



## Rekomendacja nr 62/2020

z dnia 1 września 2020 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem.

W ramach analizy skuteczności klinicznej brygatynibu przedstawiono wyniki naiwnego porównania z alektynibem oraz porównania po korekcie o różnice w charakterystyce populacji. Wyniki wskazują na możliwą wyższą skuteczność brygatynibu m.in. w zakresie przeżycia całkowitego, jak również przeżycia wolnego od progresji. Zbieżne wnioski płyną również z przeprowadzonej analizy sieciowej. W zakresie bezpieczeństwa niemożliwe było porównanie wyników z badań, w związku z czym przedstawiono zestawienie wyników, wskazujące na podobny profil bezpieczeństwa obydwu substancji.

Należy jednak zauważyć, że brak bezpośredniego porównania, czy też porównania pośredniego przez wspólny komparator znacząco ogranicza możliwość wnioskowania o wyższej skuteczności i bezpieczeństwie brygatynibu względem komparatora w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Mając na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie brygatynibu i alektynibu. Przeprowadzona analiza minimalizacji kosztów wskazuje, że niezależnie od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, wnioskowana technologia medyczna jest tańsza od obecnie refundowanej.

W ramach analizy wpływu na budżet wykazano [redacted] dla płatnika publicznego po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla brygatynibu.



Mając na uwadze efekty zdrowotne możliwe do uzyskania przy stosowaniu brygatynibu, przy jednoczesnej redukcji ryzyka nadmiernego obciążenia płatnika publicznego i możliwych [REDAKTOWANE], Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu Alunbrig w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych 90 mg, 180 mg (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg) EAN 07038319119987, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych 30 mg, EAN 07038319119970, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w ramach istniejącej grupy limitowej (1209.0, Brygatynib). [REDAKTOWANE]

### Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

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 jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, u kobiet 17,99 na 100 000.

Ogółem 5 lat przeżywa około 10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji raka niedrobnokomórkowego wynosi około 40% (do operacji kwalifikuje się tylko 15–20% chorych).

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w leczeniu NRDP u pacjentów z pozytywnym wynikiem ALK, z progresją po kryzotynibie oraz przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego zaleca się alektynib, certynib, brygatynib, loratynib.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2019 poz. 50), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w programie lekowym B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34): erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib, kryzotynib, alektynib, pembrolizumab, niwolumab, atezolizumab i nintedanib, brygatynib;
- w chemioterapii: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, docetaxelum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, irinotecanum, lanreotidum, methotrexatum, mitomycinum, octreotidum, paclitaxelum, pemetreksed, topotecanum, vincristinum oraz vinorelbinum.

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Alunbrig wskazał alektynib. Wybór ten uznać należy za zasadny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Alunbrig zawiera substancję czynną brygatynib, który jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanzacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). Brygatynib hamował autofosforylację ALK i fosforylację za pośrednictwem ALK dalszego białka sygnałowego STAT3 w badaniach in vitro oraz in vivo.

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

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Alunbrig we wskazaniu węższym niż wymienione (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono naiwne porównania obejmujące zestawienie grup brygatynibu i m.in. grup alektynibu z różnych badań. Do przeglądu systematycznego włączono:

- 2 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. Do badania włączono 222 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 20 miesięcy. Badanie 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).

- Study 101 – badanie kliniczne I/II fazy gdzie porównywano podawanie brygatynibu w różnych dawkach. Do badania włączono 137 pacjentów. Okres obserwacji wynosił 50 miesięcy. Badanie oceniono na 7/8 gwiazdek w skali NOS.
- 3 badania dotyczące alektynibu:
  - ALUR – randomizowane badanie kliniczne III fazy gdzie porównywano alektynib, docetaksel oraz pemetreksed wśród pacjentów z zaawansowanym lub nawracającym NDRP / NDRP z przerzutami, z rearanżacją genu ALK, u których zastosowano już II linie terapii (chemioterapia i kryzotynib). Do badania włączono 107 pacjentów. Okres obserwacji wynosił do 24 miesięcy. Badanie zostało ocenione jako badanie o nieznanym ryzyku błędu (niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki).
  - 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). Do badania włączono 138 pacjentów. Okres obserwacji wynosił do 73 tygodni. Badanie oceniono na 6/8 punktów w skali NICE (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).
  - 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. Do badania włączono 87 pacjentów. Okres obserwacji wynosił do 31 tygodni. Badanie oceniono na 6/8 punktów w skali NICE (utrata punktów wynikała z braku stwierdzenia, że pacjenci byli włączani do badania kolejno oraz braku przedstawienia wyników w podziale na podgrupy).

