



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Alunbrig (brygatynib)**  
**we wskazaniu:**  
**„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca**  
**(ICD-10 C34)”**  
**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.51.2020

Data ukończenia: 5 lutego 2021 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 2020, poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**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 2020, poz. 2176) 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 2019, poz. 1781).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.; Pfizer Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o.; Pfizer Polska Sp. z o.o o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska Sp. z o.o.; Pfizer Polska Sp. z o.o

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALC</b>	alektynib
<b>ALK</b>	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)
<b>ALT/AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>a-MAIC</b>	ang. anchored MAIC
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AUC</b>	obszar pod krzywą (ang. area under curve)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	ang. All Wales Medicines Strategy Group
<b>BIRC</b>	niezależna zaślepią komisja (ang. blinded independent review committee)
<b>BRG</b>	brygatynib
<b>CEAC</b>	krzywa akceptowalności (ang. cost-effectiveness acceptability curve)
<b>CER</b>	certynib
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CPK</b>	fosfokinaza keratynowa (ang. creatine phosphokinase)
<b>CRZ</b>	kryzotynib
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DOC</b>	docetaksel
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>EGFR</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ENS</b>	ensartynib
<b>ESMO</b>	ang. European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	ang. Food and Drug Administration
<b>HAS</b>	fran. Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	hazard względny (ang. hazard ratio)
<b>HRQL / HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>IA1</b>	pierwsza analiza pośrednia (ang. interim analysis 1)
<b>IA2</b>	druga analiza pośrednia (ang. interim analysis 2)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>KK</b>	Konsultant Krajowy
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KW</b>	Konsultant Wojewódzki
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
<b>LOR</b>	lorlatynib
<b>LSM</b>	średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean)
<b>MAIC</b>	porównanie pośrednie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison)
<b>MD</b>	średnia różnica (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	ang. National Comprehensive Cancer Network
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>OUN / CNS</b>	ośrodkowy układ nerwowy

<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PMX</b>	pemetreksed
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
<b>RD</b>	rożnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RECIST</b>	kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SMC</b>	ang. Scottish Medicines Consortium
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (ang. treatment-emergent adverse events)
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>un-MAIC</b>	ang. unanchored MAIC
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
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 .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	45
4.3.	Komentarz Agencji .....	48
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>50</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	55
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	67
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	69
5.4.	Komentarz Agencji .....	70
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>72</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	72
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	73
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	80
6.4.	Komentarz Agencji .....	80
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>84</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>86</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>87</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>93</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>95</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>96</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>100</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 01.12.2020 r.  
PLR.4500.676.2020.9.PB  
PLR.4500.677.2020.9.PB  
PLR.4500.678.2020.9.PB  
PLR.4500.679.2020.9.PB

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 180 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119956
    - Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 90 mg; 180 mg, 28, tabl., (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg), EAN: 07038319119987
    - Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 90 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119963
    - Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 30 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119970
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- dla opakowania 180 mg, 28 tabl. – [REDACTED]
  - dla opakowania 7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg – [REDACTED]
  - dla opakowania 90 mg, 28, tabl. – [REDACTED]
  - dla opakowania 30 mg, 28, tabl. – [REDACTED]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dania

---

Wnioskodawca

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
ul. Prosta 68,  
00-838 Warszawa  
Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 01.12.2020 r., znak PLR.4500.676.2020.9.PB, PLR.4500.677.2020.9.PB, PLR.4500.678.2020.9.PB, PLR.4500.679.2020.9.PB (data wpływu do AOTMiT 01.12.2020 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 180 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119956,
- Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 90 mg; 180 mg, 28, tabl., (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg), EAN: 07038319119987,
- Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 90 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119963,
- Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 30 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119970.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.01.2021 r., znak OT.4331.51.2020.EL.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.02.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████, ██████████, ██████████, Analiza problemu decyzyjnego, Brygatynib (Alunbrig) w terapii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK, Wersja 2.0, Kraków – czerwiec 2020,
- ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, Analiza kliniczna, Brygatynib (Alunbrig) w terapii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK, Wersja 2.0, Kraków – czerwiec 2020,
- ██████████, ██████████, ██████████, Analiza ekonomiczna, Brygatynib (Alunbrig) w terapii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK, Wersja 2.0, Kraków – czerwiec 2020,
- ██████████, ██████████, ██████████, Analiza wpływu na budżet, Brygatynib (Alunbrig) w terapii pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK, Wersja 2.0, Kraków – czerwiec 2020.



### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig (brigatin bum), tabletki powlekane, 180 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119956</li> <li>Alunbrig (brigatin bum), tabletki powlekane, 90 mg; 180 mg, 28, tabl., (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg), EAN: 07038319119987</li> <li>Alunbrig (brigatin bum), tabletki powlekane, 90 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119963</li> <li>Alunbrig (brigatin bum), tabletki powlekane, 30 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119970</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01XE43
<b>Substancja czynna</b>	brygatynib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Alunbrig wynosi 90 mg raz na dobę przez pierwszych 7 dni, następnie 180 mg raz na dobę.</p> <p>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.</p> <p>Jeśli dawka zostanie pominięta lub wystąpią wymioty, nie należy podawać dodatkowej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć w planowanym czasie.</p> <p>Leczenie należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne u pacjenta.</p>
<b>Droga podania</b>	doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Brygatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanzacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). Brygatyn b hamował autofosforylację ALK i fosforylację za pośrednictwem ALK dalszego białka sygnałowego STAT3 w badaniach <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i>.</p> <p>Brygatynib hamował proliferację <i>in vitro</i> linii komórkowych charakteryzujących się ekspresją białek fuzyjnych EML4-ALK i NPM-ALK i wykazywał zależne od dawki hamowanie wzrostu ksenoprzeszczepu EML4-ALK-dodatniego NDRP u myszy. Brygatyn b hamował <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> żywotność komórek z ekspresją zmutowanych postaci EML4-ALK związanych z opornością na inhibitory ALK, w tym G1202R i L1196M.</p>

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie Europejskiej Agencji Leków, produkt leczniczy Alunbrig oprócz wnioskowanych dawek i opakowań jest dostępny również:

- w dawce 30 mg w butelce po 60 tabletek (EU/1/18/1264/001) i po 120 tabletek (EU/1/18/1264/002),
- w dawce 30 mg w blistrze po 56 tabletek (EU/1/18/1264/003) i po 112 tabletek (EU/1/18/1264/004),
- w dawce 90 mg w butelce po 7 tabletek (EU/1/18/1264/005) i po 30 tabletek (EU/1/18/1264/006),
- w dawce 90 mg w blistrze po 7 tabletek (EU/1/18/1264/007),
- w dawce 180 mg w butelce po 30 tabletek (EU/1/18/1264/009).

Źródło: ChPL Alunbrig, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/alunbrig-epar-all-authorized-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/alunbrig-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf) (data dostępu: 11.01.2021 r.)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	22.11.2018 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, ang. anaplastic lymphoma kinase – kinaza chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inh bitorem ALK. Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, leczonych wcześniej kryzotynibem.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt objęty dodatkowym monitorowaniem.

Źródło: ChPL Alunbrig, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig> (data dostępu: 11.01.2021 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Alunbrig nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu, był natomiast dwukrotnie oceniany we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem (obie oceny dotyczyły tego samego wskazania, ale obejmowały inne opakowania leku).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Nr i data wydania</b>	<b>Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT</b>
<b>SRP nr 77/2019 z dnia 02.09.2019 r.</b>	<p>„Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046260649637,</li> <li>• Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych à 180 mg, EAN: 07046261705349,</li> <li>• Alunbrig (brygatynib), 7 tabletek powlekanych à 90 mg, EAN: 07046261113250,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>„(...)”</p> <p>Dostępne dowody naukowe na skuteczność i bezpieczeństwo brygatynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z dwóch badań klinicznych ALTA (Huber 2018, Kim 2017) i badania 101 (Bazhenova 2017, Gettinger 2016). Przeprowadzone porównanie (analiza MAIC, analiza sieciowa) z aktualnie finansowanym w Polsce komparatorem (alektynibem) wykazało, że brygatynib ma przewagę nad komparatorem pod względem przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika ka obiektywnych odpowiedzi. Nie wykazano różnic, między innymi pod względem wskaźnika kontroli choroby, odpowiedzi całkowitej oraz częściowej. Podsumowując, dostępne dane wskazują, że brygatynib jest co najmniej tak samo skuteczny, jak obecnie finansowany komparator. Należy mieć jednak na uwadze, że brak jest porównań bezpośrednich, a ze względu na brak badań dotyczących zastosowania brygatyn bu z grupą kontrolną, niemożliwe było również przeprowadzenie typowego porównania pośredniego. W związku z tym uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością.</p> <p>Wyniki analizy danych pochodzących z badań klinicznych wskazują na zadowalający profil bezpieczeństwa brygatynibu. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności (50%), biegunka (46%), kaszel (41%), ból głowy (39%), podwyższona fosfokinaza kreatynowa we krwi (36%), wymioty (35%), zmęczenie (35%), nadciśnienie (28%), duszność (27%), zmniejszony apetyt (25%), skurcze mięśni (24%), ból pleców (24%), zaparcie (23%), wysypka (21%) oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (20%). Należy podkreślić, że brygatyn b jest lekiem o stosunkowo krótkiej obecności na rynku, dlatego populacja, w której stosowano lek jest jeszcze niewielka.</p> <p>Według rekomendacji klinicznych, brygatyn b może być rozważany jako opcja terapeutyczna u pacjentów z rearanżacją genu ALK. Wytyczne NCCN z 2019 rekomendują podawanie brygatynibu w drugiej i kolejnych liniach leczenia, po niepowodzeniu terapii kryzotynibem (analogicznie jak w przypadku proponowanego programu lekowego). Rekomendacje ESMO 2018 sugerują stosowanie brygatynibu u pacjentów po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem oraz alektyn bem lub certynibem, czyli w trzeciej linii leczenia. Polskie wytyczne, PTOK 2019 nie formułują bezpośrednich zaleceń dotyczących stosowania brygatynibu.</p>

	<p>Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2019, SMC 2019 i NCPE 2019) oraz jedną rekomendację negatywną (CADTH 2019). W rekomendacjach pozytywnych wskazuje się na potencjalny dobry efekt kliniczny, uzależniając jednocześnie finansowanie leku od redukcji kosztów. W rekomendacji negatywnej wskazuje się na ograniczone dane dotyczące porównań z komparatorami (w tym z alektyn bem).</p> <p>Eksperti kliniczni popierają finansowanie wnioskowanej technologii.</p> <p>Problem ekonomiczny Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów.</p> <p>[REDAKOWANE]</p> <p>[REDAKOWANE]</p> <p>[REDAKOWANE]</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Alunbrig jest lekiem zarejestrowanym do leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i rearanżacją genu ALK w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia kryzotylnibem. Wyniki badania klinicznego II fazy (ALTA) i badania 101 (badanie I/II fazy) wykazały, że brygatynib jest skuteczną opcją terapeutyczną u pacjentów po niepowodzeniu leczenia kryzotylnibem, przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa”.</p>
<p><b>RP nr 75/2019 z dnia 03.09.2019 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig (brygatyn b) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>„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 kryzotylnibem. 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.</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet wykazano [REDAKOWANE] dla płatnika publicznego po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla brygatynibu.</p> <p>Mając na uwadze efekty zdrowotne możliwe do uzyskania przy stosowaniu brygatynibu, przy jednoczesnej redukcji ryzyka nadmiernego obciążenia płatnika publicznego i możliwych [REDAKOWANE], Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu Alunbrig w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim po wcześniejszym leczeniu kryzotylnibem”.</p>
<p><b>SRP nr 62/2020 z dnia 31.08.2020 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alunbrig (brygatynib), 28 tabletek powlekanych 30 mg, EAN 07038319119970,</li> <li>• Alunbrig (brygatyn b), 28 tabletek powlekanych 90 mg, 180 mg (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg) EAN 07038319119987,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag [REDAKOWANE].</p> <p>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”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>„(...)</p> <p>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 alektyn b. Nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio skuteczność brygatynibu z m.in. alektyn bem (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), [REDAKOWANE]</p>

	<p>[redacted]. Dodatkowo, przedstawiono także wyniki porównania sieciowego (ang. Network meta-analysis, NMA), [redacted].</p> <p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brygatynibu i alektynibu przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań: ALTA, Study 101, ALUR, NP28673 oraz NP28761.</p> <p><b>Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej</b></p> <p><b>Przeżycie całkowite</b></p> <p>Dla większości porównań odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść brygatynibu – wyjątek stanowi porównanie z alektynbem na podstawie danych z badania NP28673, w przypadku którego różnica pomiędzy porównywanymi technologiami nie osiągnęła poziomu 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) wskazują 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.</p> <p><b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b></p> <p>Dla wszystkich porównań, dla których dostępne były dane z zakresu ryzyka względnego, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść brygatynibu.</p> <p>(...)</p> <p><b>Zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu ALTA, dotyczącym brygatynibu, zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu 3. stopnia lub większym pojawiającymi się podczas leczenia, dla wcześniejszej daty odcięcia (...) były: podwyższona aktywność fosfatazy kreatynowej we krwi (9%) oraz nadciśnienie (6%). Dla późniejszej daty odcięcia (...) nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. stopnia lub większym, które wystąpiłyby u co najmniej 5% pacjentów,</li> <li>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 asparaginowej (5%).</li> </ul> <p>(...)</p> <p><b>Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa</b></p> <p>Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p><b>Wpływ na budżet płatnika publicznego</b></p> <p>Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej [redacted] Całkowite koszty refundacji terapii (brygatyn b + 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 odpowiednio [redacted]. Pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się [redacted]</p> <p><b>Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej</b></p> <p>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.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest udowodniona skuteczność kliniczna proponowanego schematu leczenia oraz [redacted].</p>
<p><b>RP nr 62/2020 z dnia 01.09.2020 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig (brygatyn b) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>„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</p>

	<p>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.</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet wykazano [redacted] [redacted] dla płatnika publicznego po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla brygatyn bu.</p> <p>Mając na uwadze efekty zdrowotne możliwe do uzyskania przy stosowaniu brygatyn bu, 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 kryzotyn bem. (...)"</p>
--	--

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dla opakowania 180 mg, 28 tabl. – [redacted]</li> <li>dla opakowania 7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg – [redacted]</li> <li>dla opakowania 90 mg, 28, tabl. – [redacted]</li> <li>dla opakowania 30 mg, 28, tabl. – [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca grupa limitowa: 1209.0, Brygatyn b.
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[redacted]</li> </ul>

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
---	---

<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<p>Kryteria kwalifikacji (łącznie):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka;</li> <li>2. obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in situ hybridisation – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new generation sequencing – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>3. zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radykalnej radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii;</li> <li>4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</li> <li>5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) lub przerzuty do OUN bez cech progresji po leczeniu miejscowym lub przerzuty do OUN bez klinicznych objawów lub konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów;</li> <li>6. ustąpienie lub zmniejszenie do 2. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</li> <li>7. wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>8. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>9. 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);</li> <li>10. czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>11. czynność wątroby umożliwiająca leczenie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy (GGN) w przypadku stężenia bilirubiny <math>\leq 2</math> GGN lub</li> <li>b) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 3-krotnej górnej granicy normy (GGN) w przypadku stężenia bilirubiny <math>&gt; 2</math> GGN;</li> </ol> </li> <li>12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania brygatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.</li> </ol>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z zasadami terapii określonymi w punktach 1, 2 i 3, oraz</li> <li>• z kryteriami wyłączenia z programu.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stosowanie brygatynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</li> <li>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"> <li>a) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</li> <li>b) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni).</li> </ol> </li> <li>3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) 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 przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</li> <li>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.</li> </ol> </li> </ol>
<p><b>Kryteria wyłączenia</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. wystąpienie uogólnionej progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1. - powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%;</li> <li>2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</li> <li>3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 5.0. (ang. common terminology criteria for adverse events – version 5.0.);</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"><li>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.);</li><li>5. wystąpienie nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</li><li>6. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</li><li>7. przebyte wcześniej systemowe leczenie z powodu zaawansowanego nowotworu z wykorzystaniem innego inhbitora ALK;</li><li>8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</li><li>9. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</li></ol>
--	---

### 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:** istniejąca grupa limitowa 1209.0, *Brygatynib*. Propozycja zgodna z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 15).
- **poziom odpłatności:** bezpłatnie. Lek wydawany w ramach programu lekowego.
- **RSS:** brak uwag do zaproponowanego mechanizmu RSS.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja i klasyfikacja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Źródło: AWA OT.4331.35.2019

### Klasyfikacja

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

- płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne 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 złączają 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;
- wielkomórkowy (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 płuc.

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

Źródło: AWA OT.4331.35.2019

### 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 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 OT.4331.35.2019

### 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 OT.4331.35.2019

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac 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 te stanowiska włączono do niniejszego opracowania.

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6. Opinia eksperta klinicznego w zakresie danych epidemiologicznych

Wskazanie	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
<b>prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, KK w dziedzinie onkologii klinicznej</b>			
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)	300	450	I rok – 80 II rok – 100 III rok – 120
<b>dr n. med. Wiesław Bal – KW w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie)</b>			
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)	1500	900	I rok – 200 II rok – 300 III rok – 300

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>),
- European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>),
- National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.01.2021 r. Odnaleziono 3 wytyczne: europejskie European Society for Medical Oncology z 2020 roku (ESMO), amerykańskie National Comprehensive Cancer Network z 2020 roku (NCCN) oraz polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 roku (PTOK).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2020</b> (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca</u></p> <p>Pierwsza linia leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci ci powinni otrzymać leczenie I linii inhibitorem kinazy ALK włączając w to: kryzotyln b [I, A], cerytynib [I, B], alektynib [I, A] lub <b>brygatynib</b> [I, A],</li> <li>• stosowanie alektynibu związane jest z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby oraz z mniejszą toksycznością niż stosowanie kryzotyln bu oraz alektynib wykazuje aktywność względem przerzutów do centralnego układu nerwowego u pacjentów wcześniej nieleczonych [I, A],</li> <li>• stosowanie <b>brygatynibu</b> związane jest z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji choroby niż stosowanie kryzotyln bu (wyniki z drugiej analizy pośredniej) oraz <b>brygatynib</b> wykazuje aktywność względem przerzutów do centralnego układu nerwowego u pacjentów wcześniej nieleczonych [I, A],</li> <li>• u pacjentów z zajęciem centralnego układu nerwowego zastosowanie inhibitorów kinazy ALK jako leczenia pierwszej linii jest skuteczne – rekomendowane są: alektynib [III, A], brygatynib [III, B] lub cerytynib [IV, B],</li> <li>• cerytyn b jest lepszą opcją leczenia niż chemioterapia [I, B] i przypuszczalnie kryzotyln b [IV, B]; alektynib stanowi lepszą opcję leczenia niż kryzotylnib [I, A]; <b>brygatynib</b> stanowi lepszą opcję leczenia niż kryzotyln b [I, B],</li> </ul> <p>Druga oraz kolejne linie leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• każdy pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK powinien otrzymać inhibitor kinazy ALK nowej generacji jako terapię następnej linii, jeżeli nie otrzymał go wcześniej [I, A].</li> </ul> <p><b>Poziom i siła dowodów:</b></p> <p><u>Klasa zaleceń:</u></p> <p>A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowodu przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)</p> <p><u>Poziom wiarygodności danych:</u></p> <p>I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</p>
<p><b>NCCN 2020</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca</u></p> <p>W wytycznych przedstawiono m.in. schemat postępowania u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których zidentyfikowano rearanżację genu ALK:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rearanżacja genu ALK zidentyfikowana przed rozpoczęciem leczenia systemowego I linii: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ leczenie I linii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ preferowane: alektynib (kategoria: 1) lub <b>brygatynib</b> (kategoria: 1) lub lorlatynib (kategoria: 1),</li> <li>○ inne rekomendowane: cerytyn b (kategoria: 1),</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ przydatne w określonych okolicznościach: kryzotyrib (kategoria:1).</li> <li>• rearanżacja genu ALK zidentyfikowana w trakcie trwania leczenia I linii: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ leczenie I linii: należy dokończyć planowaną terapię systemową, włączając w to fazę jej podtrzymania lub przerwać jej podawania i rozpocząć podawanie: alektynibu (preferowane), <b>brygatynibu</b> (preferowane) lub lorlatynibu (preferowane) lub cerytynibu lub kryzotyribu.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Poziom i siła dowodów:</b> 1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
PTOK 2019 (Polska)	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia m.in. nowotworów płuca</b></p> <p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopień IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK powinni w pierwszej linii leczenia otrzymać jeden z <b>inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK</b> [I, A],</li> <li>• u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią [I, A],</li> <li>• postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetrekseid), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynu bu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, <b>inhibitorów ALK</b> (kryzotyrib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego [I, A],</li> <li>• 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].</li> </ul> <p><b>Jakość dowodów naukowych</b></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><b>Kategorie rekomendacji</b></p> <p>A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C - Wskazania określone indywidualnie</p>

W wytycznych europejskich ESMO z 2020 roku wskazano, że pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK w linii leczenia systemowego powinni otrzymać inhibitor kinazy ALK (wskazano kryzotyrib, cerytynib, alektynib i **brygatynib**). W przypadku drugiej i kolejnych linii leczenia wskazano, że każdy pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK powinien otrzymać inhibitor kinazy ALK nowej generacji jako terapię następnej linii, jeżeli nie otrzymał go wcześniej.

