie krótszy horyzont względem horyzontu uwzględnionego w niniejszej analizie klinicznej.

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 Gompertza 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 rearanżacją w genie ALK, u których nastąpiła progresja po leczeniu kryzotybinem [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 sposobu wybranego w analizie podstawowej modelu parametrycznego, tj. modelu Gompertza, 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 cerytynibu względem brygatynibu w przypadku PFS (powyższa uwaga dotyczy porównania z cerytynibem, a jak wspomniano powyżej, cerytynib 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 przychyłając się do uwag Agencji założono konserwatywnie o równoważności klinicznej obu molekuł i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
- 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 analizie, założono ciągłą korzyść terapeutyczną (w przypadku OS i PFS) zarówno dla brygatynibu, jak i alektynibu, co oznacza że krzywe dla OS i PFS uzyskane w wyniku ekstrapolacji są wykorzystywane przez cały horyzont czasowy analizy. Powyższe założenie zostało zakwestionowane przez komisję ERG. Eksperti kliniczni NICE potwierdzili, że przyjęcie założenia odnośnie kontynuacji korzyści terapeutycznych przez kilka miesięcy po zaprzestaniu leczenia jest zasadne, przy czym podkreślili, że istnieją ograniczone dowody świadczące o długoterminowych korzyściach odnoszonych po zaprzestaniu leczenia. Komisja 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. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ze względu na brak wiarygodnych oszacowań odnośnie czasu trwania korzyści terapeutycznych, 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.
- Koszty ponoszone na terapię alektynibem oszacowano wyłącznie na podstawie informacji przedstawionych w obwieszczeniu MZ z dnia 23.10.2019. W aktualnie publikowanych komunikatach DGL (komunikaty od

kwietnia br., natomiast alektynib uzyskał refundację od lipca br.) nie jest raportowana liczba zrefundowanych opakowań, co uniemożliwiło wykorzystanie tego komunikatu w analizie oraz oszacowanie potencjalnie zaproponowanego RSSu dla analizowanych produktów leczniczych. 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 kryzotyln bem.
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 brygatyn bu, 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.
Wyn ki (ICUR/ICER)	Wyn ki dostarczone przez wnioskodawcę: <ul style="list-style-type: none"> • inkrement QALY: 2,753 • inkrement kosztów: 103885 \$ • ICER: 37733\$/QALY Wyn ki analityków agencji CADTH: <ul style="list-style-type: none"> • inkrement QALY: 0,730 • inkrement kosztów: 89 280 \$ • ICER: 122 344 \$/QALY

W 2018 r. w 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 brak współpłacenia przez pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący przedział czasowy od maja 2020 do kwietnia 2022 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. Założono że brygatynib w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji przejmie 50% rynku.

W obu scenariuszach uwzględniono zmienność parametrów:

- liczba pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia kryzotynibem w latach 2019-2022;
- liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem od II linii w latach 2019-2022;
- odsetek pacjentów będących po progresji podczas leczenia kryzotynibem, kwalifikujących się do dalszego aktywnego leczenia.

Analiza wariantów skrajnych

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

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Alunbrig będzie dostępny w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych i będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie. [redacted]

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. maj 2020- kwiecień 2022) włączani są do leczenia brygatynibem (tj. w modelu liczba żyjących pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem w maju 2020 roku, uwzględniona jest jako liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia brygatynibem w maju 2020 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*), natomiast od lipca 2019 we wnioskowanym wskazaniu finansowany jest alektynib, dzięki czemu pacjenci z progresją choroby podczas leczenia kryzotynibem, tj. żyjący pacjenci, u których progresja nastąpiła od 2017 roku do kwietnia 2020 otrzymają brygatynib przed rozpoczęciem właściwego programu lekowego lub alektynib refundowany od lipca 2019. . W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, grupa żyjących pacjentów z progresją podczas leczenia kryzotynibem (pacjenci, u których progresja wystąpiła w latach 01.2017-04.2020) nie została uwzględniona jako populacja kwalifikująca się do leczenia brygatynibem w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Szczegółowy opis szacowania populacji znajduje się w rozdz. 2.1 AWB wnioskodawcy.