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR (ang. *Hazard Ratio*) – iloraz hazardu określa względne prawdopodobieństwo zajścia jakiegoś zdarzenia w grupie badanej w porównaniu do grupy komparatora w określonym czasie przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.
- RR (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) - ryzyko względne określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora.
- OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans, stosunek szans wystąpienia danego zdarzenia w jednej grupie do szansy jego wystąpienia w innej grupie.
- RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka, różnica pomiędzy ryzykiem w grupie eksperymentalnej i w grupie kontrolnej.

Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariuszy:

- EORTC QLQ-C30 - kwestionariusz składający się z sześciu obszarów dotyczących funkcjonowania (fizycznego, poznawczego, emocjonalnego, funkcjonowania roli, społecznego i ogólnej jakości życia) oraz dziewięciu skal oceniających objawy chorobowe (zmęczenie, ból, nudności/wymioty, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe).

### Skuteczność

#### Naiwne porównanie wyników i porównanie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (porównanie pośrednie z dopasowaniem, ang. matching adjusted indirect comparison - MAIC)

Wyniki porównań wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść brygatynibu względem komparatora dla następujących punktów końcowych:

- wydłużenia przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*):
  - badania ALTA vs ALUR: prawdopodobieństwo OS w grupie brygatynibu było wyższe:
    - o 55%, naiwne HR=0,45 (95% CI: 0,23; 0,87),
    - o 64%, MAIC HR=0,36 (95% CI: 0,16; 0,77);
  - badania ALTA/Study 101 vs ALUR: prawdopodobieństwo OS w grupie brygatynibu było wyższe:
    - o 55%, naiwne HR=0,45 (95% CI: 0,24; 0,86),
    - o 54%, MAIC HR=0,46 (95% CI: 0,23; 0,92);
  - badania ALTA vs NP28761: prawdopodobieństwo OS w grupie brygatynibu było wyższe:
    - o 41%, naiwne HR=0,59 (95% CI: 0,37; 0,95),
    - o 39%, MAIC HR=0,61 (95% CI: 0,38; 0,98);
  - badania ALTA/Study 101 vs NP28761: prawdopodobieństwo OS w grupie brygatynibu było wyższe:
    - o 40%, naiwne HR=0,60 (95% CI: 0,38; 0,93),
    - o 37%, MAIC HR=0,63 (95% CI: 0,41; 0,98).
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) w ocenie badacza:
  - badania ALTA vs ALUR: prawdopodobieństwo PFS w grupie brygatynibu było wyższe:
    - o 46 %, naiwne HR=0,54 (95%CI 0,32; 0,91),
    - o 52%, MAIC HR=0,48 (95%CI 0,27; 0,85);
  - badania ALTA/Study 101 vs ALUR: prawdopodobieństwo PFS w grupie brygatynibu było wyższe:
    - o 46%, naiwne HR=0,54 (95%CI 0,33; 0,89),
    - o 47%, MAIC HR=0,53 (95%CI 0,31; 0,92);
  - badania ALTA vs NP28761: prawdopodobieństwo PFS w grupie brygatynibu było wyższe:
    - o 32%, naiwne HR=0,68 (95%CI 0,49; 0,95),
    - o 38%, MAIC HR=0,62 (95%CI 0,43; 0,90);