W wytycznych amerykańskich NCCN z 2020 roku wskazano, że w przypadku pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których zidentyfikowano rearanżację genu ALK należy zastosować alektynib (preferowany), **brygatynib** (preferowany), lorlatynib (preferowany), cerytynib (jako inny rekomendowany) lub kryzotyrib (przydatny w niektórych okolicznościach). W wytycznych wskazano, że w sytuacji, gdy identyfikacja rearanżacji genu ALK została dokonana podczas już trwającej terapii systemowej, innej niż leczenie inhibitorem kinazy ALK, można rozważyć jej dokończenie (łącznie z fazą podtrzymującą) lub jej przerwanie.

W wytycznych polskich PTOK z 2019 roku wskazano, że chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK powinni w pierwszej linii leczenia otrzymać jeden z **inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK** (nie wymieniono jakiego).

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
<b>prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, KK w dziedzinie onkologii klinicznej</b>				
Alektyn b	I linia – 70% II linia – 30%	I linia – 40% II linia – 50%		X
Cerytynib	I linia – 10% II linia – b.d.	I linia – 10%		
Kryzotynib	I linia – 20% II linia – 70%	I linia – 10% II linia – 40%	X	
<b>dr n. med. Wiesław Bal – KW w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie)</b>				
Leczenie objawowe	20	20	X	
Chemioterapia	10	10		
Alektyn b	50	35		X
Cerytynib	20	10		X

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 88) u pacjentów chorych na raka płuca można zastosować:

- w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34): afatynib, alektynib, atezolizumab, brygatynib, cerytynib, kryzotynib, durwalumab, nintedanib, niwolumab, osimertynib, pembrolizumab,
- w ramach chemioterapii: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, docetaxelum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, irinotecanum, lanreotidum, methotrexatum, mitomycinum, octreotidum, paclitaxelum, pemetreksed, topotecanum, vincristinum, vinorelbinum, gefitynibum, erlotinibum.

Mając na uwadze sposób finansowania wnioskowanego leku (program lekowy) jak i wskazanie, poniżej przedstawiono szczegółowe informacje jedynie dla leków możliwych do stosowania w NDRP ALK+ w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34).

**Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Alektynib</b>							
Alecensa, kaps. twarde, 150 mg	224 szt.	05902768001143	22826,62	23967,95	23967,95	bezpłatny	0
<b>Cerytynib</b>							
Zykadia, kaps. twarde, 150 mg	150 szt.	05909991220075	21089,56	22144,04	22144,04	bezpłatny	0
<b>Kryzotynib</b>							
Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt.	05909991004484	18587,23	19516,59	19516,59	bezpłatny	0
Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt.	05909991004507	23234,04	24395,74	24395,74	bezpłatny	0

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• alektyn b</li> <li>• kryzotynib</li> </ul>	<p>„Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję.</p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej zalecają w I linii leczenia ALK-dodatniego raka płuc zastosowanie leków z grupy inhibitorów kinazy ALK – tj. alektynibu, brygatyn bu, cerytynibu lub kryzotyn bu. Aktualnie w Polsce zarejestrowane i refundowane w przedmiotowym wskazaniu są trzy inhibitory ALK (kryzotynib, alektynib, cerytynib), natomiast czwarty preparat (brygatynib) stanowi interwencję wnioskowaną stanowiącą przedmiot niniejszej analizy.</p> <p>Pierwszym zarejestrowanym i dostępnym w Polsce inhibitorem ALK był kryzotyn b. Stanowi terapię o ugruntowanej pozycji, a zgodnie z danymi NFZ, jest również często stosowany, dlatego został uznany za komparator dla brygatynibu w ramach analiz HTA (...) Wytyczne ESMO nie zalecają jego stosowania przy stwierdzeniu przerzutów do OUN. Spójne z powyższym zaleceniem są również kryteria włączenia do aktualnie obowiązującego programu lekowego, które zakładają, że kryzotynib może być stosowany wyłącznie u pacjentów bez obecności przerzutów do OUN lub cech progresji przerzutów w OUN po wcześniejszym leczeniu miejscowym.</p> <p>Spśród wszystkich refundowanych w Polsce terapii, alektynib jest opcją najskuteczniejszą, często stosowaną oraz preferowaną przez wytyczne NCCN. Alektynib uzyskał wyższą siłę rekomendacji w wytycznych NCCN oraz ESMO niż cerytynib czy kryzotyn b. Ponadto, zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego, alektyn b jest jedynym preparatem refundowanym u pacjentów z ALK dodatnim rakiem płuca oraz obecnymi nieobjawowymi przerzutami do mózgu, podczas gdy kryzotynib oraz cerytynib finansowane są tylko w przypadku nieobecności przerzutów do mózgu lub cech progresji przerzutów w OUN po wcześniejszym leczeniu miejscowym. Jednocześnie, wnioskowane wskazanie refundacyjne dla brygatynibu jest zgodne z aktualnym wskazaniem refundacyjnym dla alektyn bu. Tym samym alektynib jako terapia najskuteczniejsza spośród dostępnych obecnie w Polsce, o najszerszym wskazaniu refundacyjnym oraz stosunkowo często stosowana (...).</p> <p>Od stycznia 2020 roku w ramach programu lekowego dostępny jest również cerytyn b, przy czym aktualnie brak jest informacji o jego rozpowszechnieniu w populacji docelowej. Podobnie jak kryzotynib, także i cerytynib jest objęty refundacją w węższej niż alektynib populacji, tj. wyłącznie u pacjentów bez obecności przerzutów do OUN lub cech progresji przerzutów w OUN po wcześniejszym leczeniu miejscowym. Ponadto opublikowane metaanalizy sieciowe wskazują, że jest to terapia o prawdopodobnie niższej skuteczności niż alektyn b i cechuje się również niższą siłą zaleceń klinicznych, dlatego wydaje się, że pomimo formalnej refundacji cerytynib nie będzie stanowił dominującej opcji terapeutycznej w I linii leczenia. Z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa do stosowania dopuszczony został cerytynib w dawce 450 mg/dobę, podczas gdy dostępne dowody naukowe (umożliwiające porównanie pośrednie) dotyczą dawki 750 mg, co oznacza że ewentualne porównanie pośrednie obarczone byłoby dodatkową niepewnością.</p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej wskazują też na możliwość zastosowania innych terapii u pacjentów z ALK-dodatnim rakiem płuca (standardowa chemioterapia), ale wyłącznie wówczas, gdy nie można zastosować terapii celowanej. Z uwagi na zapewniony dostęp do inhibitorów kinazy ALK powyższe preparaty nie stanowią opcji terapeutycznej dla brygatynibu w I linii leczenia ALK-dodatniego raka płuca”.</p>	Wybór zasadny

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu stosuje się:

- ESMO: w I linii – kryzotynib, cerytynib, alektynib, brygatynib; w II i kolejnych liniach pacjent z ocenianym wskazaniem powinien otrzymać inhibitor kinazy ALK nowej generacji jako terapię następnej linii, jeżeli nie otrzymał go wcześniej,
- NCCN: alektynib (preferowany), brygatynib (preferowany), lorlatynib (preferowany), cerytynib (jako inny rekomendowany) lub kryzotynib (przypadkowy w niektórych okolicznościach). W wytycznych wskazano, że w sytuacji, gdy identyfikacja rearanżacji genu ALK została dokonana podczas już trwającej terapii systemowej, innej niż leczenie inhibitorem kinazy ALK, można rozważyć jej dokończenie (łącznie z fazą podtrzymującą) lub jej przerwanie,
- PTOK: I linia leczenia – jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (nie wymieniono jakie).

W opinii prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, KK w dziedzinie onkologii klinicznej, aktualnie stosowane w ocenianej populacji są: alektynib, kryzotynib oraz cerytynib (alektynib został wyszczególniony jako technologia o największej skuteczności).

W opinii dr. n. med. Wiesława Bala, KW w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie), aktualnie stosowane w ocenianej populacji są: leczenie objawowe, chemioterapia, alektynib i cerytynib.

Biorąc powyższe pod uwagę, wybór komparatorów uznano za zasadny. Przyjęte komparatory są spójne w przedłożonych analizach wraz z uzupełnieniem.

## 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 brygatynibu (Alunbrig) w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK”.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla interwencji ocenianej.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ALK+, nieleczeni uprzednio inhibitorem ALK	Nie wskazano.	Bez uwag.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>brygatynib</li> </ul>	Nie wskazano.	Bez uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>kryzotynib</li> <li>alektynib</li> </ul>	Nie wskazano.	Bez uwag.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite</li> <li>progresja choroby</li> <li>odpowiedź na leczenie</li> <li>jakość życia</li> <li>bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	Nie wskazano.	Bez uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z randomizacją (RCT, ang. randomized controlled trial)</li> <li>badania obserwacyjne</li> <li>przeglądy systematyczne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne</li> <li>opisy pojedynczych przypadków</li> <li>opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi</li> </ul>	Bez uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w języku angielskim lub polskim</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów</li> <li>raporty z badań klinicznych</li> <li>doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych</li> </ul>	Bez uwag.

W AKL wnioskodawcy na stronie 16 znajdują się kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla porównania pośredniego brygatynibu z alektynibem.

#### 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 Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), rejestry badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials register), strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką raka płuca, strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA),
- badań wtórnych – w bazach informacji medycznej Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano: 10.06.2020 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 Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało zaprojektowane przez dwóch analityków pracujących niezależnie, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 08.12.2020 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Odnaleziono natomiast 1 publikację pełnotekstową do badania ALTA-1L opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego przez wnioskodawcę. Szczegóły zostały zawarte w rozdziale 4.2.2.1. *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa* niniejszej AWA.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do AKL wnioskodawcy włączono 3 badania:

- **ALTA-1L** – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo brygatynibu (BRG) z kryzotynibem (CRZ), stosowanych u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z potwierdzoną obecnością rearanżacji genu ALK (dopuszczalne stosowanie wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej),
- **ALEX** – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo alektynibu (ALC) z kryzotynibem (CRZ), stosowanych u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną obecnością rearanżacji genu ALK (dopuszczalna wcześniejsza radioterapia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania),
- **ALESIA** – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo alektynibu (ALC) z kryzotynibem (CRZ), stosowanych u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK (dopuszczalna wcześniejsza radioterapia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono również 6 opublikowanych przeglądów systematycznych (*Ando 2020, Breadner 2020, Elliott 2020, Fan 2018, Khan 2019* oraz *Zhang 2019*) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BRG w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji genu ALK, nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. W przypadku porównania pośredniego korzystano również z dokumentu XXXXXXXXXX



#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych na podstawie których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>ALTA-1L</b> (publikacja główna: Camidge 2018a*)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Ariad Pharmaceuticals (obecnie Takeda Pharmaceutical)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku)</li> <li>zaślepienie: brak</li> <li>randomizacja: 1:1 ze stratyfikacją ze względu na obecność przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak) oraz ukończenie uprzednio co najmniej 1 pełnego cyklu chemioterapii z powodu lokalnie zaawansowanej lub przerzutowej choroby (tak vs nie); brak opisu metody randomizacji</li> <li>dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ BRG w dawce 180 mg p.o., przyjmowany raz na dobę po 7-dniowym okresie wstępnym, podczas którego przyjmowano dawkę 90 mg p.o. raz na dobę</li> <li>✓ CRZ w dawce 250 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę</li> </ul> </li> <li>okres obserwacji – w ramach badania przeprowadzono do tej pory 2 analizy pośrednie (IA, <i>interim analysis</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ IA1: mediana okresu obserwacji: 11,0 mies. w grupie BRG, 9,3 mies. w grupie CRZ (cut-off: 19 lutego 2018 roku)</li> <li>✓ IA2: mediana okresu obserwacji: 24,9 mies. w grupie BRG, 15,2 mies. w grupie CRZ (cut-off: 28 czerwca 2019 roku)</li> </ul> </li> <li>hipoteza: <i>superiority</i></li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>lokalnie zaawansowany lub przerzutowy NDRP (stadium IIIB lub IV) mierzalny wg kryteriów RECIST 1.1,</li> <li>potwierdzona obecność rearanżacji genu ALK na podstawie lokalnie przeprowadzonego testu,</li> <li>brak wcześniej przyjmowanej terapii z użyciem inhibitora ALK,</li> <li>dopuszczalna obecność bezobjawowych, nieleczonych przerzutów do OUN,</li> <li>toksyczność poprzednio stosowanej przeciwnowotworowej terapii zredukowana do <math>\leq 1</math> stopnia,</li> <li>stan sprawności 0–2 wg ECOG.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa BRG: 137 os. Grupa CRZ: 138 os.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji oceniane przez niezależną zaślepioną komisję</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od wewnątrzczaszkowej progresji</li> <li>czas do ogólnoustrojowej i wewnątrzczaszkowej progresji choroby</li> <li>przeżycie całkowite</li> <li>odpowiedź na leczenie, w tym ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), potwierdzona (przez niezależną zaślepioną komisję <math>\geq 4</math> tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi na leczenie, zgodna z kryteriami RECIST 1.1.) oraz potwierdzona i niepotwierdzona (stwierdzona w czasie <math>\geq 1</math> oceny, obejmująca potwierdzoną przez niezależną zaślepioną komisję <math>\geq 4</math> tyg. po uzyskaniu początkowej odpowiedzi, zgodną z kryteriami RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie oraz niepotwierdzoną tj. wczesną odpowiedź na leczenie)</li> <li>toksyczność terapii</li> <li>jakość życia</li> </ul>
<p><b>ALEX</b> (publikacja główna: Peters 2017*)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku)</li> <li>zaślepienie: brak</li> <li>randomizacja: centralna 1:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2), rasę (azjatycka vs nieazjatycka) oraz obecność przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak). Randomizacja blokowa z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IVRS lub IWRS</li> <li>dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ALC w dawce 600 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę podczas posiłku</li> <li>✓ CRZ w dawce 250 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>potwierdzony cytologicznie lub histologicznie zaawansowany lub nawrotowy (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) NDRP ze stwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK na podstawie testu immunohistochemicznego</li> <li>oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni</li> <li>stan sprawności 0–2 wg ECOG</li> <li>brak wcześniej przyjmowanego systemowego leczenia zaawansowanego lub</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji oceniane przez badacza</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>progresja w OUN (rozumiana jako pojawianie się nowej zmiany w OUN lub rozwój już istniejącej zmiany)</li> <li>czas do progresji w OUN</li> <li>przeżycie całkowite</li> <li>ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1)</li> <li>toksyczność terapii</li> <li>jakość życia</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>podczas posiłku lub poza posiłkiem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>okres obserwacji – w ramach badania przeprowadzono do tej pory 3 analizy pośrednie (IA, <i>interim analysis</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ IA1: mediana okresu obserwacji: 18,6 mies. w grupie ALC, 17,6 mies. w grupie CRZ (cut-off: 9 lutego 2017 roku)</li> <li>✓ IA2: mediana okresu obserwacji: 27,8 mies. w grupie ALC, 22,8 mies. w grupie CRZ (cut-off: 1 grudnia 2017 roku)</li> <li>✓ IA3: mediana okresu obserwacji: 37,8 mies. w grupie ALC, 23,0 mies. w grupie CRZ (cut-off: 30 listopada 2018 roku)</li> </ul> </li> <li>hipoteza: <i>superiority</i></li> </ul>	<p>nawrotowego (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia radykalnego) lub przerzutowego (stopień zaawansowania IV) NDRP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dopuszczalna obecność nieobjawowych przerzutów do OUN lub opon mózgowo-rdzeniowych</li> <li>dopuszczalna wcześniejsza radioterapia w obrębie OUN, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ALC: 152 os. Grupa CRZ: 151 os.</p>	
<p><b>ALESIA</b> (publikacja główna: Zhou 2019*)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku).</li> <li>zaślepienie: brak</li> <li>randomizacja: centralna 2:1 ze stratyfikacją ze względu na stan sprawności wg ECOG (0 lub 1 vs 2) oraz obecność przerzutów do OUN w momencie rekrutacji do badania (obecność vs brak). Randomizacja blokowa (wielkość bloku 3) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi IWRS lub IWRS</li> <li>dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ALC w dawce 600 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę podczas posiłku</li> <li>✓ CRZ w dawce 250 mg p.o., przyjmowany 2 razy na dobę podczas posiłku lub poza posiłkiem</li> </ul> </li> <li>okres obserwacji – w ramach badania przeprowadzono do tej pory 1 analizę pośrednią (IA, <i>interim analysis</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ IA1: mediana okresu obserwacji: 16,2 mies. W grupie ALC, 15,0 mies. W grupie CRZ (cut-off: 31 maja 2018 roku)</li> </ul> </li> <li>hipoteza: określenie zgodności i spójności z wynikami odnotowywanymi w badaniu ALEX odnośnie do różnic w PFS między ALC i CRZ (w ramach badania ALEX testowano hipotezę <i>superiority</i>)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>potwierdzony cytologicznie lub histologicznie zaawansowany lub nawrotowy (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia multimodalnego) lub przerzutowy (stopień zaawansowania IV) NDRP ze stwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK na podstawie testu immunohistochemicznego</li> <li>oczekiwana długość życia co najmniej 12 tygodni</li> <li>stan sprawności 0– 2 wg ECOG</li> <li>brak wcześniej przyjmowanego systemowego leczenia zaawansowanego lub nawrotowego (stopień zaawansowania IIIB niekwalifikujący się do leczenia multimodalnego) lub przerzutowego (stopień zaawansowania IV) NDRP</li> <li>dopuszczalna obecność nieobjawowych przerzutów do OUN lub opon mózgowo-rdzeniowych</li> <li>dopuszczalna wcześniejsza RTH w obrębie OUN, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania (choroba musi być klinicznie stabilna)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa ALC: 125 os. Grupa CRZ: 62 os.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji oceniane przez badacza</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>progresja w OUN (rozumiana jako pojawianie się nowej zmiany w OUN lub rozwój już istniejącej zmiany)</li> <li>czas do progresji w OUN</li> <li>przeżycie całkowite</li> <li>ogólna odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1)</li> <li>toksyczność terapii</li> <li>jakość życia</li> </ul>
* pozostałe publikacje pełnotekstowe i doniesienia konferencyjne zostały wymienione w rozdziale 14. Źródła niniejszej AWA			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie B.1 *Charakterystyka badań klinicznych* na stronach 112-122 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy została oceniona przy użyciu narzędzia oceny ryzyka systematycznego *Cochrane Collaboration* dla randomizowanych badań klinicznych. W przypadku badań ALEX i ALESIA ogólne ryzyko błędu było niskie, natomiast w przypadku badania ALTA-1L odnotowano pewne zastrzeżenia dotyczące ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wybranych badań pierwotnych wg narzędzia *Cochrane Collaboration*