Udziały

W przypadku wszystkich analizowanych wariantów scenariusza nowego założono, [REDACTED]

Koszty

Ze względu na konserwatywne założenie odnośnie równoważności klinicznej brygatynibu i alektynibu, w modelu uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pozostałe kategorie kosztów uwzględnione w ramach modelu ekonomicznego (tj. koszt podania leczenia, koszt leków stosowanych wspomagająco, koszt monitorowania leczenia do progresji choroby, koszt monitorowania i koszt leczenia po progresji choroby, koszt opieki terminalnej, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych), nie różnicują ocenianych technologii

Długość prowadzenia leczenia

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 (05.2020-04.2021)	II rok (05.2021-04.2022)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	47 (31-72)	47 (31-72)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	9	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (wariant najbardziej prawdopodobny)		

Wyniki AWB wnioskodawcy w wariantcie najbardziej prawdopodobnym wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane

Całkowite koszty refundacji terapii (brygatynib + alektynib, łącznie II i III/IV linia) w populacji docelowej wyniosą odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z

Całkowite koszty refundacji terapii (brygatynib + alektynib, łącznie II i III/IV linia) z w populacji docelowej wyniosą odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii odpowiednio. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ (bez RSS): oszacowania wnioskodawcy (wariant najbardziej prawdopodobny, II + III/IV linia)

Kategoria kosztów	Brygatynib		Alektynib		Brygatynib + Alektynib	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący						
Koszty leków						
Scenariusz nowy						
Koszty leków						
Koszty inkrementalne						
Koszty leków						

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ (z RSS): oszacowania wnioskodawcy (wariant najbardziej prawdopodobny, II + III/IV linia)

Kategoria kosztów	Brygatynib		Alektynib		Brygatynib + Alektynib	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący						
Koszty leków						
Scenariusz nowy						
Koszt substancji czynnej						
Koszty inkrementalne						
Koszt substancji czynnej						

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 zostało 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 w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji.

Przyjęto, że utworzona zostanie nowa grupa limitowa i jest to zasadne, biorąc pod uwagę przepisy art. 15 ustawy o refundacji.

Agencja nie zgłasza uwag do założeń uwzględnionych w RSS. Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca uwzględnił analizę AWB z perspektywy NFZ, ze względu na niewielkie różnice w zakresie wyników w porównaniu z perspektywą wspólną (w załączonym modelu uwzględnił 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.

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 kwalifikujących 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 kształtował 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. Niepewności dotyczące liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem, wynikają również z faktu, że od lipca br., refundację w pierwszej linii leczenia pacjentów z ALK+ NDRP uzyskał alektynib, w związku z czym populacja pacjentów kwalifikujących się do I jak i kolejnych linii leczenia kryzotynibem (kryzotynib nie może być stosowany po alektynibie) będzie z każdym rokiem ulegała zmniejszeniu.
- Niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. W ramach wszystkich analizowanych wariantów przyjęto, że w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, brygatynib już od I roku przejmie 50% rynku, 50% udział brygatynibu utrzyma się również w 2. roku refundacji tj. założono równomierny podział rynku między brygatynibem i alektynibem. Słuszność przyjęcia powyższego założenia, znajduje potwierdzenie w rozkładzie rynku między erlotynibem i gefitynibem (obie substancje należą do inhibitorów kinazy tyrozynowej I. generacji, refundowane są w tożsamy sposób w wskazaniach), w przypadku których, zgodnie z informacjami przedstawionymi w Sprawozdaniu NFZ za IV kwartał 2018 roku, erlotynib stosowało 58% pacjentów, natomiast gefitynib stosowało 42% pacjentów tj. rynek rozłożył się praktycznie równomiernie między obiema analizowanymi substancjami."

