



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**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”**

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

- *Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych 30 mg, EAN 07038319119970,*
- *Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych 90 mg, 180 mg (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg) EAN 07038319119987,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag* .

*Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: należałoby rozważyć połączenie wnioskowanego programu z obowiązującym już programem B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” obejmującym m. in. komparator - alektynib. Konieczne jest przeprowadzenie procesu ujednoczenia zapisów wspólnego programu.*

### **Uzasadnienie**

#### *Problem decyzyjny*

*Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie i 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. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. W ostatnich latach duże nadzieje budzi wprowadzenie nowych leków w ramach tzw. terapii celowanej, która polega na zastosowaniu leku bezpośrednio oddziałującego na charakterystyczny element komórki nowotworowej. Zastosowanie takiej terapii jest możliwe po szczegółowej ocenie patomorfologicznej i genetycznej materiału uzyskanego w procesie diagnostyki nowotworu.*

*Zidentyfikowany po raz pierwszy w NDRP w 2007 roku, onkogen fuzji jądrowej EML4-anaplastycznej kinazy chłoniaka (ALK), jest jednym z białek aktywujących*



szlaki sygnalizacji 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 względnie małej częstotliwości występowania połączenia EML4-ALK, istotne jest wykonywanie badań w kierunku wykrycia rearanżacji ALK, ponieważ jej obecność w komórkach raka płuca jest związana z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie — inhibitorami ALK.

Oceniany lek (brygatynib) jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanżacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R).

W 2019 roku RP i Prezes Agencji wydali pozytywną opinię na temat objęcia refundacją produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim rakiem, po wcześniejszym leczeniu kryzotyningiem

#### Dowody naukowe

W analizach skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii, biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych (rozpoczęcie finansowania ze środków publicznych alektynibu), wybrano jako jedyny komparator alektynib. Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio skuteczność brygantynibu 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. Dlatego, na użytek analizy, przeprowadzono naiwne porównania obejmujące zestawienie grup brygatynibu i alektynibu z różnych badań, a także wyniki ryzyka względnego, uzyskane z analizy porównawczej przeprowadzonej metodą MAIC (ang. matching adjusted indirect comparison),

Dodatkowo, przedstawiono także wyniki porównania sieciowego (ang. network meta-analysis, NMA),

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

#### **Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej**

##### **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 istotności statystycznej. W przypadku porównania przeprowadzonego w analizie sieciowej, w którym po stronie brygatynibu uwzględniono dane w oparciu o wyniki dwóch badań (ALTA i Study 101), wskazano na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu. Również w przypadku porównania, gdy dane dla brygatynibu oparto wyłącznie na badaniu ALTA, wynik wskazuje na statystycznie istotną przewagę brygatynibu względem alektynibu.

### **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 oraz 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.

### **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 porównaniu do alektynibu.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### **Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 20% badanych:**

- w badaniu ALTA, dotyczącym brygatynibu, zdarzeniami niepożądanymi były: nudności (50%), biegunka (46%), kaszel (41%), ból głowy (39%), podwyższona fosfokinaza kreatynowa we krwi (36%), wymioty (35%), zmęczenie (35%), nadciśnienie (28%), duszność (27%), zmniejszony apetyt (25%), skurcze mięśni

(24%), ból pleców (24%), zaparcie (23%), wysypka (21%) oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (20%);

- przypadku badań dla alektynibu, w analizie zbiorczej z trzech badań ALUR, NP28673 i NP28761, zdarzeniami niepożądanymi były: zaparcie (30%) oraz zmęczenie (23%).

#### **Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia**

- 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: podwyższona aktywność 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, występującym u co najmniej 5% pacjentów była podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (5%).

#### **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.

#### **Wystąpienie 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 oraz nieistotnie statystycznie większe przy przyjęciu modelu efektów losowych.

W wytycznych PTOK z 2019 roku nie odniesiono się do stosowania brygatynibu po niepowodzeniu terapii kryzotynibem. W wytycznych NCCN z 2019 roku wskazano, że w leczeniu drugiej i kolejnej linii, po niepowodzeniu terapii kryzotynibem, można zastosować m.in. leczenie brygatynibem. W wytycznych ESMO z 2018 roku wskazano, że u pacjentów z NDRP z pozytywnym wynikiem ALK, z progresją po kryzotynibie oraz przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, leczenie powinno być prowadzone następną generacją ALK TKI, tzn. substancjami czynnymi takimi jak alektynib lub cerytynib. U pacjentów, którzy mają progresję po ALK TKI drugiej generacji, są zalecane inhibitory ALK następnej generacji, takie jak brygatynib lub loratynib, jeśli są dostępne.

### Problem ekonomiczny

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. [REDAKTOWANE]

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej [REDAKTOWANE]

[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 odpowiednio [REDAKTOWANE]. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się [REDAKTOWANE]

#### **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 argumenty kliniczne (dłuższe przeżycie całkowite oraz czasu do progresji choroby, w porównaniu pośrednim z komparatorem) oraz ograniczoną populację pacjentów. W jednej rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na brak wiarygodnych badań bezpośrednio porównujących alternatywne technologie.

#### Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna proponowanego schematu leczenia oraz [REDAKTOWANE]

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.9.202 „Wniosek o refundację leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego «Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca»”, 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 r., poz. 1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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