Badanie	1	2	3	4	5	Ogólne ryzyko błędu
ALTA-1L	<b>pewne zastrzeżenia</b>	niskie	niskie	niskie	niskie	<b>pewne zastrzeżenia</b>
ALEX	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
ALESIA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

1 – ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji; 2 – ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji); 3 – brakujące dane o wynikach; 4 – ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego; 5 – ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyn ku

W AKL wnioskodawcy wskazano, że przeglądy systematyczne zostały ocenione w skali AMSTAR II. Uzyskano następujące wnioski:

- *Ando 2020*: przegląd systematyczny niskiej jakości
- *Breadner 2020*: przegląd systematyczny krytycznie niskiej jakości
- *Elliott 2020*: przegląd systematyczny niskiej jakości
- *Fan 2018*: przegląd systematyczny krytycznie niskiej jakości
- *Khan 2019*: przegląd systematyczny krytycznie niskiej jakości
- *Zhang 2019*: przegląd systematyczny krytycznie niskiej jakości

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 82):

- „W badaniu ALTA-1L pacjenci i badacze nie byli zaślepieni. Trzeba jednak dodać, że ocenę pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadziła niezależna zaślepiona komisja, która nie posiadała informacji o wynikach randomizacji poszczególnych pacjentów (ang. blinded independent review committee (BIRC)). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że pod tym względem badanie ALTA-1L nie jest wyjątkiem, ponieważ wszystkie badania oceniające skuteczność inhibitorów ALK w terapii NDRP ALK+ przeprowadzono metodą otwartej próby”;
- „Wnioskowanie o skuteczności interwencji przeprowadzono w oparciu o analizę zastępczych punktów końcowych, nie wykazano natomiast przewagi odnośnie do przeżycia całkowitego. Jest to najprawdopodobniej związane ze zbyt krótkim okresem obserwacji, który był niewystarczający do wykazania różnic pomiędzy interwencjami oraz stosunkowo dużym odsetkiem pacjentów rozpoczynających terapię BRG po niepowodzeniu CRZ. Jednakże badanie ALTA-1L jest nadal kontynuowane i spodziewane są kolejne analizy wyników obejmujące dłuższy horyzont czasowy”.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie zidentyfikowano.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*numer needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej i odchylenia standardowego/przedziału ufności (SD / 95%CI) oraz różnicy średnich (MD, *mean difference*).

Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel oraz Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

Przeprowadzono także porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Buchera. Interwencję ocenianą (BRG) i komparator (ALC) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (CRZ), wyznaczając ryzyko względne (HR/RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości HR/RR wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności [95%CI] dla porównania odpowiedniej pary leków (BRG vs ALC).

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 82):

- „Nie odnaleziono badań RCT porównujących bezpośrednio BRG z ALC, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie z wszystkimi tego konsekwencjami i ograniczeniami. Tym niemniej, przeprowadzono ocenę porównawczą różnymi metodami, stosując różne techniki dostosowania, i we wszystkich przypadkach uzyskiwano spójne wyniki, dlatego można uznać, że wnioskowanie o względnej skuteczności BRG i ALC za wiarygodne”;
- „Dotychczas nie opublikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej BRG stosowanego w populacji docelowej. Rejestracja BRG w terapii pacjentów nieleczonych uprzednio nastąpiła jednak stosunkowo niedawno (kwiecień 2020 roku), zatem można spodziewać się, że w niedługim czasie tego typu dowody naukowe będą się pojawiać”.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie zidentyfikowano.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Porównanie bezpośrednio brygatynibu (BRG) z kryzotynibem (CRZ)

##### Progresja choroby

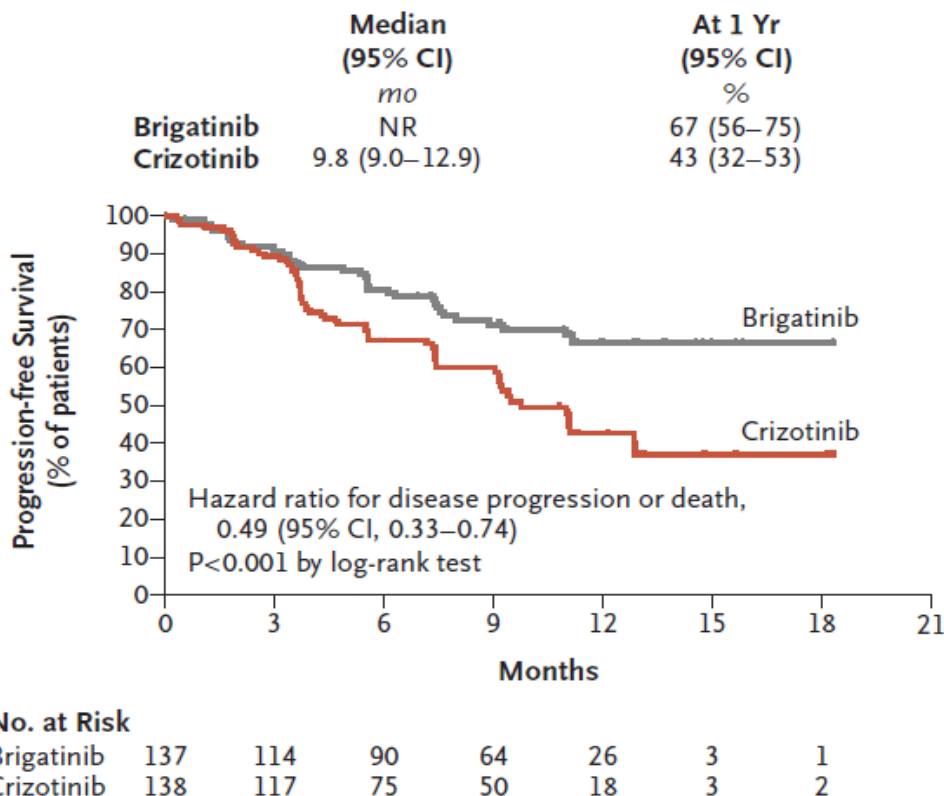
Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się z istotną statystycznie, 51-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie BRG była dłuższa niż w grupie CRZ (w ocenie niezależnej zaślepionej komisji w drugiej analizie pośredniej wyniosła 24,0 miesiące w grupie BRG oraz 11,0 miesięcy w grupie CRZ).

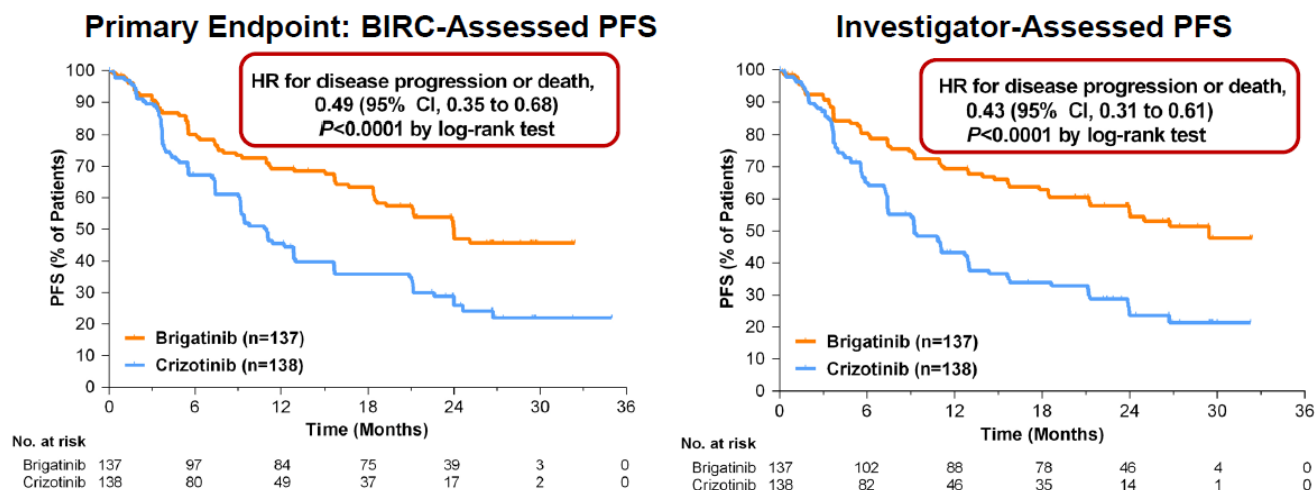
Szczegóły znajdują się na rycinach oraz w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby – BRG vs CRZ

Mediana okresu obserwacji, miesiące	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana, miesiące [95%CI]	N	Mediana, miesiące [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Ocena badacza</b>						
11,0 vs 9,3	137	n.o. [n.o.; n.o.]	138	9,2 [7,4; 12,9]	0,45 [0,30; 0,68]	0,0001
24,9 vs 15,2	137	29,4 [21,2; n.o.]	138	9,2 [7,4; 12,9]	0,43 [0,31; 0,61]	<0,0001
<b>Ocena niezależnej zaślepionej komisji</b>						
11,0 vs 9,3	137	n.o. [n.o.; n.o.]	138	9,8 [9,0; 12,9]	0,49 [0,33; 0,74]	<0,001
24,9 vs 15,2	137	24,0 [18,5; n.o.]	138	11,0 [9,2; 12,9]	0,49 [0,35; 0,68]	<0,0001
n.o. – nie osiągnięto						

Rycina 1. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (pierwsza analiza pośrednia: IA1)





Rycina 2. A – przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji; B – przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza (wyniki dla drugiej analizy pośredniej IA2)

W 24. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza było ponad 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych BRG niż u chorych leczonych CRZ (56% vs 24%), natomiast w ocenie niezależnej zaślepionej komisji było niespełna 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych BRG niż u pacjentów leczonych CRZ (28% vs 26%).

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 15. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby – BRG vs CRZ

Czas od randomizacji	BRG		CRZ	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]
<b>Ocena badacza</b>				
12 miesięcy*	137	69% [59; 76]	138	40% [30; 50]
24 miesiące**	137	56% [46; 64]	138	24% [16; 32]
<b>Ocena niezależnej zaślepionej komisji</b>				
12 miesięcy*	137	67% [56; 75]	138	43% [32; 53]
18 miesięcy	137	63% [54; 71]	138	36% [27; 45]
24 miesiące**	137	48% [39; 57]	138	26% [18; 35]

\* mediana okresu obserwacji (miesiące): BRG 11,0 vs CRZ 9,3  
\*\* mediana okresu obserwacji (miesiące): BRG 24,9 vs CRZ 15,2

#### Pacjenci z brakiem lub obecnością przerzutów do mózgu

Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się z istotną statystycznie, 75-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby wśród pacjentów z przerzutami do mózgu. Mediana przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej zaślepionej komisji w grupie BRG była ponad 4-krotnie dłuższa niż w ramieniu CRZ. W 24. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej zaślepionej komisji było ponad 4-krotnie wyższe u pacjentów leczonych BRG niż u chorych leczonych CRZ (43% vs 10%).

Szczegóły znajdują się w tabelach i na rycinach poniżej oraz w AKL wnioskodawcy na stronach 38-39 (dane dla krótszego okresu obserwacji oraz dane dla oceny badacza).

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania) – BRG vs CRZ

Mediana okresu obserwacji, miesiące	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana, miesiące [95%CI]	N	Mediana, miesiące [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
<b>Pacjenci z przerzutami do mózgu</b>						
24,9 vs 15,2	40	24,0 [18,4; n.o.]	41	5,6 [3,8; 9,4]	0,25 [0,14; 0,46]	<0,0001
<b>Pacjenci bez przerzutów do mózgu</b>						
24,9 vs 15,2	97	24,0 [15,7; n.o.]	97	13,0 [9,5; 21,1]	0,65 [0,44; 0,97]	0,0298

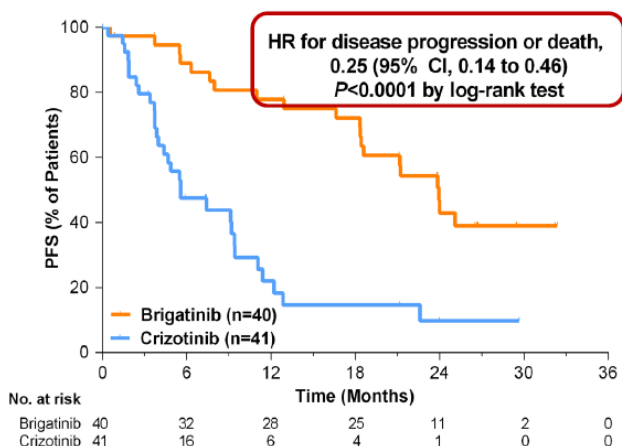
n.o. – nie osiągnięto

Tabela 17. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania) – BRG vs CRZ

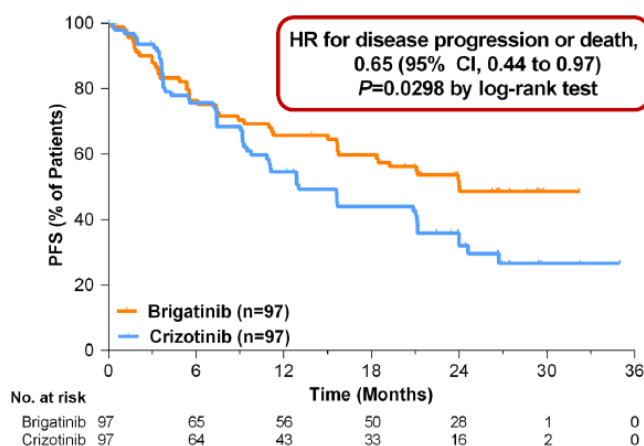
Czas od randomizacji	BRG		CRZ	
	N	Estymowany odsetek pacjentów, % [95%CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów, % [95%CI]
<b>Pacjenci z przerzutami do mózgu</b>				
24 miesiące*	40	43 [25; 59]	41	10 [2; 25]
<b>Pacjenci bez przerzutów do mózgu</b>				
24 miesiące*	97	50 [39; 61]	97	32 [22; 43]

\* mediana okresu obserwacji (miesiące): BRG 24,9 vs CRZ 15,2

### Patients With Any Brain Metastases at Baseline



### Patients Without Brain Metastases at Baseline



Rycina 3. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (analiza w podgrupach w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania) – BRG vs CRZ

W AKL wnioskodawcy na stronach 38 oraz 40-41 przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od wewnątrzczaszkowej progresji choroby.

Wyniki w zależności od obecności wcześniejszego leczenia chemioterapią systemową

Wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach: 36 oraz 133-135.

Analiza w warstwach

Wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 41-44.

Pozostałe wyniki z badania ALTA-1L związane z progresją choroby zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy na str. 132-133.

### Przeżycie całkowite

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów są niedojrzałe. W momencie analizy danych w ramach IA2 liczba zgonów w grupie BRG oraz CRZ wyniosła odpowiednio 33 (24%) oraz 37 (27%), a ponadto 44% pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło leczenie BRG w ramach *cross-over*. Do czasu pierwszej, jak i drugiej analizy pośredniej do badania ALTA-1L w żadnej z grup nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a różnica pomiędzy BRG i CRZ nie była istotna statystycznie (IA1: HR=0,98 [95%CI: 0,50; 1,93], p=0,961 oraz IA2: HR=0,92 [95%CI: 0,57; 1,47], p=0,771).

Szczegóły znajdują się na rycinach oraz w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przeżycie całkowite – BRG vs CRZ

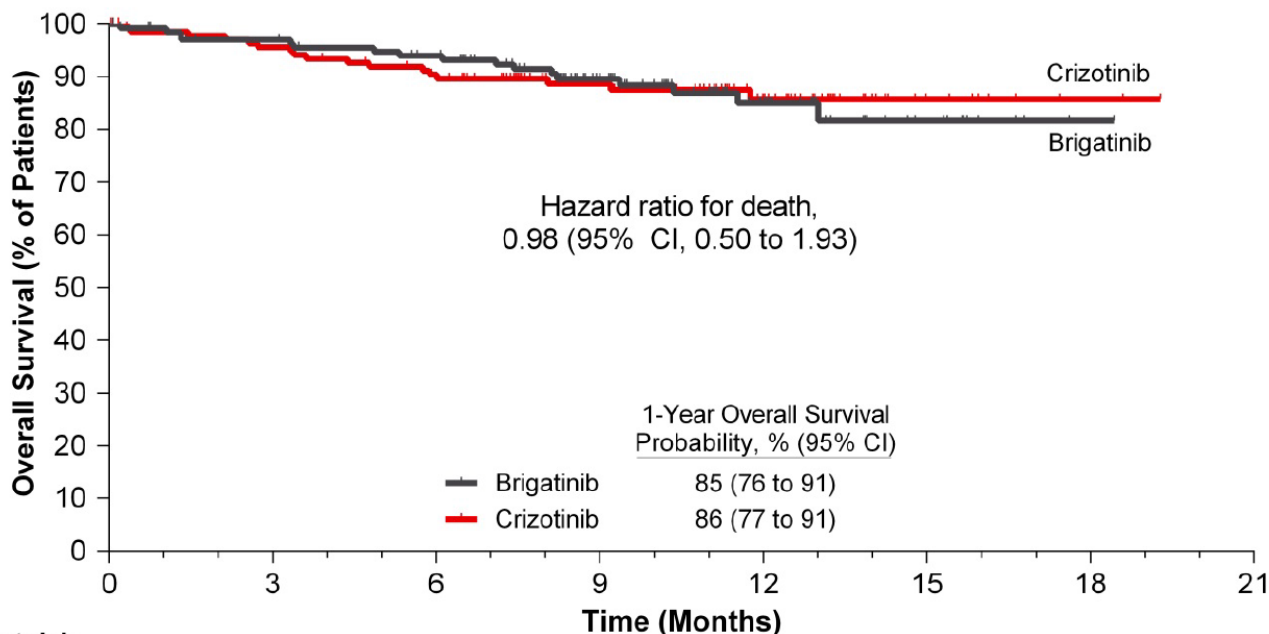
Mediana okresu obserwacji, miesiące	BRG		CRZ		BRG vs CRZ	
	N	Mediana, miesiące [95%CI]	N	Mediana, miesiące [95%CI]	HR [95%CI]	Wartość p
11,0 vs 9,3	137	n.o.	138	n.o.	0,98 [0,50; 1,93]	0,961
24,9 vs 15,2	137	n.o.	138	n.o.	0,92 [0,57; 1,47]	0,771

n.o. – nie osiągnięto

Tabela 19. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym – BRG vs CRZ

Czas od randomizacji	BRG		CRZ	
	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]
12 miesięcy*	137	85% [76; 91]	138	86% [77; 91]
18 miesięcy	137	78% [70; 84]	138	81% [73; 86]
24 miesiące**	137	76% [67; 82]	138	74% [65; 80]