- badania ALTA/Study 101 vs NP28761: prawdopodobieństwo PFS w grupie brygatynibu było wyższe:
  - o 29%, naiwne HR=0,71 (95%CI 0,52; 0,95),
  - o 28%, MAIC HR=0,72 (95%CI 0,53; 0,98).
- wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji:
  - badania ALTA vs NP28761: prawdopodobieństwo PFS w grupie brygatynibu było wyższe:
    - o 41%, naiwne HR=0,59 (95%CI 0,40; 0,86),
    - o 41%, MAIC HR=0,59 (95%CI 0,40; 0,86).
- wyższej szansy uzyskania wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *overall response rate*) w ocenie badacza:
  - badania ALTA vs ALUR, szansa wyższa dwukrotnie, OR=2,15 (95%CI 1,17; 3,95), RD=0,19 (95%CI 0,04; 0,33),
  - badania ALTA vs ALUR/NP28673/NP28761, szansa wyższa prawie dwukrotnie, OR=1,59 (95%CI 1,02; 2,48), RD=0,12 (95%CI 0,01; 0,22).
- wyższej szansy uzyskania wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) w ocenie niezależnej komisji:
  - badania ALTA vs NP28761, szansa wyższa prawie dwukrotnie, MAIC OR =1,98 (95%CI 1,12; 3,54).

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, RD=0,05 (0,003; 0,09]

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla punktów końcowych obejmujących:

- przeżycie całkowite dla porównywanych badań: ALTA vs NP28673, ALTA/Study 101 vs NP28673,
- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w ocenie badacza dla porównywanych badań: ALTA vs NP28673, ALTA vs NP28761,
- wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji dla porównywanych badań: ALTA vs NP28673, ALTA vs NP28673/NP28761,
- wskaźnik kontroli choroby dla porównywanych badań: ALTA vs ALUR, ALTA vs NP28673,
- odpowiedź całkowita w ocenie badacza choroby dla porównywanych badań: ALTA vs ALUR,
- odpowiedź częściowa dla porównywanych badań: ALTA vs ALUR, ALTA vs NP28673, ALTA vs NP28761, ALTA vs NP28673/NP28761,
- czas trwania odpowiedzi dla porównywanych badań: ALTA vs ALUR, ALTA vs NP28673, ALTA vs NP28761.

W badaniu ALTA jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka EORTC QLQ-C30. Wyjściowo średnie wartości (SD) globalnej przekształconej oceny jakości życia (skala 1-100, przy czym 100 oznacza najlepszy wynik) wynosiły 52,39 (27,42) dla ramienia A (brygatynib, 90 mg/1 x dz.) i 58,49 (23,40) dla ramienia B (brygatynibu 180 mg/1 x dz. 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.)

### Analiza sieciowa

Wyniki analizy sieciowej wskazują na wyniki istotne statystycznie na korzyść brygatynibu względem alektynibu dla punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS):
  - Uwzględnione badania dla brygatynibu - ALTA i Study 101:
    - Prawdopodobieństwo OS wyższe o 38%, HR=0,62 [95%CI: 0,48; 0,80] - model efektów stałych,
    - Prawdopodobieństwo OS wyższe o 39%, HR=0,61 [95%CI: 0,43; 0,84] - model efektów losowych;
  - Uwzględnione badania dla brygatynibu - ALTA:
    - Prawdopodobieństwo OS wyższe o 43%, HR=0,57 [95%CI: 0,43; 0,77] - model efektów stałych,
    - Prawdopodobieństwo OS wyższe o 44%, HR=0,56 [95%CI: 0,36; 0,81] - model efektów losowych.
- Przeżycie wolne od progresji (PFS):
  - Uwzględnione badania dla brygatynibu - ALTA i Study 101:
    - Prawdopodobieństwo PFS wyższe o 42%, HR=0,68 [95%CI 0,52; 0,88] - model efektów stałych,
    - Prawdopodobieństwo PFS wyższe o 43%, HR=0,67 [95%CI: 0,44; 1,00] - model efektów losowych (wynik na granicy istotności statystycznej);
  - Uwzględnione badania dla brygatynibu - ALTA:
    - Prawdopodobieństwo PFS wyższe o 40%, HR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76] - model efektów stałych,
    - Prawdopodobieństwo PFS wyższe o 40%, HR=0,60 [95%CI: 0,44; 0,82] - model efektów losowych.
- Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) przy uwzględnieniu badania ALTA. Szansa uzyskania punktu końcowego była prawie dwukrotnie wyższa, zarówno przy wykorzystaniu modelu efektów stałych (OR=1,82 [95%CI: 1,30; 2,57]) jak i modelu efektów losowych (OR=1,81 [95%CI: 1,15; 2,87]).