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza scenariuszy skrajnych

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto alternatywne założenia odnośnie wielkości populacji. Scenariusz minimalny zakłada populację docelową o liczebności po [] pacjentów w roku 1. i 2., natomiast scenariusz maksymalny o liczebności [] pacjentów w roku 1. i 2.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej

Tabela 36. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych (alektynib + brygatynib, II + III/IV linia) – perspektywa NFZ

Wariant	Rok	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne					
		z uwzględnieniem RSS			bez uwzględnienia RSS		
		Suma kosztów (scenariusz nowy)	Zmiana kosztów [wydatki (+)/ oszczędności (-)]	Koszty refundacji Alunbrig	Suma kosztów (scenariusz nowy)	Zmiana kosztów [wydatki (+)/ oszczędności (-)]	Koszty refundacji Alunbrig
Najbardziej prawdopodobny	I	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	II	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Wariant maksymalny	I	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	II	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Wariant minimalny	I	[]	[]	[]	[]	[]	[]
	II	[]	[]	[]	[]	[]	[]

W wariancie maksymalnym analizy całkowite koszty refundacji terapii (brygatynib + alektynib, łącznie II i III/IV linia) [] w populacji docelowej wyniosą []

odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio. Całkowite koszty refundacji terapii w tym wariantcie [redacted] w populacji docelowej wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio.

W wariantcie maksymalnym [redacted]

W wariantcie minimalnym analizy całkowite koszty refundacji terapii (brygatynib + alektynib, łącznie II i III/IV linia) [redacted] w populacji docelowej wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio. Całkowite koszty refundacji terapii w tym wariantcie [redacted] w populacji docelowej wyniosą [redacted] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio.

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 2019r. Agencja oceniała lek Alunbrig (brygatynib) w analogicznym wskazaniu. Obecna ocena dotyczy odmiennych prezentacji leku. Oszacowania przedstawione przez Wnioskodawcę w AWB zostały zaktualizowane i uwzględniają refundowany aktualnie alektynib

Wyniki AWB wnioskodawcy różnią się nieznacznie od oszacowań z 2019r. co wynika z aktualizacji danych wejściowych do modelu. Wyniki nie zmieniają jednak wnioskowania i wskazują [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 C34)* (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 (kryzotyn bem)	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 wynające z leczenia brygatyn bem 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 kryzotynib. 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		

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.02.2020 r., znak PLR.4600.1841.2019.12.PB, PLR.4600.1840.2020.12.PB (data wpływu do AOTMiT 25.02.2020 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, 180 mg (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg) EAN 07038319119987
- Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 30 mg, EAN 07038319119970

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.

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

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 jedyne 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 90 mx x 7 tabletek + 180 mg x 21 tabletek - [redacted]
- dla opakowania 30 mg x 28 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

Wyniki AWB wnioskodawcy w wariantcie najbardziej prawdopodobnym wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane [REDAKTOWANE]

Całkowite koszty refundacji terapii (brygatynib + alektynib, łącznie II i III/IV linia) [REDAKTOWANE] w populacji docelowej wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE]. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z [REDAKTOWANE]

Całkowite koszty refundacji terapii (brygatynib + alektynib, łącznie II i III/IV linia) z [REDAKTOWANE] w populacji docelowej wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w 1. i 2. roku analizy, w tym koszty refundacji wnioskowanej technologii [REDAKTOWANE] odpowiednio. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie z [REDAKTOWANE]

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. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Analitycy 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 alectinib 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 59el lung cancer (NSCLC): Updates from a phase 1/2 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 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016 Dec;17(12):1683-1696. Doi: 10.1016/S1470-2045(16)30392-8.
- Tolley Health Economics Ltd.** Statistical analyses evaluating the comparative clinical effectiveness and safety of brigatinib (Alunbrig®), in the treatment of non-small 59el lung cancer (NSCLC) in ALK+ patients: Version 2a: HR's brigatinib vs. TKI. Sierpień 2018. Dokument nieopublikowany, załączony do wniosku.
- 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., Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, ViaMedica, ostatnia aktualizacja: 12.08.2019

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 2020	National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung Cancer. Version 6.2020, August 12, 2020.
AWMSG 2018	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3200 (data dostępu: 12.08.2020)
CADTH 2019	https://cadth.ca/brigatinib-alunbrig-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-details (data dostępu: 12.08.2020)
NCPE 2019	http://www.ncpe.ie/drugs/brigatinib-alunbrig/ (data dostępu: 12.08.2020)
NICE 2019	www.nice.org.uk/guidance/ta571 (data dostępu: 12.08.2020)
SMC 2019	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brigatinib-alunbrig-full-submission-smc2147/ (data dostępu: 12.08.2020)

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, 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.)