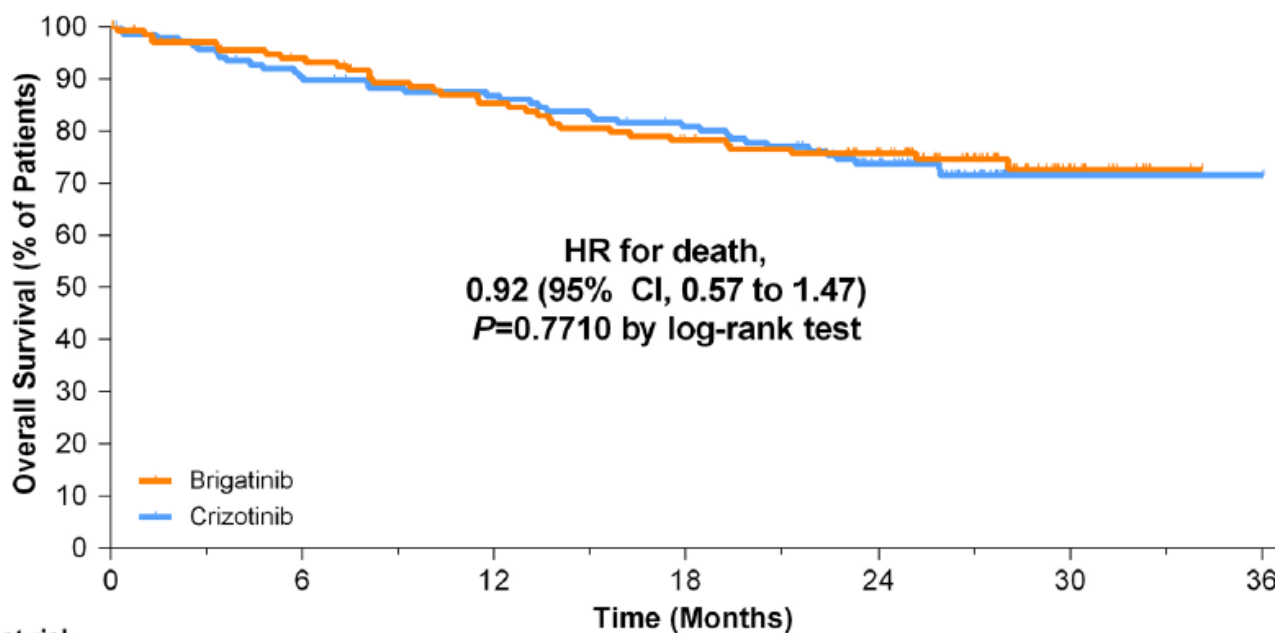
\* mediana okresu obserwacji (miesiące): BRG 11,0 vs CRZ 9,3  
 \*\* mediana okresu obserwacji (miesiące): BRG 24,9 vs CRZ 15,2



No. at risk

Brigatinib	137	128	120	82	40	10	1
Crizotinib	138	130	119	81	41	9	2

Rycina 4. Przeżycie całkowite (pierwsza analiza pośrednia: IA1)



No. at risk

Brigatinib	137	127	121	113	108	102	97	94	79	50	16	2	0
Crizotinib	138	131	123	118	116	111	106	101	84	54	19	4	1

Rycina 5. Przeżycie całkowite (wyniki dla drugiej analizy pośredniej IA2)



## Odpowiedź na leczenie

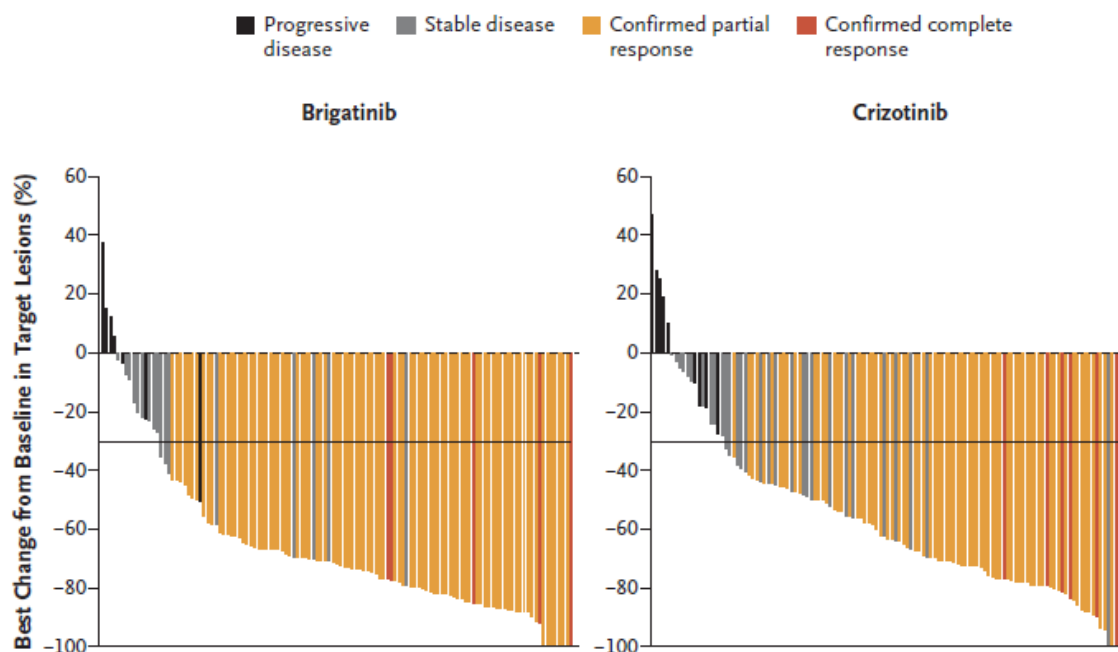
Stosowanie BRG w porównaniu do CRZ przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania potwierdzonej (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.) ogólnej odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ogólną potwierdzoną odpowiedź na leczenie był większy w grupie BRG niż w grupie CRZ (dane z IA2: 74% vs 62% w ocenie niezależnej zaślepionej komisji).

Szczegóły znajdują się na rycinie i w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy na str. 47 (ocena badacza).

Tabela 20. Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji – BRG vs CRZ

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji, miesiące	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
<b>Potwierdzona odpowiedź na leczenie</b>					
Ogólna odpowiedź na leczenie	11,0 vs 9,3	97/137 (71%)	83/138 (60%)	1,18 [0,99; 1,40] OR = 1,59 [0,96; 2,62]*	0,11 [-0,01; 0,22]
	24,9 vs 15,2	101/137 (74%)	85/138 (62%)	<b>1,20 [1,01; 1,41]; OR = 1,73 [1,04; 2,88]*</b>	<b>NNT=9 [5; 86]</b>
Całkowita odpowiedź na leczenie	11,0 vs 9,3	5/137 (4%)	7/138 (5%)	0,72 [0,23; 2,21]	-0,01 [-0,06; 0,03]
	24,9 vs 15,2	20/137 (15%)	12/138 (9%)	1,68 [0,85; 3,30]	0,06 [-0,02; 0,13]
Częściowa odpowiedź na leczenie	11,0 vs 9,3	92/137 (67%)	76/138 (55%)	<b>1,22 [1,01; 1,48]</b>	<b>NNT=9 [5; 155]</b>
	24,9 vs 15,2	81/137 (59%)	73/138 (53%)	1,12 [0,91; 1,38]	0,06 [-0,05; 0,18]
Stabilna choroba	11,0 vs 9,3	17/137 (12%)	30/138 (22%)	<b>0,57 [0,33; 0,99]</b>	<b>NNH = 10 [5; 196]</b>
	24,9 vs 15,2	14/137 (10%)	29/138 (21%)	<b>0,49 [0,27; 0,88]</b>	<b>NNH = 9 [5; 43]</b>
Progresja choroby	11,0 vs 9,3	7/137 (5%)	9/138 (7%)	0,78 [0,30; 2,04]	-0,01 [-0,07; 0,04]
	24,9 vs 15,2	7/137 (5%)	9/138 (7%)	0,78 [0,30; 2,04]	-0,01 [-0,07; 0,04]
Nieznana odpowiedź	11,0 vs 9,3	16/137 (12%)	16/138 (12%)	1,01 [0,53; 1,93]	0,001 [-0,07; 0,08]
	24,9 vs 15,2	15/137 (11%)	15/138 (11%)	1,01 [0,51; 1,98]	0,001 [-0,07; 0,07]
<b>Potwierdzona i niepotwierdzona odpowiedź na leczenie</b>					
Ogólna odpowiedź na leczenie	11,0 vs 9,3	104/137 (76%)	101/138 (73%)	1,04 [0,90; 1,19] OR = 1,13 [0,66; 1,97]*	0,03 [-0,08; 0,13]
	24,9 vs 15,2	108/137 (79%)	103/138 (75%)	1,06 [0,93; 1,20] OR = 1,25 [0,71; 2,19]*	0,04 [-0,06; 0,14]
Całkowita odpowiedź na leczenie	11,0 vs 9,3	9/137 (7%)	11/138 (8%)	0,82 [0,35; 1,93]	-0,01 [-0,08; 0,05]
	24,9 vs 15,2	27/137 (20%)	17/138 (12%)	1,60 [0,91; 2,80]	0,07 [-0,01; 0,16]
Częściowa odpowiedź na leczenie	11,0 vs 9,3	95/137 (69%)	90/138 (65%)	1,06 [0,90; 1,25]	0,04 [-0,07; 0,15]
	24,9 vs 15,2	81/137 (59%)	86/138 (62%)	0,95 [0,78; 1,15]	-0,03 [-0,15; 0,08]

\* wartość OR dla porównania raportowana przez autorów badania



Rycina 6. Odpowiedź na leczenie (pierwsza analiza pośrednia: IA1)

W grupie BRG odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej niż w ramieniu CRZ. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 25 miesięcy mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji nie została osiągnięta w ramieniu BRG, podczas gdy w ramieniu CRZ wyniosła 13,8 mies.

Szczegóły znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 48.

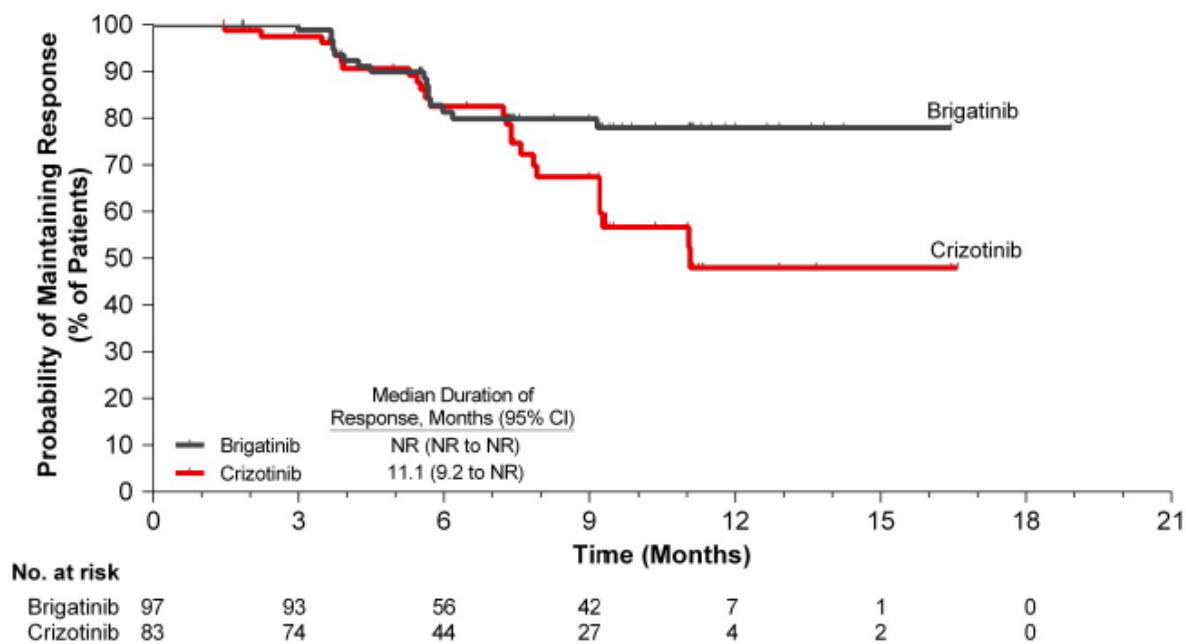
Estymowane prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi na leczenie po 12 oraz po 24 miesiącach od jej uzyskania wg oceny niezależnej zaślepionej komisji było około 20% wyższe wśród pacjentów otrzymujących BRG w porównaniu z chorymi leczonymi CRZ.

Szczegóły znajdują się na rycinie i w tabeli poniżej (wyniki w ocenie badacza znajdują się w AKL na stronie 48).

**Tabela 21. Estymowane odsetki pacjentów, u których utrzymuje się odpowiedź na leczenie – BRG vs CRZ (ocena niezależnej zaślepionej komisji)**

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	BRG		CRZ	
	N	Odsetek pacjentów [95%CI]	N	Odsetek pacjentów [95%CI]
<b>Potwierdzona odpowiedź na leczenie</b>				
12 miesięcy*	97	78% [67; 86]	83	48% [31; 63]
18 miesięcy	101	63% [52; 71]	85	46% [34; 57]
24 miesiące**	101	51% [40; 61]	85	30% [18; 42]
<b>Potwierdzona i niepotwierdzona odpowiedź na leczenie</b>				
12 miesięcy*	104	75% [63; 83]	101	41% [26; 54]

\* mediana okresu obserwacji (miesiące): BRG 11,0 vs CRZ 9,3  
 \*\* mediana okresu obserwacji (miesiące): BRG 24,9 vs CRZ 15,2



**Rycina 7. Prawdopodobieństwo utrzymania się potwierdzonej odpowiedzi na leczenie – ocena niezależnej zaślepionej komisji (pierwsza analiza pośrednia: IA1)**

W AKL wnioskodawcy na str. 136-137 przedstawiono wyniki dotyczące wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie według niezależnej zaślepionej komisji w zależności od obecności mierzalnych lub niemierzalnych przerzutów do mózgu w momencie rekrutacji do badania oraz w AKL na str. 138, wyniki związane z czasem trwania tej odpowiedzi.

### Jakość życia

Istotną klinicznie poprawę ( $\geq 10$ -punktowy wzrost względem wartości początkowej) w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia odnotowano w cyklach 5–8., 10–13. i 17. dla BRG i w cyklu 6. dla CRZ.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli oraz na wykresie 13 na stronie 59 AKL wnioskodawcy.

Tabela 22. Średnia najmniejszych kwadratów dla zmiany wyników globalnej oceny stanu zdrowia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej – BRG vs CRZ

Zmiana względem wartości początkowej	BRG		CRZ		BRG vs CRZ
	N	LSM (SEM)	N	LSM (SEM)	Różnica LSM [95%CI]
<b>IA1: mediana okresu obserwacji, miesiące: BRG 11,0 vs CRZ 9,3</b>					
<b>Cykl 17</b>	10	12,83 (7,82)	7	4,48 (9,17)	8,35 [-15,27; 31,97]
<b>LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares mean</i>)</b>					

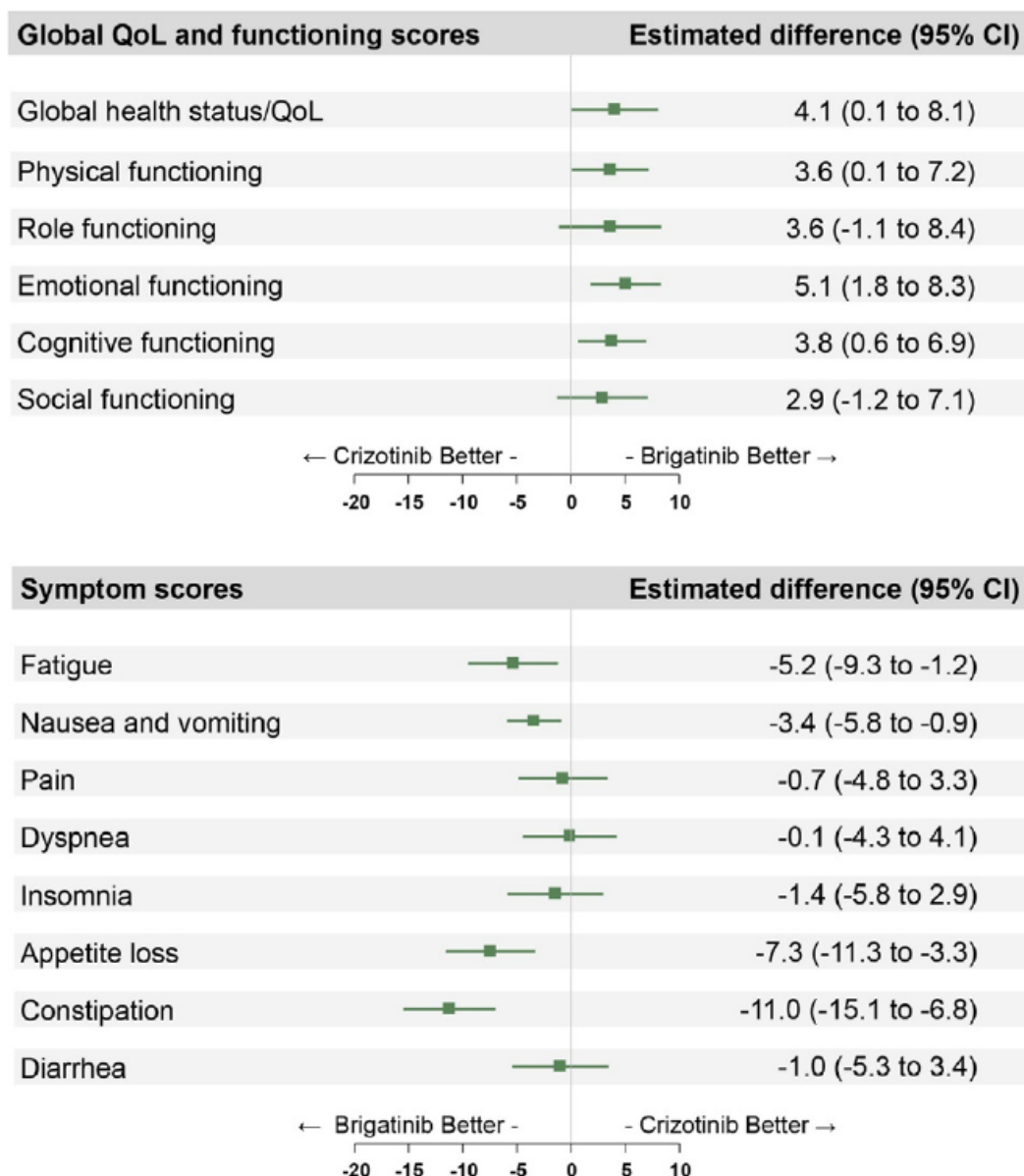
Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się także z istotną statystycznie poprawą jakości życia wyrażoną poprzez estymowaną różnicę średnich zmian względem wartości początkowych:

- w ramach skali oceny czynnościowej EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego oraz
- w ramach skali oceny objawowej EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do objawów choroby obejmujących: zmęczenie, nudności i wymioty, utratę apetytu oraz zaparcia.

Szczegóły zostały przedstawione na poniżej rycinie i w poniższej tabeli oraz na wykresie 15 na str. 61 AKL wnioskodawcy.