### Bezpieczeństwo

#### Zestawienie wyników dla brygatynibu i alektynibu

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:

- o w badaniu ALUR nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które występowałyby u co najmniej 20% badanych,
- o w badaniu NP28673 były to: zaparcia (33%) oraz zmęczenie (26%),
- o 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%),
- o w analizie zbiorczej z tych trzech badań (ALUR, NP28673, NP28761) były to: zaparcie (30%) oraz zmęczenie (23%).

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 (ALUR, NP28673, NP28761), zdarzeniem niepożądanym, które wystąpiło u co najmniej 5% pacjentów był podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (5%).

#### Analiza sieciowa

W porównaniu brygatynibu z alektynibem wykazano, że:

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych jest istotnie statystycznie dwukrotnie 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;
- prawdopodobieństwo doświadczenia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego stopnia 3. lub 4. jest istotnie statystycznie większe (prawie czterokrotnie) 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.

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

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 okołoooczodołowy, obrzęk twarzy, uogólniony obrzęk, obrzęk obwodowy) oraz gorączka.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa.

#### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio skuteczność brygantynibu z alektynibem, 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 brygatynibu i m.in. grup alektynibu z różnych badań. W przypadku zmiennych binarnych przeprowadzono własne obliczenia statystyczne przy wykorzystaniu oprogramowania Excel 2016, natomiast w przypadku zmiennych ciągłych zestawiono ze sobą mediany oraz 95% przedziały ufności, a także wykorzystano dostępne dane nieopublikowane – 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*) pochodzące z raportu przygotowanego przez Tolley Health Economics Ltd. dla firmy Takeda. Należy jednak mieć na uwadze, że wiarygodność porównań pośrednich jest ograniczona z uwagi na charakter samej metody. Pośrednie porównania mogą być obciążone zarówno obserwowanymi, jak i nieobserwowanymi różnicami między próbami klinicznymi. Choć zastosowanie MAIC może usunąć lub zmniejszyć zaobserwowane różnice między próbami, niezauważone różnice mogą powodować resztkowe zakłócenie;

- Dodatkowo, w ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki nieopublikowane dot.



- 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), przedstawiono jedynie zestawienie liczby zdarzeń z poszczególnych badań.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- Niemożliwe było uwzględnienie badania Study 101 we wszystkich analizach, w tym również w analizie bezpieczeństwa;
- Sposób prezentacji danych z zakresu jakości życia w badaniu ALTA uniemożliwił przeprowadzenie analizy porównawczej z komparatorem.
- Należy zaznaczyć, że przy wykorzystaniu odmiennych modeli (model efektów stałych, model efektów losowych) w analizie bezpieczeństwa odmienne jest wnioskowanie dot. istotności statystycznej różnic w ocenianych punktach końcowych.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na*

pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej brygatynibu przeprowadzono względem alektynibu z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów w dożywotnim (14,03 lata) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent, perspektywa zbliżona do NFZ). W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono koszty związane 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.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Dobór wybranej techniki analitycznej przez wnioskodawcę wydaje się być podejściem konserwatywnym i prawidłowym. Niemniej jednak w związku z faktem, że w analizie złożonej do CADTH wykonano analizę użyteczności kosztów oraz mając na uwadze uzyskane wyniki w ramach analizy klinicznej w opinii Agencji zasadne byłoby wykonanie tego typu analizy w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego. Analiza użyteczności kosztów stanowiłaby wówczas uzupełnienie dla wykonanej analizy minimalizacji kosztów.
- W analizach ekonomicznych przedłożonych agencjom NICE i SMC, za komparator posłużył cerytynib – z tego powodu 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.