Tabela 23. Estymowana różnica średnich zmian wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej – BRG vs CRZ

Parametr	IA1: mediana okresu obserwacji, miesiące: BRG 11,0 vs CRZ 9,3		IA2: mediana okresu obserwacji, miesiące: BRG 24,9 vs CRZ 15,2	
	Estymowana MD dla BRG vs CRZ [95%CI]	Wartość p	Estymowana MD dla BRG vs CRZ [95%CI]	Wartość p
<b>EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)</b>				
Globalna ocena stanu zdrowia	4,1 [0,1; 8,1]	<0,05	3,1 [-0,8; 7,0]	bd
Funkcjonowanie fizyczne	3,6 [0,1; 7,2]	<0,05	2,9 [-0,6; 6,4]	bd
Funkcjonowanie w rolach życiowych	3,6 [-1,1; 8,4]	NS	2,5 [-2,2; 7,3]	bd
Funkcjonowanie emocjonalne	5,1 [1,8; 8,3]	<0,01	4,1 [0,9; 7,4]	bd
Funkcjonowanie poznawcze	3,8 [0,6; 6,9]	<0,05	4,9 [1,7; 8,1]	bd
Funkcjonowanie społeczne	2,9 [-1,2; 7,1]	NS	1,6 [-2,6; 5,8]	bd
<b>EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej)</b>				
Zmęczenie	-5,2 [-9,3; -1,2]	<0,05	-4,3 [-8,3; -0,4]	bd
Nudności i wymioty	-3,4 [-5,8; -0,9]	<0,05	-2,3 [-4,3; -0,2]	bd
Ból	-0,7 [-4,8; 3,3]	bd	-0,5 [-4,5; 3,4]	bd
Duszność	-0,1 [-4,3; 4,1]	bd	0,2 [-3,9; 4,4]	bd
Bezsenna	-1,4 [-5,8; 2,9]	bd	-1,7 [-6,0; 2,6]	bd
Utrata apetytu	-7,3 [-11,3; -3,3]	<0,05	-5,5 [-9,3; -1,8]	bd
Zaparcia	-11,0 [-15,1; -6,8]	bd	-10,6 [-14,7; -6,5]	bd
Biegunka	-1,0 [-5,3; 3,4]	bd	-1,0 [-5,0; 3,1]	bd



Rycina 8. Estymowana różnica średnich zmian wyników w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 względem wartości początkowej (pierwsza analiza pośrednia: IA1)

#### *Czas trwania poprawy jakości życia*

W AKL wnioskodawcy zamieszczono również wyniki dotyczące czasu trwania poprawy jakości życia – str. 61-62 oraz 141-143.

#### *Czas do pogarszania objawów*

W AKL wnioskodawcy zamieszczono również wyniki dotyczące czasu do pogorszenia objawów – str. 63-64 oraz 144-145.

### **Porównanie pośrednie brygatynibu (BRG) z alektynibem (ALC)**

W AKL wnioskodawcy na str. 173-195 przedstawiono dane z analizy wrażliwości dla porównania pośredniego.

#### **Progresja choroby**

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi BRG oraz leczonymi ALC w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji potwierdzanego zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 24. Przeżycie wolne od progresji choroby – BRG vs ALC

Parametr	Mediana okresu obserwacji, miesiące	HR [95%CI]		
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
Przeżycie wolne od progresji choroby wg oceny badacza	11,0 vs 18,6	<b>0,45 [0,30; 0,68]</b>	<b>0,47 [0,34; 0,65]</b>	0,96 [0,57; 1,61]
	24,9 vs 27,8	<b>0,43 [0,31; 0,61]</b>	<b>0,43 [0,32; 0,58]</b>	1,00 [0,64; 1,57]
Przeżycie wolne od progresji choroby wg oceny niezależnej komisji*	11,0 vs 18,6	<b>0,49 [0,33; 0,74]</b>	<b>0,50 [0,36; 0,70]</b>	0,98 [0,58; 1,65]

\* ocena niezależnej zaślepionej komisji w badaniu ALTA-1L oraz ocena niezależnej komisji (bez zaślepienia) w badaniu ALEX. Brak wyników porównania pośredniego dla IA2 z powodu odstąpienia od raportowania danych przez niezależną komisję po IA1 w badaniu ALEX

Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BRG a ALC w odniesieniu do czasu do wystąpienia wewnątrzczaszkowej progresji choroby. W badaniu ALEX dla porównania ALC vs CRZ ocena PFS była dokonana przez niezależną komisję, natomiast w badaniu ALTA-1L dla porównania BRG vs CRZ była to ocena niezależnej komisji, która dodatkowo była zaślepiena. Brak wyników porównania pośredniego dla PFS wg oceny niezależnej komisji dla dłuższego okresu obserwacji jest spowodowany odstąpieniem od raportowania danych przez niezależną komisję po IA1 w badaniu ALEX.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 25. Czas do wewnątrzczaszkowej progresji choroby / progresji w ośrodkowym układzie nerwowym w ocenie niezależnej zaślepionej komisji – BRG vs ALC

Mediana okresu obserwacji, miesiące	HR [95%CI]		
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ
11,0 vs 18,6	<b>0,30 [0,15; 0,60]</b>	<b>0,16 [0,10; 0,28]</b>	1,88 [0,79; 4,45]

\* ocena niezależnej zaślepionej komisji w badaniu ALTA-1L oraz ocena niezależnej komisji (bez zaślepienia) w badaniu ALEX. Brak wyników porównania pośredniego dla IA2 z powodu odstąpienia od raportowania danych przez niezależną komisję po IA1 w badaniu ALEX

Wyniki w zależności od obecności lub braku przerzutów do mózgu

Wyniki zostały przedstawione w AKL na str. 169.

Wyniki w zależności od braku lub przybycia wcześniejszej chemioterapii

Wyniki zostały przedstawione w AKL na str. 66 i 169.

### Przeżycie całkowite

Zarówno w badaniu ALTA-1L dla porównania BRG vs CRZ, jak i w badaniu ALEX dla porównania ALC vs CRZ dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów są niedojrzałe, a zatem również wyniki porównania pośredniego cechują się dużą niepewnością. W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG a ALC w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 27. Przeżycie całkowite – BRG vs ALC

Mediana okresu obserwacji, miesiące	HR [95%CI]			
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
11,0 vs 18,6		0,98 [0,50; 1,93]	0,76 [0,48; 1,20]	1,29 [0,57; 2,92]
24,9 vs 27,8		0,92 [0,57; 1,47]	0,76 [0,50; 1,15]	1,21 [0,64; 2,27]

Tabela 28. Estymowane odsetki pacjentów z przeżyciem całkowitym – BRG vs ALC

Mediana okresu obserwacji, miesiące	BRG		ALC		
	BRG vs ALC	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]
12 miesięcy*		137	85% [76; 91]	152	84% [78; 90]

\* mediana okresu obserwacji, miesiące: BRG 11,0 (ALTA-1L) vs ALC 18,6 (ALEX).

### Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Szczegóły zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 30. Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji – BRG vs ALC

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji, miesiące	RR [95%CI]			
		BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena badacza)	ALC vs CRZ (ocena badacza)	BRG vs ALC
Ogólna odpowiedź na leczenie	11,0 vs 18,6		1,19 [0,99; 1,43]	1,10 [0,98; 1,23]	1,08 [0,87; 1,34]
	24,9 vs 27,8		<b>1,19 [1,002; 1,41]</b>	1,10 [0,98; 1,23]	1,08 [0,88; 1,33]
Całkowita odpowiedź na leczenie	24,9 vs 27,8		0,50 [0,18; 1,44]	2,32 [0,61; 8,80]	0,22 [0,04; 1,18]
Częściowa odpowiedź na leczenie	24,9 vs 27,8		<b>1,28 [1,06; 1,55]</b>	1,07 [0,94; 1,21]	1,20 [0,95; 1,51]
Stabilna choroba	24,9 vs 27,8		<b>0,55 [0,33; 0,91]</b>	<b>0,37 [0,18; 0,77]</b>	1,47 [0,60; 3,58]
Progresja choroby	24,9 vs 27,8		0,55 [0,21; 1,44]	0,79 [0,32; 1,96]	0,69 [0,18; 2,59]
Nieznaną odpowiedź	24,9 vs 27,8		1,64 [0,70; 3,82]	2,98 [0,82; 10,80]	0,55 [0,12; 2,57]

	<b>BRG vs CRZ (ocena badacza)</b>	<b>ALC vs CRZ (ocena badacza)</b>	
		<b>0,33 [0,23; 0,48]</b>	


#### Wyniki dla pacjentów z podziałem na rodzaj przerzutów w mózgu/OUN

W przypadku wewnątrzczaszkowej ogólnej odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z mierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG, a ALC, natomiast wykazano istotną statystycznie przewagę BRG and ALC w podgrupie pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN dla tego punktu końcowego (RR=3,26 [1,61; 6,57], IS).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy na str. 170 (dane dla całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie).

Tabela 33. Wewnątrzczaszkowa ogólna odpowiedź na leczenie – BRG vs ALC

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji, miesiące	RR [95%CI]		
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ (IA1, IA2 – ocena komisji)	ALC vs CRZ (IA1 – ocena komisji; IA2 – ocena badacza)	BRG vs ALC
<b>Pacjenci z mierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN</b>				
Ogólna odpowiedź na leczenie	11,0 vs 18,6	<b>2,72 [1,33; 5,59]</b>	<b>1,62 [1,02; 2,58]</b>	1,68 [0,71; 3,97]
<b>Pacjenci z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN</b>				
Ogólna odpowiedź na leczenie	24,9 vs 27,8	<b>4,04 [2,07; 7,87]</b>	1,24 [0,99; 1,55]	<b>3,26 [1,61; 6,57]</b>

#### Wyniki w zależności od braku lub przybycia wcześniejszej chemioterapii

Wyniki zostały przedstawione w AKL na str. 171.

#### Jakość życia

##### Czas do pogorszenia objawów

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do czasu do pogorszenia objawów w ramach globalnej oceny stanu zdrowia EORTC QLQ-C30. Stosowanie BRG w porównaniu do ALC wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do pogorszenia stanu zdrowia w odniesieniu do duszności ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 34. Czas do pogorszenia stanu zdrowia w odniesieniu do komponentów kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-LC13 – BRG vs ALC

Parametr	Mediana okresu obserwacji, miesiące	HR [95%CI]		
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena badacza)	ALC vs CRZ (ocena badacza)	BRG vs ALC
<b>EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)</b>				
Globalna ocena stanu zdrowia	11,0 vs 18,6	<b>0,76 [0,52; 1,11]</b>	0,72 [0,38; 1,39]	1,06 [0,50; 2,24]
<b>EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawowej)</b>				
Duszność	11,0 vs 18,6	0,65 [0,38; 1,12]	<b>1,76 [1,05; 2,92]</b>	<b>0,37 [0,18; 0,78]</b>

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie bezpośrednio brygatynibu z kryzotynibem

##### Zdarzenia niepożądane ogółem

W momencie pierwszej analizy pośredniej (IA1), podczas gdy mediana czasu ekspozycji na leczenie BRG była podobna do tej z grupy CRZ (9,2 mies. vs 7,4 mies.), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i CRZ w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem prowadzących do zaprzestania terapii, redukcji dawek, tymczasowego odstawienia leku oraz prowadzących do zgonu,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia  $\geq 3$ . stopnia ogółem,
- a także poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem.

Leczenie BRG w porównaniu do terapii CRZ w czasie IA1 wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia  $\geq 3$ . stopnia uznanych za związane z leczeniem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem.

Leczenie BRG w porównaniu do terapii CRZ w czasie IA1 wiązało się z istotnym statystycznie spadkiem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia uznanych za związane z leczeniem.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 35. Bezpieczeństwo terapii ogółem – BRG vs CRZ (pierwsza analiza pośrednia)

Punkt końcowy	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
<b>IA1: mediana okresu obserwacji, miesiące: BRG 11,0 vs CRZ 9,3</b>				
TEAE ogółem	132/136 (97%)	137/137 (100%)	0,97 [0,94; 1,003]	-0,03 [-0,06; 0,002]
TEAE $\geq 3$ . stopnia	83/136 (61%)	76/137 (55%)	1,10 [0,90; 1,35]	0,06 [-0,06; 0,17]
TEAE uznane za związane z leczeniem	116/136 (85%)	131/137 (96%)	<b>0,89 [0,82; 0,96]</b>	<b>NNT=10 [6; 29]</b>
TEAE $\geq 3$ . stopnia uznane za związane z leczeniem	63/136 (46%)	39/137 (29%)	<b>1,63 [1,18; 2,24]</b>	<b>NNH=5 [3; 15]</b>
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	16/136 (12%)	12/137 (9%)	1,34 [0,66; 2,73]	0,03 [-0,04; 0,10]
TEAE prowadzące do redukcji dawek leku	39/136 (29%)	29/137 (21%)	1,35 [0,89; 2,06]	0,08 [-0,03; 0,18]
TEAE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku	72/136 (53%)	58/137 (42%)	1,25 [0,97; 1,61]	0,11 [-0,01; 0,22]
TEAE prowadzące do zgonu	7/136 (5%)	7/137 (5%)	1,01 [0,36; 2,79]	0,0004 [-0,05; 0,05]
SAE ogółem	34/136 (25%)	45/137 (33%)	0,76 [0,52; 1,11]	-0,08 [-0,19; 0,03]
SAE uznane za związane z leczeniem	13/136 (10%)	5/137 (4%)	<b>2,62 [0,96; 7,15]</b>	<b>NNH=16 [8; 1839]</b>
TEAE – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia; SAE – poważne zdarzenia niepożądane				



W momencie drugiej analizy pośredniej (IA2) mediana czasu ekspozycji na leczenie BRG była prawie 3-krotnie dłuższa niż na CRZ (24,3 mies. vs 8,4 mies.). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i CRZ w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia uznanych za związane z leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia prowadzących do zaprzestania terapii,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia prowadzących do zgonu,
- a także poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem.

Leczenie BRG w porównaniu do terapii CRZ w czasie IA2 wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem prowadzących do redukcji dawki leku,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem prowadzących do tymczasowego odstawienia leku,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia  $\geq 3$ . stopnia ogółem, w tym także uznanych za związane z leczeniem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem uznanych za związane z leczeniem.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 36. Bezpieczeństwo terapii ogółem – BRG vs CRZ (druga analiza pośrednia)

Punkt końcowy	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
<b>IA2: mediana okresu obserwacji, miesiące: BRG 24,9 vs CRZ 15,2</b>				
TEAE ogółem	135/136 (99%)	137/137 (100%)	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]
TEAE $\geq 3$ . stopnia	90/136 (66%)	73/137 (53%)	<b>1,24 [1,02; 1,51]</b>	<b>NNH = 7 [4; 73]</b>
TEAE uznane za związane z leczeniem	124/136 (91%)	131/137 (96%)	0,95 [0,89; 1,02]	-0,04 [-0,10; 0,01]
TEAE $\geq 3$ . stopnia uznane za związane z leczeniem	76/136 (56%)	48/137 (35%)	<b>1,59 [1,21; 2,09]</b>	<b>NNH = 4 [3; 10]</b>
TEAE prowadzące do zaprzestania terapii	17/136 (13%)	12/137 (9%)	1,34 [0,66; 2,73]	0,03 [-0,04; 0,10]
TEAE prowadzące do redukcji dawek leku	52/136 (38%)	34/137 (25%)	<b>1,54 [1,07; 2,21]</b>	<b>NNH = 7 [4; 39]</b>
TEAE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku	90/136 (66%)	64/137 (47%)	<b>1,42 [1,14; 1,76]</b>	<b>NNH = 5 [3; 12]</b>
TEAE prowadzące do zgonu	9/136 (7%)	11/137 (8%)	0,82 [0,35; 1,93]	-0,01 [-0,08; 0,05]
SAE ogółem	45/136 (33%)	51/137 (37%)	0,89 [0,64; 1,23]	-0,04 [-0,15; 0,07]
SAE uznane za związane z leczeniem	16/136 (12%)	5/137 (4%)	<b>3,22 [1,21; 8,55]</b>	<b>NNH = 12 [6; 53]</b>
TEAE – zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia; SAE – poważne zdarzenia niepożądane				

### Poszczególne zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia ciężkości

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia raportowanych u więcej niż 10% pacjentów lub których częstość występowania różniła się o więcej niż 5% pomiędzy porównywanymi grupami (BRG vs CRZ) (mediana okresu obserwacji: BRG 11,0 miesiące vs CRZ 9,3 miesiące) – wyniki znajdują się w AKL na str. 53-55 oraz wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia raportowanych u więcej niż 20% pacjentów lub których częstość występowania różniła się o więcej niż 5% pomiędzy porównywanymi grupami (BRG vs CRZ) – podsumowanie przedstawione poniżej.

Wśród pacjentów leczonych BRG w porównaniu do CRZ ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości:

- związanych ze zmianami skórными, tj. świądu, wysypki, wysypki rumieniowatej, trądzikowego zapalenia skóry,

- związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenia stężenia amylazy, zwiększenia stężenia cholesterolu we krwi, hipokaliemii, hipercholesterolemii,
- kaszlu,
- nadciśnienia,
- krwawienia z nosa.

Terapia BRG w porównaniu do CRZ wiązała się zarazem z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości:

- związanych z układem pokarmowym, tj. nudności, wymiotów, zaparć, zmniejszonego apetytu, niestrawności, dysgeusji, zaburzeń połykania, zaburzeń smaku, choroby refluksowej przełyku,
- związanych z układem krwionośnym, tj. niedociśnienia, zakrzepicy żył głębokich, bradykardii,
- związanych z układem ruchu, tj. obrzęku obwodowego, bólu kończyn,
- związanych ze wzrokiem, tj. fotopsji, zaburzeń widzenia,
- związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia aminotransferazy alaninowej, zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenia liczby neutrofilów, hipokalcemii, hipoalbuminemii,
- bólu w nadbrzuszu,
- wysięku opłucnowego.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy na str. 56-58.

Tabela 37. Poszczególne zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia ciężkości – BRG vs CRZ

Przyczyna zaprzestania terapii	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
<b>IA2: mediana okresu obserwacji, miesiące: BRG 24,9 vs CRZ 15,2</b>				
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	63/136 (46%)	23/137 (17%)	2,76 [1,82; 4,18]	NNH = 3 [2; 5]
Kaszel	48/136 (35%)	27/137 (20%)	1,79 [1,19; 2,69]	NNH = 6 [3; 19]
Nadciśnienie	44/136 (32%)	11/137 (8%)	4,03 [2,17; 7,47]	NNH = 4 [2; 6]
Nudności	41/136 (30%)	79/137 (58%)	0,52 [0,39; 0,70]	NNT = 4 [3; 7]
Zwiększenie stężenia ALT	29/136 (21%)	48/137 (35%)	0,61 [0,41; 0,90]	NNT = 8 [5; 32]
Wymioty	29/136 (21%)	60/137 (44%)	0,49 [0,33; 0,71]	NNT = 5 [4; 9]
Zaparcia	24/136 (18%)	58/137 (42%)	0,42 [0,28; 0,63]	NNT = 5 [3; 8]
Świąd	24/136 (18%)	7/137 (5%)	3,45 [1,54; 7,75]	NNH = 7 [5; 19]
Zwiększenie stężenia amylazy	24/136 (18%)	12/137 (9%)	2,01 [1,05; 3,86]	NNH = 11 [5; 108]
Wysypka	20/136 (15%)	4/137 (3%)	5,04 [1,77; 14,35]	NNH = 8 [5; 19]
Zmniejszony apetyt	12/136 (9%)	26/137 (19%)	0,46 [0,24; 0,88]	NNT = 10 [6; 50]
Trądzikowe zapalenie skóry	12/136 (9%)	3/137 (2%)	4,03 [1,16; 13,96]	NNH = 15 [8; 78]
Niestrawność	11/136 (8%)	22/137 (16%)	0,50 [0,25; 0,998]	NNT = 13 [7; 331]
Obrzęk obwodowy	10/136 (7%)	62/137 (45%)	0,16 [0,09; 0,30]	NNT = 3 [3; 4]
Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	10/136 (7%)	1/137 (1%)	10,07 [1,31; 77,62]	NNH = 15 [8; 49]
Krwawienie z nosa	10/136 (7%)	0/137 (0%)	21,15 [1,25; 357,44]	NNH = 13 [8; 35]
Ból w nadbrzuszu	8/136 (6%)	25/137 (18%)	0,32 [0,15; 0,69]	NNT = 9 [6; 21]
Hipokaliemia	8/136 (6%)	1/137 (1%)	8,06 [1,02; 63,56]	NNH = 19 [10; 105]
Wysypka rumieniowata	8/136 (6%)	1/137 (1%)	8,06 [1,02; 63,56]	NNH = 19 [10; 105]
Hipercholesterolemia	8/136 (6%)	0/137 (0%)	17,12 [0,998; 293,78]	NNH = 17 [9; 58]
Ból kończyn	7/136 (5%)	21/137 (15%)	0,34 [0,15; 0,76]	NNT = 10 [6; 33]
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	5/136 (4%)	21/137 (15%)	0,24 [0,09; 0,62]	NNT = 9 [6; 21]
Dysgeusja	4/136 (3%)	19/137 (14%)	0,21 [0,07; 0,61]	NNT = 10 [6; 23]
Zaburzenia połykania	3/136 (2%)	12/137 (9%)	0,25 [0,07; 0,87]	NNT = 16 [9; 83]
Wysięk opłucnowy	3/136 (2%)	11/137 (8%)	0,27 [0,08; 0,96]	NNT = 18 [10; 155]
Zmniejszenie liczby neutrofilów	1/136 (1%)	14/137 (10%)	0,07 [0,01; 0,54]	NNT = 11 [7; 24]

Przyczyna zaprzestania terapii	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Hipokalcemia	1/136 (1%)	10/137 (7%)	0,10 [0,01; 0,78]	NNT = 16 [9; 51]
Zaburzenia smaku	1/136 (1%)	8/137 (6%)	0,13 [0,02; 0,99]	NNT = 20 [11; 109]
Fotopsja	1/136 (1%)	27/137 (20%)	0,04 [0,01; 0,27]	NNT = 6 [4; 9]
Choroba refluksowa przełyku	1/136 (1%)	15/137 (11%)	0,07 [0,01; 0,50]	NNT = 10 [7; 21]
Hipoalbuminemia	1/136 (1%)	10/137 (7%)	0,10 [0,01; 0,78]	NNT = 16 [9; 51]
Niedociśnienie	1/136 (1%)	10/137 (7%)	0,10 [0,01; 0,78]	NNT = 16 [9; 51]
Zaburzenia widzenia	0/136 (0%)	23/137 (17%)	0,02 [0,001; 0,35]	NNT = 6 [5; 10]
Zakrzepica żył głębokich	0/136 (0%)	10/137 (7%)	0,05 [0,003; 0,81]	NNT = 14 [9; 37]

### Poszczególne zdarzenia niepożądane $\geq 3$ . stopnia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia raportowanych u więcej niż 10% pacjentów lub których częstość występowania różniła się o więcej niż 5% pomiędzy porównywanymi grupami (BRG vs CRZ) (mediana okresu obserwacji: BRG 11,0 miesiące vs CRZ 9,3 miesiące) – wyniki znajdują się w AKL na str. 53-55 oraz wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia raportowanych u więcej niż 20% pacjentów lub których częstość występowania różniła się o więcej niż 5% pomiędzy porównywanymi grupami (BRG vs CRZ) – podsumowanie przedstawione poniżej.

Wśród pacjentów leczonych BRG w porównaniu do CRZ ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie większe w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia:

- związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenia stężenia amylazy,
- nadciśnienia.

Terapia BRG w porównaniu do CRZ wiązała się zarazem z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia:

- związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia aminotransferazy alaninowej.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy na str. 56-58.

Tabela 38. Poszczególne zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia ciężkości – BRG vs CRZ

Przyczyna zaprzestania terapii	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
<b>IA2: mediana okresu obserwacji, miesiące: BRG 24,9 vs CRZ 15,2</b>				
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	33/136 (24%)	1/137 (1%)	33,24 [4,61; 239,63]	NNH = 4 [3; 6]
Nadciśnienie	16/136 (12%)	4/137 (3%)	4,03 [1,38; 11,74]	NNH = 11 [6; 36]
Zwiększenie stężenia ALT	5/136 (4%)	14/137 (10%)	0,36 [0,13; 0,97]	NNT = 16 [8; 177]
Zwiększenie stężenia amylazy	8/136 (6%)	1/137 (1%)	8,06 [1,02; 63,56]	NNH = 19 [10; 105]

### Zaprzestanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, a także z powodu progresji choroby było w grupie BRG istotnie statystycznie niższe niż w grupie CRZ. Nie odnotowano natomiast różnic pomiędzy BRG i CRZ odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zgonu.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 39. Odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej zaślepionej komisji – BRG vs CRZ

Przyczyna zaprzestania terapii	BRG	CRZ	BRG vs CRZ	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
<b>Mediana okresu obserwacji, miesiące: BRG 11,0 vs CRZ 9,3</b>				
Ogółem	41/137 (30%)	78/138 (57%)	0,53 [0,39; 0,71]	NNT = 4 [3; 7]
Progresja choroby	22/137 (16%)	61/138 (44%)	0,36 [0,24; 0,56]	NNT = 4 [3; 6]
Zdarzenia niepożądane	10/137 (7%)	5/138 (4%)	2,01 [0,71; 5,74]	0,04 [-0,02; 0,09]
Zgon	5/137 (4%)	4/138 (3%)	1,26 [0,35; 4,59]	0,01 [-0,03; 0,05]

### Porównanie pośrednie brygatynibu z alektynibem

W AKL wnioskodawcy na str. 173-195 przedstawiono dane z analizy wrażliwości dla porównania pośredniego.

#### Zdarzenia niepożądane ogółem

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem. W grupie BRG istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu ALC było ryzyko wystąpienia:

- zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia,
- zdarzenia niepożądane prowadzących do redukcji dawki leku,
- zdarzenia niepożądane prowadzących do tymczasowego odstawienia leku.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 40. Bezpieczeństwo terapii ogółem – BRG vs ALC

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji, miesiące	RR [95%CI]		
		BRG vs ALC	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ
AE ogółem	11,0 vs 18,6	0,97 [0,94; 1,003]	1,00 [0,96; 1,04]	0,97 [0,92; 1,02]
	24,9 vs 27,8	0,99 [0,97; 1,01]	0,99 [0,96; 1,03]	1,00 [0,96; 1,04]
AE $\geq 3$ . stopnia	11,0 vs 18,6	1,10 [0,90; 1,35]	0,82 [0,64; 1,05]	1,34 [0,97; 1,84]
	24,9 vs 27,8	<b>1,24 [1,02; 1,51]</b>	0,88 [0,69; 1,11]	<b>1,42 [1,04; 1,93]</b>
AE prowadzące do zaprzestania terapii	11,0 vs 18,6	1,34 [0,66; 2,73]	0,89 [0,48; 1,64]	1,51 [0,59; 3,86]
	24,9 vs 27,8	1,42 [0,70; 2,85]	0,99 [0,56; 1,77]	1,43 [0,58; 3,53]
AE prowadzące do redukcji dawek leku	11,0 vs 18,6	1,35 [0,89; 2,06]	0,77 [0,47; 1,25]	1,76 [0,93; 3,34]
	24,9 vs 27,8	<b>1,54 [1,07; 2,21]</b>	0,80 [0,50; 1,29]	<b>1,92 [1,06; 3,50]</b>
AE prowadzące do tymczasowego odstawienia leku	11,0 vs 18,6	1,25 [0,97; 1,61]	0,76 [0,49; 1,16]	<b>1,65 [1,004; 2,71]</b>
	24,9 vs 27,8	<b>1,42 [1,14; 1,76]</b>	<b>0,89 [0,59; 1,33]</b>	<b>1,59 [1,01; 2,52]</b>
AE prowadzące do zgonu	11,0 vs 18,6	1,01 [0,36; 2,79]*	0,71 [0,23; 2,19]	1,42 [0,31; 6,49]
SAE ogółem	11,0 vs 18,6	0,76 [0,52; 1,11]	0,97 [0,68; 1,38]	0,78 [0,47; 1,32]
	24,9 vs 27,8	0,89 [0,64; 1,23]	0,99 [0,71; 1,40]	0,89 [0,56; 1,43]

AE – zdarzenia niepożądane; SAE – poważne zdarzenia niepożądane  
\* w badaniu ALTA-1L raportowano AE prowadzące do zgonu w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku

#### Poszczególne zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano, że terapia BRG w porównaniu do terapii ALC wiązała się z istotnie statystycznie:

- mniejszym ryzykiem wystąpienia: zaparcie oraz obrzęku obwodowego,
- większym ryzykiem wystąpienia: biegunki, nudności, wymiotów, wysypki oraz zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi  $\geq 3$ . stopnia.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL na str. 70-71.

Tabela 41. Poszczególne zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek oraz  $\geq 3$ . stopnia ciężkości – BRG vs ALC

Punkt końcowy	RR [95%CI]		
	BRG vs CRZ	ALC vs CRZ	BRG vs ALC
<b>Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia ciężkości</b>			
Biegunka	0,93 [0,75; 1,16]	<b>0,28 [0,18; 0,44]</b>	<b>3,27 [2,00; 5,36]</b>
Nudności	<b>0,52 [0,39; 0,70]</b>	<b>0,32 [0,21; 0,47]</b>	<b>1,64 [1,001; 2,70]</b>
Wymioty	<b>0,49 [0,33; 0,71]</b>	<b>0,22 [0,13; 0,38]</b>	<b>2,17 [1,13; 4,17]</b>
Zaparcia	<b>0,42 [0,28; 0,63]</b>	1,05 [0,77; 1,43]	<b>0,40 [0,24; 0,66]</b>
Wysypka	<b>5,04 [1,77; 14,35]</b>	1,42 [0,74; 2,70]	<b>3,55 [1,04; 12,14]</b>
Obrzęk obwodowy	<b>0,16 [0,09; 0,30]</b>	<b>0,58 [0,39; 0,87]</b>	<b>0,28 [0,13; 0,59]</b>
<b>Zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math>. stopnia ciężkości</b>			
Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi	<b>33,24 [4,61; 239,63]</b>	2,48 [0,49; 12,60]	<b>13,38 [1,04; 172,68]</b>

## Zaprzestanie terapii

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC w odniesieniu do odsetka pacjentów zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny, jak i z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych i wystąpienia zgonu.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zaprzestanie terapii – BRG vs ALC

Przyczyna zaprzestania terapii	Mediana okresu obserwacji, miesiące	RR [95%CI]		
	BRG vs ALC	BRG vs CRZ (ocena badacza)	ALC vs CRZ (ocena badacza)	BRG vs ALC
Ogółem	11,0 vs 18,6	0,53 [0,39; 0,71]	0,64 [0,52; 0,79]	0,82 [0,57; 1,18]
Progresja choroby		0,36 [0,24; 0,56]	0,68 [0,49; 0,94]	0,54 [0,31; 0,92]
Zdarzenie niepożądane		2,01 [0,71; 5,74]	0,89 [0,48; 1,64]	2,27 [0,67; 7,63]
Zgon		1,26 [0,35; 4,59]	0,33 [0,07; 1,61]	3,80 [0,49; 29,40]

W AKL wnioskodawcy na str. 171-171 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa (wyniki dla porównania BRG z ALC pierwszej analizy pośredniej: IA1).

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy Agencji zidentyfikowali 1 dodatkową publikację pełnotekstową do badania ALTA-1L: *Camidge 2020*. Wyniki zaprezentowane w publikacji odnoszą się do mediany okresu obserwacji uwzględnionej w AKL wnioskodawcy (druga analiza pośrednia: IA2) i pokrywają się z przedstawionymi przez wnioskodawcę wynikami zaczerpniętymi dla IA2 z abstraktów konferencyjnych. W związku z tym odstąpiono od przedstawienia danych z publikacji *Camidge 2020*.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Najczęściej występującymi (bardzo często, tj.  $\geq 1/10$ ) działaniami niepożądanymi brygatynibu jakiegokolwiek stopnia ciężkości według ChPL są:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zapalenie płuc (obejmuje atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc, zachłystowe zapalenie płuc, kryptokokowe zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc / obejmuje zdarzenia 5. stopnia), zakażenie górnych dróg oddechowych,
- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: niedokrwistość, zmniejszenie liczby limfocytów, wydłużenie APTT, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby neutrofilii,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hiperglikemia, hiperinsulinemia (bez podania stopnia), hipofosfatemia, hipomagnezemia, hiperkalcemia, hiponatremia, hipokaliemia, zmniejszone łaknienie,
- 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, uczucie pieczenia, neuralgię poopryszczkową), zawroty głowy,
- zaburzenia oka w postaci: zaburzenia widzenia (obejmuje zmienioną percepcję głębi widzenia, 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 (amaurosis fugax)),

- zaburzenia naczyniowe w postaci: nadciśnienie tętnicze (obejmuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nadciśnienie rozkurczowe, nadciśnienie, nadciśnienie skurczowe),
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: kaszel, duszność (obejmuje duszność, duszność wysiłkową),
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: zwiększenie aktywności lipazy, biegunka, zwiększenie aktywności amylazy, nudności, wymioty, ból brzucha (obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia brzucha, bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu, dyskomfort w nadbrzuszu), zaparcie, 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, 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, kontaktowe zapalenie skóry, uogólniony rumień, wysypkę pęcherzykową, pokrzywkę, wysypkę polekową, toksyczne wykwity skórne), świąd (obejmuje świąd, świąd alergiczny, świąd uogólniony, świąd narządów płciowych, świąd sromu i pochwy),
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: zwiększenie aktywności CPK we krwi, ból mięśni (obejmuje bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, skurcze mięśni, napięcie mięśni, drgania mięśni, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy), ból stawów,
- 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, obrzęk obwodowy, obrzęk okołoczołowy, obrzęk twarzy, uogólniony obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk warg, obrzęk okołoczołowy, obrzęk skóry, obrzęk powiek), gorączka.

Najczęściej występującymi (bardzo często, tj.  $\geq 1/10$ ) działaniami niepożądanymi brygatynibu 3-4 stopnia ciężkości według ChPL są:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: zmniejszenie liczby limfocytów,
- zaburzenia naczyniowe w postaci: nadciśnienie tętnicze (obejmuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nadciśnienie rozkurczowe, nadciśnienie, nadciśnienie skurczowe),
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: zwiększenie aktywności lipazy,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: zwiększenie aktywności CPK we krwi.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Działania niepożądane dotyczące płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alunbrig mogą wystąpić ciężkie, zagrażające życiu i prowadzące do zgonu działania niepożądane dotyczące płuc, w tym przebiegające z objawami typowymi dla idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc /niezakaźnego zapalenia płuc.

Większość działań niepożądanych dotyczących płuc obserwowano w pierwszych 7 dniach leczenia. Działania niepożądane dotyczące płuc 1-2 stopnia ustępowały po przerwaniu leczenia lub po dostosowaniu dawki. Zwiększony odsetek takich działań niepożądanych dotyczących płuc wiązał się albo z zaawansowanym wiekiem pacjenta, albo z krótszą przerwą (mniej niż 7 dni) pomiędzy przyjęciem ostatniej dawki kryzotybinu a przyjęciem pierwszej dawki produktu leczniczego Alunbrig. Te czynniki należy uwzględnić podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Alunbrig. Pacjenci z idiopatycznym śródmiąższowym zapaleniem płuc lub niezakaźnym polekowym zapaleniem płuc byli wyłączeni z udziału w zasadniczych badaniach klinicznych.

U niektórych pacjentów niezakaźne 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. Objawy niezakaźnego zapalenia płuc u każdego pacjenta z nasileniem objawów ze strony układu oddechowego należy niezwłocznie zbadać. Jeśli podejrzewa się niezakaźne zapalenie płuc, należy wstrzymać podawanie dawek produktu leczniczego Alunbrig i ocenić pacjenta w zakresie innych przyczyn objawów (np. zator tętnicy płucnej, progresja nowotworu i zakaźne zapalenie płuc). Dawkę należy odpowiednio dostosować.

- **Nadciśnienie tętnicze**

W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować ciśnienie krwi. Nadciśnienie tętnicze należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi dotyczącymi kontrolowania ciśnienia krwi. Częstość pracy serca należy kontrolować częściej u pacjentów, którzy jednocześnie muszą przyjmować produkt leczniczy o znanym działaniu powodującym bradykardię. W przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego ( $\geq 3$ . stopnia), należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig do czasu powrotu nadciśnienia tętniczego do 1. stopnia lub do stanu początkowego. Dawkę należy odpowiednio dostosować.

- **Bradykardia**

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Alunbrig w skojarzeniu z innymi lekami o znanym działaniu powodującym bradykardię. Należy regularnie monitorować częstość pracy serca i ciśnienie tętnicze krwi.

Jeśli pojawi się bradykardia objawowa, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Alunbrig i ocenić jednoczesne podawanie produktów leczniczych o znanym działaniu powodującym bradykardię. Po uzyskaniu powrotu dawkę należy odpowiednio dostosować. W przypadku bradykardii zagrażającej życiu, jeśli nie stwierdzono, że przyczyną jest inny, jednocześnie podawany lek, lub w przypadku nawrotu bradykardii należy przerwać leczenie produktem leczniczym Alunbrig.

- **Zaburzenia widzenia**

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów dotyczących wzroku. W przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia się ciężkich objawów dotyczących wzroku należy rozważyć badanie okulistyczne i zmniejszenie dawki leku.

- **Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)**

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania wszelkich nieoczekiwanych bólów mięśni, tkliwości lub osłabienia. Podczas leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność CPK. W zależności od stopnia zwiększenia aktywności CPK oraz ewentualnego współwystępowania bólu lub osłabienia mięśni, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego.

- **Zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych**

W trakcie leczenia produktem leczniczym Alunbrig należy regularnie kontrolować aktywność lipazy i amylazy. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie produktem leczniczym Alunbrig należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego.

- **Hepatotoksyczność**

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. W zależności od nasilenia nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, leczenie należy wstrzymać i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego.

- **Hiperglikemia**

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. Jeśli za pomocą optymalnego leczenia farmakologicznego nie można osiągnąć odpowiedniej kontroli hiperglikemii, podawanie produktu leczniczego Alunbrig należy wstrzymać do czasu osiągnięcia odpowiedniej kontroli glikemii. Po uzyskaniu poprawy podawanie produktu leczniczego Alunbrig można wznowić w mniejszej dawce lub całkowicie go odstawić.

- Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z silnymi inhibitorami CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A, dawkę produktu leczniczego Alunbrig należy zmniejszyć ze 180 mg do 90 mg lub z 90 mg do 60 mg. Po odstawieniu silnego inhibitora CYP3A należy wznowić podawanie produktu leczniczego Alunbrig w dawce, która była tolerowana przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora CYP3A.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Alunbrig z lekami silnie lub umiarkowanie indukującymi CYP3A.

- Płodność

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.

- Laktoza

Alunbrig zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Dodatkowe komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie odnalazł na stronach URPL, EMA lub FDA informacji dotyczących ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla ocenianego leku. Również analityk Agencji w ramach aktualizacji, nie odnalazł takich informacji.

### 4.3. Komentarz Agencji

Porównanie brygatynibu z kryzotynibem w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+, nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK zostało przeprowadzone w oparciu o jedno randomizowane badanie kliniczne. Nie odnaleziono natomiast badań klinicznych porównujących bezpośrednio brygatynib z alektynibem – wykonano porównanie pośrednie wykorzystując jedno badanie porównujące brygatynib z alektynibem oraz dodatkowo dwa randomizowane badania kliniczne porównujące alektynib z kryzotynibem.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników/wniosków z opublikowanych przeglądów systematycznych przedstawionych przez wnioskodawcę w AKL.