- 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 dla analizowanych produktów leczniczych.
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. 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 (5 lat) — horyzont zbliżony do horyzontu badania ALTA.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 754 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z faktem, że analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku Alunbrig nad komparatorem alektynibem zachodzą okoliczności 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 (niezależnie od uwzględnienia RSS)

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

**Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która rozpoczynać będzie

leczenie brygatynibem po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted] w kolejnych latach finansowania. W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszt substancji czynnych (brygatynib, alektynib), podania leków, monitorowania stanu pacjenta do progresji choroby, leczenia oraz monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby, opieki terminalnej, koszt leków stosowanych wspomagająco, leczenia działań niepożądanych.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ:

- 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.
- 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, wpłynęła na zmianę liczebności populacji stosującej tę substancję w ramach II+ linii leczenia. W ramach analizy wnioskodawca nie dysponował danymi NFZ odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia kryzotynibem w ramach I linii oraz 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 powyższym, w celu oszacowania liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia kryzotynibem, wykorzystano dane od ekspertów klinicznych przedstawione w analizach weryfikacyjnych dla alektynibu oraz cerytynibu. Ze względu na brak adekwatnych danych odnośnie odsetka pacjentów kwalifikujących się do I lub do II+ linii leczenia kryzotynibem, w ramach analizy wykorzystano dane odnośnie rozkładu pacjentów leczonych kryzotynibem w przypadku populacji ROS1+ NDRP. Przyjęto, że w przypadku ALK+ NDRP rozkład pacjentów będzie kształtować się na podobnym poziomie. Może to jednak nie oddawać rzeczywistej liczebności pacjentów kwalifikujących się do terapii brygatynibem.

- [redacted]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Warto rozważyć połączenie wnioskowanego programu z obowiązującym już programem *B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)* obejmującym m. in. komparator - alektynib.

Jednocześnie, zgodnie z sugestią Rady Przejrzystości i mając na względzie zbliżony mechanizm działania w ocenianym wskazaniu należy rozważyć włączenie brygatynibu do istniejącej grupy limitowej alektynibu.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

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.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2020;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2019;
- European Society for Medical Oncology - ESMO 2018;

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

W wytycznych NCCN z 2020 roku wskazano, że w leczeniu drugiej i kolejnej linii po niepowodzeniu terapii kryzotynibem można zastosować m.in. leczenie brygatynibem.

W wytycznych ESMO z 2018 roku wskazano, że u pacjentów z NDRP z pozytywnym wynikiem ALK, z progresją po kryzotynibie oraz przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, leczenie powinno być prowadzone następną generacją ALK TKI, tzn. substancjami czynnymi takimi jak alektynib lub certynib. U pacjentów, którzy mają progresję po ALK TKI drugiej generacji, inhibitory ALK następnej generacji, takie jak brygatynib lub loratynib, są zalecane, jeśli są dostępne.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną.

W rekomendacjach pozytywnych (National Centre for Pharmacoeconomics 2019, National Institute for Health and Care Excellence 2019, Scottish Medicines Consortium 2019) zwraca się głównie uwagę na dłuższe przeżycie oraz dłuższe przeżycie do pogorszenia stanu w porównaniu pośrednim z komparatorem oraz ograniczoną populacją.

W rekomendacji negatywnej (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019) zwraca się głównie uwagę na brak wiarygodnych badań porównujących do technologii alternatywnych w zakresie istotnych punktów końcowych.

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.02.2020r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1841.2019.12.PB, PLR.4600.1840.2019.12.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: 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 na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 62/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”
2. Raport nr OT.4331.9.2020 „Wniosek o refundację leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17.08.2020 r.