Tabela 43. Podsumowanie wyników/wniosków z opublikowanych przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę

Autor, rok	Cel i wnioski
<i>Ando 2020</i>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności BRG z ALC u pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+, uprzednio nieleczonych inhibitorami ALK (pacjenci z lub bez przerzutów do OUN).</p> <p><b>Wyniki/wnioski autorów przeglądu:</b> przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, że nie ma istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do przeżycia wolnego od progresji oraz występowania AE 3–5. stopnia w badanej populacji ogółem (dane niewystarczające w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN). W rankingu SUCRA wykazano, że ALC zajmuje najwyższe miejsce w badanej populacji ogółem, natomiast BRG w porównaniu z ALC i CRZ zajmuje najwyższe miejsce pod względem skuteczności w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN.</p>
<i>Breadner 2020</i>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności inhibitorów ALK oraz chemioterapii, a także inhibitorów ALK II generacji z inhibitorami ALK I generacji u pacjentów z NDRP z obecnością rearanżacji ALK.</p> <p><b>Wyniki/wnioski autorów przeglądu:</b> wykazano wyższą skuteczność inhibitorów ALK w porównaniu z chemioterapią, a także inhibitorów ALK II generacji (w tym BRG) w porównaniu z inhibitorami ALK I generacji odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów, przeżycia wolnego od progresji choroby, a także odpowiedzi na leczenie. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do toksyczności analizowanych terapii.</p>
<i>Elliott 2020</i>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa inhibitorów ALK (ALC, BRG, CER oraz CRZ) oraz chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym NDRP.</p> <p><b>Wyniki/wnioski autorów przeglądu:</b> nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów dla porównań BRG z CRZ, CER, ALC oraz chemioterapią. Terapia BRG cechowała się istotną</p>



	statystycznie przewagą nad chemioterapią, CRZ i CER odnośnie do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, natomiast różnica pomiędzy BRG i ALC nie osiągnęła znamienności statystycznej.
<b>Khan 2019</b>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności inhibitorów ALK z chemioterapią oraz porównanie skuteczności inhibitorów ALK nowszej generacji z CRZ u pacjentów z zaawansowanym NDRP.</p> <p><b>Wyniki/wnioski autorów przeglądu:</b> ogólnie inhibitory ALK są bezpieczną i skuteczną opcją leczenia pacjentów z NDRP ALK+. Spośród inhibitorów ALK, substancje nowszej generacji, w szczególności ALC i BRG są terapiami bezpiecznymi i cechują się wysoką skutecznością wewnątrzczaszkową, zatem mogą być traktowane jako opcja pierwszego wyboru leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP (lepsze wyniki w porównaniu do CRZ w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz czasu do progresji zmian w OUN).</p>
<b>Zhang 2019</b>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności inhibitorów ALK u pacjentów z zaawansowanym NDRP z przerzutami do mózgu.</p> <p><b>Wyniki/wnioski autorów przeglądu:</b> inhibitory ALK (w tym BRG) są skuteczne w terapii pacjentów z zaawansowanym NDRP z przerzutami do mózgu. Wysoką skuteczność wykazano zarówno wśród pacjentów leczonych, jak i nieleczonych uprzednio inhibitorami ALK.</p>
<b>Fan 2018</b>	<p><b>Cel:</b> porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa inhibitorów ALK u pacjentów z zaawansowanym NDRP.</p> <p><b>Wyniki/wnioski autorów przeglądu:</b> u pacjentów z zaawansowanym NDRP uprzednio nieleczonych inhibitorami ALK najwięcej odpowiedzi na leczenie odnotowuje się wśród chorych leczonych inhibitorami ALK III generacji (BRG 100%, ENS 88%, LOR 90%) w porównaniu z inhibitorami ALK II generacji (ALC 86% lub CER 71%) lub I generacji (CRZ 66%).</p>

## 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 tekstową w plikach elektronicznych analizy ekonomicznej i modelem w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności brygatynibu (Alunbrig) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (ALK+), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.

##### Interwencje

Porównywano oceniany brygatynib z komparatorami: alektynibem oraz kryzotynibem.

##### Perspektywa

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ + pacjent).

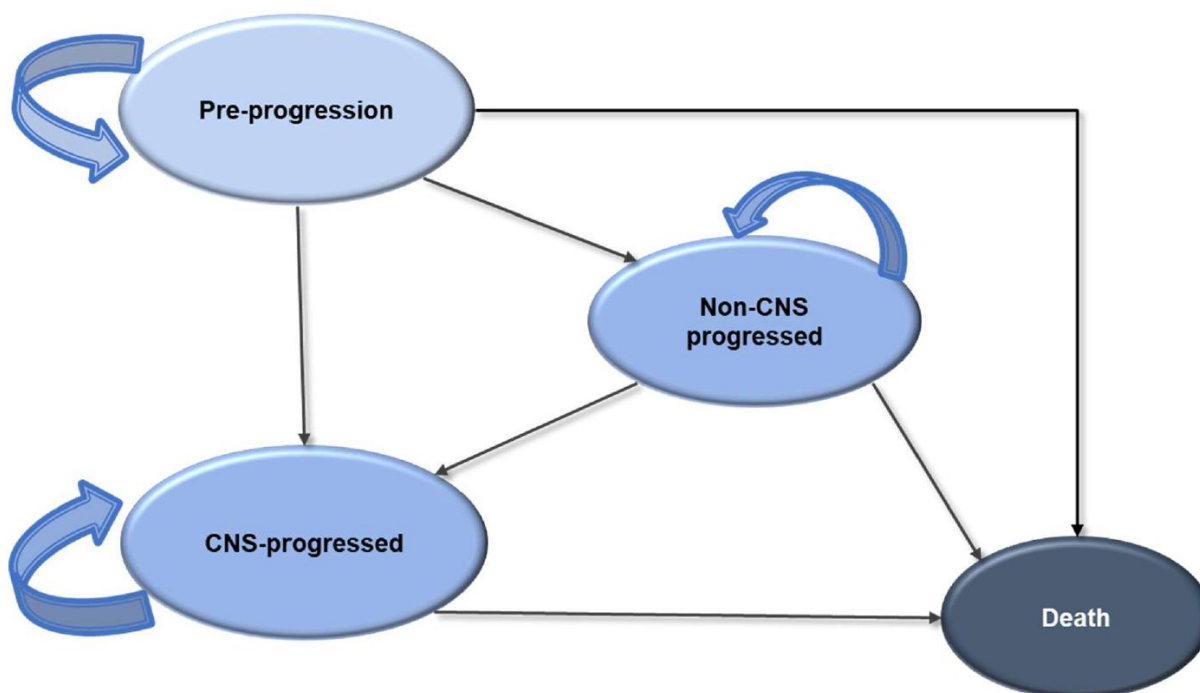
##### Technika analityczna

Dla porównania brygatynibu z kryzotynibem przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA), zaś dla porównania brygatynibu z alektynibem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Ponieważ porównanie z alektynibem nie bazuje na wynikach randomizowanego badania klinicznego porównującego analizowane interwencje, w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono wyniki w postaci kosztów związanych z leczeniem oraz dodatkowo wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR).

##### Model

Model wykonano w środowisku Microsoft Excel 2010 jako model PARTSA (partitioned survival analysis).

Wyróżniono cztery stany zdrowia: przed progresją, progresja do ośrodkowego układu nerwowego (CNS progression), progresja niezwiązana z ośrodkowym układem nerwowym (non-CNS progression) oraz zgon.



Rysunek 9. Schemat struktury modelu

W przypadku porównania brygatynibu z kryzotynibem skonstruowany model PARTSA (inaczej model AUC – area under curve) ekstrapoluje dane z trzech punktów końcowych rozważanych w badaniu ALTA-1L: PFS, CNS-PFS i OS; przebywanie w danym stanie zdrowia jest zdeterminowane przez modelowane niezależnie oraz niewykluczające się wzajemnie krzywe przeżycia. W przypadku porównania brygatynibu z alektynibem modelowanie odbywa się przez przypisanie do krzywych prezentujących efekty zdrowotne dla brygatynibu wyników porównania pośredniego w postaci współczynników HR (hazard względny), którym przypisuje się wartość = 1 w przypadku analizy minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Horyzont ten reprezentowany jest przez 30-letni horyzont techniczny (średni wiek pacjentów rozpoczynających leczenie w badaniu ALTA-1L wynosi 58 lat). Długość cyklu w wykorzystanym modelu wynosi 28 dni.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

Dane dotyczące charakterystyki wejściowej pacjentów w zakresie wieku, płci (% mężczyzn), bazowego poziomu EQ-5D oraz powierzchni ciała przyjęto na podstawie badania ALTA-1L.

W tabeli poniżej przedstawiono bazową charakterystykę chorych w analizie podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 44. Charakterystyka pacjentów.

Parametr	Populacja całkowita	Pacjenci wcześniej nieleczeni	Pacjenci po 1 linii CTH
Liczba pacjentów	273	200	73
Wiek	58,2 (SD=10% średniej)	58,7	57,1
Płeć (% mężczyzn)	45,42% (SD=10% średniej)	45,00%	46,58%
Bazowy poziom EQ-5D*	0,71 (SD=-,22)	0,71	0,71
Powierzchnia ciała*	1,77 (SD=0,24)	1,77	1,77

\* dane dostępne jedynie dla populacji ogólnej, dla wyodrębnionych subpopulacji przyjęto wartości na podstawie wartości w populacji ogólnej

#### Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych w modelu globalnym dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa brygatynibu w porównaniu bezpośrednim z kryzotynibem są dane surowe z badania ALTA-1L. W przypadku porównania brygatynibu z alektynibem do modelowania uzyskanych efektów zdrowotnych przyjęto dane z ramienia brygatynibu, jako że brygatynib i alektynib charakteryzują się brakiem różnic w efektach zdrowotnych.

W modelu uwzględniono dane z następujących punktów końcowych:

- OS,
- PFS,
- CNS-PFS (progresja do ośrodkowego układu nerwowego, ang. central nervous system progression-free survival),
- Czas trwania leczenia,
- Bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane.

Na podstawie parametrów efektywności określono rozkład kohorty w kolejnych cyklach modelu. Do określenia QALY w modelu uwzględniono również wartości użyteczności stanów zdrowia, określone na podstawie przeprowadzonego w ramach modelu globalnego systematycznego przeszukania literatury.

#### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono kategorie kosztowe:

- leki,
- podawanie leków,
- leki dodatkowe,
- diagnostyka i monitorowanie terapii,
- świadczenia po progresji,
- kolejne linie leczenia,
- leczenie zdarzeń niepożądanych,
- leczenie przerzutów do OUN,

- opieka terminalna.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie parametrów kosztowych oraz źródeł danych na podstawie, których zostały określone.

**Tabela 45. Zestawienie wejściowych parametrów kosztowych modelu.**

Lp.	Parametr modelu	Wartość		Źródła danych/uwagi
1	Cena hurtowa produktu leczniczego Alunbrig za opakowanie jednostkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg</li> <li>• 28 tabl. x 180 mg</li> <li>• 28 tabl. x 90 mg</li> <li>• 28 tabl. x 30 mg</li> </ul>			Dane wnioskodawcy
2	Pozostałe leki:	Alektyn b (Alecensa) 8 948,74 zł/op Cerytynib (Zykadia) 13 759,14 zł/op Kryzotynib (Xalkori) 9 587,96 zł/op Nintedanib (Vargatef) 6 435,00 zł/op Chemioterapia: Docetaksel 0,77 zł/mg Pemetreksed 0,52 zł		Dane z przetargów (pozycje bibliograficzne 32-42 AE wnioskodawcy, str. 102-103), dane NFZ (chemioterapia)
3	Podawanie leków	Chemioterapia (docetaksel, pemetreksed): 389,92 zł Pozostałe leki: 0,00 zł		Zarządzenie Nr 24/2020/DGL
4	Leki dodatkowe, koszt na cykl przy leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brygatynibem</li> <li>• kryzotynibem</li> <li>• alektynibem</li> </ul>	Perspektywa NFZ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 73,37 zł</li> <li>• 72,30 zł</li> <li>• 73,37 zł</li> </ul>	Perspektywa NFZ+pacjent: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 332,82 zł</li> <li>• 383,35 zł</li> <li>• 332,82 zł</li> </ul>	Dane z portalu Medycyna praktyczna (pozycje bibliograficzne 43-54 AE wnioskodawcy, str. 102-103)
5	Diagnostyka i monitorowanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brygatynibem</li> <li>• kryzotynibem</li> <li>• alektynibem</li> </ul>	I linia leczenia (na cykl terapii): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 301,04 zł</li> <li>• 301,04 zł</li> <li>• 301,04 zł</li> </ul>	Kolejne linie (na cykl terapii): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 259,29 zł</li> <li>• 284,15 zł</li> <li>• 186,21 zł</li> </ul>	Zarządzenie Nr 50/2020/DGL, Zarządzenie Nr 180/2019/DGL
6	Leczenie zdarzeń niepożądanych dla: <ul style="list-style-type: none"> <li>• brygatynibu</li> <li>• kryzotynibu</li> <li>• alektynibu</li> </ul>	Na cykl terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,05 zł</li> <li>• 8,99 zł</li> <li>• 3,52 zł</li> </ul>		Statystyki JGP, Zarządzenie Nr 94/2020/DSOZ
7	Leczenie przerzutów do OUN	Deksametazon (na cykl): <ul style="list-style-type: none"> <li>• NFZ – 96,32 zł,</li> <li>• NFZ+pacjent – 256,26 zł</li> </ul> Teleradioterapia stereotaktyczna – 14 561,08 zł Teleradioterapia paliatywna – 2 810,09 zł Hospitalizacja do teleradioterapii – 161,89 zł Resekcja chirurgiczna - 10 639,00 zł		Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ
8	BSC	Perspektywa (na cykl leczenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>• NFZ – 99,48 zł,</li> <li>• NFZ+pacjent – 162,52 zł</li> </ul>		AWA OT.4331.28.2018
9	Opieka terminalna	Średni ważony koszt (28 dni) – 6 084,85 zł		Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ

### Użyteczności stanów zdrowia

Oceny użyteczności dokonano w oparciu o systematyczny przegląd baz informacji medycznych przeprowadzony w ramach modelu globalnego. Dodatkowo przedstawiono dane z odnalezionych analiz HTA ocenianych przez AOTMiT dotyczących stosowania inhibitorów ALK w terapii dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami ALK (żadna z odnalezionych analiz nie odpowiadała w pełni strukturze modelu w analizie, jak również w każdej analizie dane dotyczące użyteczności stanu zdrowia przed progresją choroby pochodziły z badań rejestracyjnych interwencji i były zaczerpnięte, jako dane poufne producentów, nie przeprowadzono analiz wrażliwości na bazie tych źródeł danych).

W badaniu ALTA-1L użyteczności badane były przy zastosowaniu kwestionariusza EORTC QLQ-C30, który nie może być w bezpośredni sposób zastosowany w modelach farmakoekonomicznych. W związku z tym w ramach modelu globalnego przeprowadzono mapowanie wartości z badania ALTA-1L do użyteczności mierzonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L.

**Tabela 46. Wartości i źródła danych przyjętych użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa.**

Parametr	Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło
----------	--------------	-------------	--------

Użyteczność	Przed progresją		Analiza HRQoL, model globalny
	Progresja choroby		Analiza HRQoL, model globalny
	<b>Progresja CNS</b>		
	Brygatyn b		Obliczenia, model globalny
	Kryzotynib		Obliczenia, model globalny
	Alektynib		Obliczenia, model globalny
	<b>Progresja non-CNS</b>		
	Brygatyn b		Obliczenia, model globalny
	Kryzotynib		Obliczenia, model globalny
	Alektynib		Obliczenia, model globalny
Mnożnik użyteczności	Chemioterapia	84,39%	Blackhall 2014
	BSC	70,28%	Nafees 2008
	CNS	75,36%	Roughley 2014
Spadek użyteczności	≥1 zdarzeń niepożądanych st. 3/4		Analiza HRQoL, model globalny
	Wiek*: 55-64	0,862*	Golicki 2015 / Ara 2011
	65-74	0,815*	
	75+	0,737*	
^Podano wartości z modelu (program Excel, arkusz 'HRQL') które różniły się od tych podanych w AE wnioskodawcy (Tabela 19, str 44-45)			
*Wartość użyteczności ważona odsetkiem kobiet i mężczyzn			
HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health-related quality of life)			

### Analiza wrażliwości

W ramach AE przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Porównanie BRG vs CRZ


Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej BRG vs CRZ

Parametr	BRG	CRZ
<b>Z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

Parametr	BRG	CRZ
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
<b>Z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ + pacjent</b>		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
<b>Bez RSS, perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
<b>bez RSS, perspektywa NFZ + pacjent</b>		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

### Porównanie BRG vs ALC


Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej BRG vs ALC

Parametr	BRG	ALC
<b>Z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
CUR [zł/QALY]		
<b>Z uwzględnieniem RSS, perspektywa NFZ + pacjent</b>		
Koszt leczenia [zł]		

Parametr	BRG	ALC
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
CUR [zł/QALY]		
<b>Bez RSS, perspektywa NFZ</b>		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
CUR [zł/QALY]		
<b>Bez RSS, perspektywa NFZ + pacjent</b>		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
CUR [zł/QALY]		

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

### Porównanie BRG vs CRZ

[Redacted content]

[Redacted content] Szczegóły

przedstawiono w tabeli poniżej.

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego ALTA-1L w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (BRG) nad komparatorem (CRZ), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Tabela 49. Wyniki analizy progowej dla leku Alunbrig – cena progowa dla ICUR w porównaniu do CZN

Opakowanie	Z RSS	Bez RSS	Proponowana cena zbytu netto
<b>Perspektywa NFZ</b>			

<sup>1</sup> 155 514 zł

Opakowanie	Z RSS	Bez RSS	Proponowana cena zbytu netto
28 tabl. x 180 mg			
7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg			
28 tabl. x 90 mg			
28 tabl. x 30 mg			
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>			
180 mg x 28 tabletek			
7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg			
28 tabl. x 90 mg			
28 tabl. x 30 mg			

### Porównanie BRG vs ALC



W związku z brakiem badań randomizowanych bezpośrednio porównujących BRG vs ALC w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Tabela 50. Wyniki analizy progowej dla leku Alunbrig – cena progowa dla CUR, BRG vs ALC

Opakowanie	Z RSS	Bez RSS
<b>Perspektywa NFZ</b>		
28 tabl. x 180 mg		
7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg		
28 tabl. x 90 mg		
28 tabl. x 30 mg		
<b>Perspektywa NFZ + pacjent</b>		
180 mg x 28 tabletek		
7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg		
28 tabl. x 90 mg		
28 tabl. x 30 mg		

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza probabilistyczna

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC, ang. *Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz ICUR. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY)



umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla średnich wartości początkowych (wiek, powierzchnia ciała) przyjęto rozkład normalny jako symetryczny i skupiony wokół wartości średnich,
- dla parametrów krzywych przeżycia przyjęto wielowymiarowy rozkład normalny przy zastosowaniu wartości średnich oraz macierzy kowariancji, zgodnie z teorią dopasowania rozkładów parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera,
- dla parametrów modelu estymacji wartości użyteczności przed i po progresji oraz użyteczności związanej z występowaniem zdarzeń niepożądanych zastosowano wielowymiarowy rozkład normalny jako rozkład zmiennej wielowymiarowej o rozkładzie normalnym, której kombinacja liniowa składowych ma rozkład normalny;
- dla mnożników użyteczności zastosowano rozkład beta z 10% odchyleniem od wartości średniej; rozkład beta pozwala na modelowanie zmiennych losowych z przedziału [0; 1],
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty.

### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wartości uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 51. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr	Domyślna wartość	Wartość w analizie wrażliwości
HOR	Horyzont czasowy	30 lat	3 lata
			40 lat
DISC	Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
PFS_PARAM	PFS	PFS BIRC, RECIST stand., rozkład wykładniczy	PFS BIRC, RECIST stand., rozkład log-normalny
PFS_INV	PFS, CNS-PFS	PFS BIRC, RECIST stand., rozkład wykładniczy; CNS-PFS BIRC, RECIST stand., rozkład wykładniczy	PFS INV, RECIST stand., rozkład wykładniczy CNS-PFS INV, RECIST stand., rozkład wykładniczy
PFS_adjusted_exp			PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład wykładniczy CNS-PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład wykładniczy
PFS_adjusted_log-normal			PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład log-normalny CNS-PFS BIRC, RECIST zmod., rozkład log-normalny
CNSPFS_PARAM	CNS-PFS	CNS-PFS BIRC, RECIST stand., rozkład wykładniczy	CNS-PFS BIRC, RECIST stand., rozkład Weibulla
OS_PARAM	OS	rozkład wykładniczy	rozkład log-logistyczny
ToT_PFS	Czas trwania leczenia	PFS+3 cykle	PFS

Scenariusz	Zmieniający parametr	Domyślna wartość	Wartość w analizie wrażliwości
<b>U_AGE</b>	Dostosowanie użyteczności do wieku	Na podstawie Golicki 2015 (-0,0062)	Na podstawie Ara 2011 (-0.0003)
<b>U_SOURCE</b>	Wartości bazowe użyteczności	Na podstawie ALTA-1L	Na podstawie Chouaid 2013
<b>DOSE_INT</b>	Intensywność dawki	100%	Zgodnie z danymi z modelu globalnego
<b>CNS_COST</b>	Udziały terapii stosowanych w leczeniu przerzutów do OUN	Dane z dokumentu NICE	Dane wykorzystane w modelu globalnym
<b>SUB_TXT_BRG</b>	Udział terapii stosowanych w kolejnych liniach po BRG	Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami	Takie same wartości jak w przypadku ALC
<b>DOC_PMX_Proportion</b>	Leki stosowane w ramach CHT	DOC: 60% PMX: 40%	DOC: 100% PMX: 0%
			DOC: 0% PMX: 100%

**Porównanie BRG vs CRZ**

**Analiza probabilistyczna**

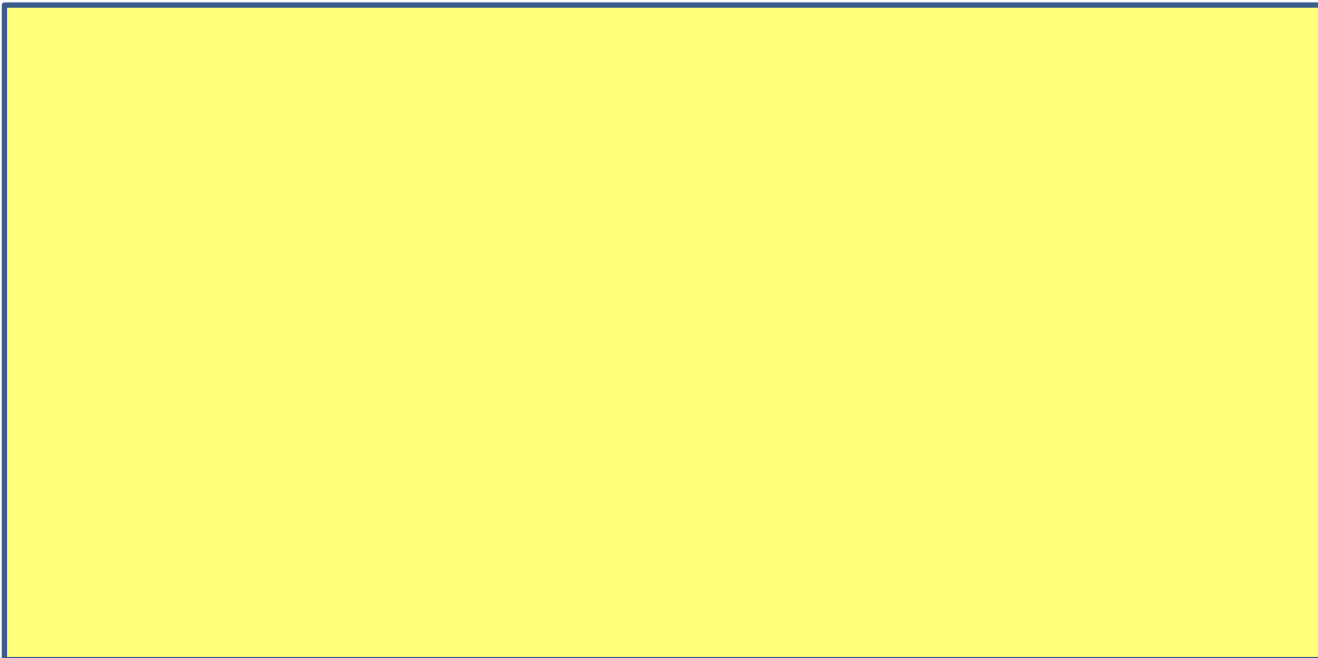
**Perspektywa NFZ**



**Rysunek 10. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ – Z uwzględnieniem RSS**



**Rysunek 11. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ – Z uwzględnieniem RSS**



**Rysunek 12. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ – bez uwzględnienia RSS**



**Rysunek 13. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ – bez uwzględnienia RSS**

Perspektywa NFZ + pacjent



**Rysunek 14. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ + pacjent – z uwzględnieniem RSS**



**Rysunek 15. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ + pacjent – Z uwzględnieniem RSS**



Rysunek 16. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu BRG z CRZ – NFZ + pacjent – bez uwzględnienia RSS



Rysunek 17. Krzywa opłacalności dla QALY dla porównania BRG vs CRZ – NFZ + pacjent – bez uwzględniania RSS

**Analiza jednokierunkowa**

W tabelach zamieszczono jedynie wyniki odnoszące się do wartości ICUR i cen progowych. Szczegółowe wyniki są zawarte w tabelach w AE wnioskodawcy.

**Tabela 52. Zestawienie wartości ICUR i cen progowych w scenariuszach uwzględnionych w analizie wrażliwości - BRG vs CRZ**

Scenariusz	Z uwzględnieniem RSS				Bez uwzględnienia RSS			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent		Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	ICUR (zł)	Cena progowa (zł)*	ICUR (zł)	Cena progowa (zł)*	ICUR (zł)	Cena progowa (zł)*	ICUR (zł)	Cena progowa (zł)*
Analiza podstawowa								
HOR_1								
HOR_2								
DISC								
PFS_PARAM								
PFS_INV								
PFS_adjusted_exp								
PFS_adjusted_log-normal								
CNS_PFS_PARAM								
OS_PARAM								
ToT_PFS								
U_AGE								
U_SOURCE								
DOSE_INT								
CNS_COST								
SUB_TXT_BRG								
DOC_PMX_Proportion_1								
DOC_PMX_Proportion_2								

\*cena progowa dla opakowań: opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg, ceny dla pozostałych opakowań przedstawione są w tabelach nr 67, 68 (z RSS) 82 i 83 (bez RSS) AE wnioskodawcy

**Porównanie BRG vs ALC****Analiza jednokierunkowa**

Tabela 53. Zestawienie wartości CUR i cen progowych z RSS w scenariuszach uwzględnionych w analizie wrażliwości - BRG vs ALC

Scenariusz	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+pacjent		
	BRG CUR (zł)	ALC CUR (zł)	Cena progowa* (zł)	BRG CUR (zł)	ALC CUR (zł)	Cena progowa* (zł)
Analiza podstawowa						
HOR_1						
HOR_2						
DISC						
PFS_PARAM						
PFS_INV						
PFS_adjusted_exp						
PFS_adjusted_log-normal						
CNS_PFS_PARAM						



Scenariusz	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+pacjent		
	BRG CUR (zł)	ALC CUR (zł)	Cena progowa* (zł)	BRG CUR (zł)	ALC CUR (zł)	Cena progowa* (zł)
OS_PARAM						
ToT_PFS						
U_AGE						
U_SOURCE						
DOSE_INT						
CNS_COST						
SUB_TXT_BRG						
DOC_PMX_Proportion_1						
DOC_PMX_Proportion_2						

\*cena progowa dla opakowań: opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg, ceny dla pozostałych opakowań przedstawione są w tabelach nr 69 i 70 w AE wnioskodawcy

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 54. Zestawienie wartości CUR i cen progowych bez uwzględnienia RSS w scenariuszach uwzględnionych w analizie wrażliwości - BRG vs ALC

Scenariusz	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ + pacjent		
	BRG CUR (zł)	ALC CUR (zł)	Cena progowa* (zł)	BRG CUR (zł)	ALC CUR (zł)	Cena progowa* (zł)
Analiza podstawowa						
HOR_1						
HOR_2						
DISC						
PFS_PARAM						
PFS_INV						
PFS_adjusted_exp						
PFS_adjusted_log-normal						

Scenariusz	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ + pacjent		
	BRG CUR (zł)	ALC CUR (zł)	Cena progowa* (zł)	BRG CUR (zł)	ALC CUR (zł)	Cena progowa* (zł)
CNS_PFS_PARAM						
OS_PARAM						
ToT_PFS						
U_AGE						
U_SOURCE						
DOSE_INT						
CNS_COST						
SUB_TXT_BRG						
DOC_PMX_Proportion_1						
DOC_PMX_Proportion_2						

\*cena progowa dla opakowań: opak. 28 x 180 mg / 7 x 90 mg + 21 x 180 mg. Dla pozostałych opakowań ceny przedstawione są w tabelach nr 84 i 85 AE wnioskodawcy

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 55. 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?	TAK/NIE	Tak dla porównania kryzotyningiem. Nie dla porównania z alektyningiem – przeprowadzono analizę CMA, wnioskodawca wskazuje w porównaniu pośrednim, że nie ma istotnej różnicy między technologią ocenianą a tym komparatorem w efektach zdrowotnych.
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	30-letni (utożsamiany z horyzontem dożywnym)
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

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Oceny użyteczności dokonano w oparciu o systematyczny przegląd baz informacji medycznych przeprowadzony w ramach modelu globalnego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy probabilistyczne (dla porównania z CRZ) oraz jednokierunkowe (dla porównania z ALC oraz z CRZ).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Agencja nie zgłasza uwag do zastosowanej przez wnioskodawcę techniki analitycznej, wyboru komparatorów, długości horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych. Konstrukcję modelu można uznać za prawidłową.

W rekomendacji NICE 2021 komisja konkludowała, że nie ma wystarczających dowodów, aby uznać brygatynib i alektynib za równoważne klinicznie, więc podejście porównujące koszty z alektynibem nie było odpowiednie. Argumentowano, iż szeroki przedział ufności dla współczynników ryzyka OS można interpretować jedynie jako miarę niepewności, a nie jako dowód podobieństwa, oraz że brak IS różnicy w porównaniu pośrednim, to nie to samo co wskazanie IS dowodów na brak różnic między terapiami.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Największy wpływ na wyniki analizę w porównaniu do kryzotyribu dla obu perspektyw miały

Dla analizy porównującej brygatynib z alektynibem największy wpływ w obu perspektywach miały:

Podane wartości użyteczności stanów zdrowia dla analizy podstawowej w AE wnioskodawcy (Tabela 19, str. 44-45), różnią się od tych widocznych w modelu (arkusz 'HRQL'). W niniejszej AWA w rozdziale 5.1.2 przedstawiono wartości na podstawie modelu.

Poza wyżej wymienioną niespójnością, w ocenie analityków Agencji przyjęte przez wnioskodawcę wartości dla kluczowych założeń modelu były poprawne. Wartości danych wejściowych w modelu wnioskodawcy zostały dobrze uzasadnione. Analitycy nie zidentyfikowali alternatywnych danych. Nie pominięto innych istotnych czynników mogących mieć wpływ na wyniki.

Ponadto, w dokumencie NICE 2021 opisano, że przyjęta wartość użyteczności dla progresji CNS (wartość: 0,52) w Roughley 2014 oparta jest na danych pochodzących od małej liczby pacjentów (n=29), jednakże pomimo tego ograniczenia ze względu na brak alternatywnych danych zaakceptowano tą wartość.

Pozostaje niejasne skąd zaczerpnięto dane oznaczone pozycją nr [31] z bibliografii AE wnioskodawcy, ponieważ podany odnośnik prowadzi do danych opublikowanych w marcu 2019 r., natomiast wnioskodawca opisuje wykorzystanie danych opublikowanych w lutym 2020 r. (s. 53 AE wnioskodawcy).

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń wnioskodawca przeprowadził systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych

wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu, wnioskodawca porównał wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach prac nad analizą. Odnaleziono 4 analizy ekonomiczne dotyczące pacjentów z ALK+ NDRP, wcześniej nieleczonych: Bellone 2018, Oksuz 2018, Soares 2018 i Guan 2019.

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wynikami analiz Bellone 2018 oraz Guan 2019 dokonano jedynie zmiany stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych i dla kosztów (3%). Obie analizy zostały przeprowadzone w dożywnym horyzoncie czasowym, co odpowiada horyzontowi 30-letniemu w niniejsze analizie, zatem ten parametr nie został zmieniony. Wyniki analiz Bellone 2018, Guan 2019 oraz niniejszej analizy zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Bellone 2018 i Guan 2019

Interwencja	Parametry dostosowane w ramach walidacji	Kategoria	Bellone 2018	Guan 2019	Niniejsza analiza
ALC	Dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów 3%	QALY	bd.	3,26	
CRZ		QALY	bd.	2,23	
ALC vs CRZ		Różnica QALY	1,86	bd.	

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wyniki analizy Oksuz 2018 dokonano zmiany stopy dyskontowej dla kosztów oraz zmiany horyzontu czasowego. Wyniki analizy Oksuz 2018 oraz niniejszej analizy zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Oksuz 2018

Interwencja	Parametry dostosowane w ramach walidacji	Kategoria	Oksuz 2018	Niniejsza analiza
ALC	Dyskontowania kosztów 3,5% Horyzont 5- letni	QALY	2,33	
CRZ		QALY	1,7	

W celu porównania wyników niniejszej analizy z wyniki analizy Soares 2018 zmieniono jedynie stopy dyskontowe dla efektów zdrowotnych (5%). Wyniki analizy Soares 2018 oraz niniejszej analizy zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami analizy Soares 2018

Interwencja	Parametry dostosowane w ramach walidacji	Kategoria	Soares 2018	Niniejsza analiza
ALC	Dyskontowania efektów zdrowotnych 5%	QALY	3,276	
CRZ		QALY	2,459	

### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził porównanie danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W przeprowadzonym przeszukaniu niesystematycznym odnaleziono 2 badania opisujące dane z rzeczywistej praktyki klinicznej pacjentów stosujących kryzotynib w pierwszej linii leczenia ALK+ NDRP. Poniżej przedstawiono zestawienie wyników odnalezionych badań wraz z ich krótką charakterystyką.

Tabela 59. Walidacja zewnętrzna – odnalezione dane dotyczące stosowania kryzotynibu w I linii leczenia ALK+ NDRP

Publikacja	Państwo	Liczba osób	Okres obserwacji [miesiące, mediana]	Wiek [lata]	OS [miesiące]	PFS [miesiące]
Reynolds 2018	USA	123	13	59,3 mediana	33,8 mediana	TTF 10,4 mediana
Davis 2018	USA, Kanada	137	16,5	59,6 średnia	23,4 mediana 20 średnia <sup>a</sup>	9,6 mediana 9,9 średnia <sup>a</sup>
Wyniki modelu	Polska	x	15,2 <sup>b</sup>	58,2 średnia		

a) średnia podana w okresie obserwacji  
b) mediana okresu obserwacji w badaniu ALTA-1L w ramieniu kryzotynibu

#### 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

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że produkt leczniczy Alunbrig (brygatynib) we wnioskowanej populacji pacjentów

W 2017 roku w Agencji poddano ocenie komparator – kryzotynib (produkt leczniczy Xalkori). W analizie ekonomicznej jako komparator posłużyła chemioterapia, stąd odstąpiono od porównywania analizowanego modelu i modelu dla kryzotynibu (AWA OT.4351.19.2017).

W 2018 roku Agencja oceniała lek Alecensa (alektynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (AWA OT.4331.28.2018). W analizie tej głównym komparatorem była chemioterapia, jednak jako dodatkowy komparator przyjęto kryzotynib (nie był wówczas refundowany w ramach I linii leczenia). Poniżej przedstawiono główne założenia i wyniki przyjęte w AWA OT.4351.19.2017 dla porównania ALC vs CRZ.

Tabela 60. Główne założenia i wyniki z AWA OT.4351.19.2017 dla porównania ALC vs CRZ

Analiza	AWA OT.4331.28.2018 Alecensa (alektynib)
Populacja	Dorośli chorzy wcześniej niepoddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z obecnością rearanżacji w genie ALK
Porównywane interwencje*	Alektyn b vs kryzotynib (porównanie dodatkowe)
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności
Perspektywa	NFZ, NFZ + pacjent
Horyzont czasowy	Dożywni
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych (roczne stopy)
Stany zdrowia	PFS, progresja, zgon
Długość cyklu	tydzień (zastosowano korektę połowy cyklu)
Źródła danych o efektywności interwencji	ALEX
Źródła użyteczności	ALEX, PROFILE 1007 (Blackhall 2014), Chouaid 2013, Nafees 2008, Labbe 2017
Wartości użyteczności	PFS I i II lina ALK – (ALEX) CTH II i III linia – 0,73 (Chouaid 2013) Progresja po II linii – 0,572 (wartość średnia spadku z Chouaid 2013, Nafees 2008, Labbe 2017)
Uwzględnione koszty	- koszty leków i substancji pomocniczych stosowanych w leczeniu NDRP; - koszty podania leków; - koszty kwalifikacji i monitorowania skuteczności leczenia; - koszty monitorowania i leczenia przeciwbólowego po progresji na II linii terapii; - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
W analizie głównej porównywano alektynib vs chemioterapia z pochodną platyny i pemetreksedem, w tabeli przedstawiono najistotniejsze dane dot. porównania z kryzotyn b	

Model analizy nie odpowiadał w pełni modelowi przyjętemu w niniejszej analizie (przyjęto inne stany zdrowia), Źródło danych o efektywności ocenianych interwencji oraz większość źródeł, z których zaczerpnięto wartości użyteczności pokrywała się ze źródłami niniejszej analizy ekonomicznej.

Porównanie najważniejszych założeń, wyników i wniosków analizy wnioskodawcy z założeniami, wynikami i wnioskami odnalezionych przez wnioskodawcę opublikowanych analiz ekonomicznych zostało przeprowadzone w ramach walidacji konwergencji. Szczegóły w rozdziale 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.

**Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:**

- W badaniu ALTA-1L krzywa PFS oceniana była zgodnie ze standardowymi kryteriami RECIST, zaś krzywa CNS\_PFS zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST. W związku z tym w modelu dokonano dostosowania krzywych tak, aby odpowiadały takim samym kryteriom progresji choroby.
- W ramieniu brygatynibu w badaniu ALTA-1L stosowanych było więcej inhibitorów ALK, niż w ramieniu alektynibu w badaniu ALEX. Wynika to z faktu zmieniających się schematów postępowania z pacjentem wraz z pojawianiem się nowych inhibitorów ALK. Ze względu na brak danych surowych z badania ALEX nie jest możliwe przeprowadzenie dodatkowych analiz w tym zakresie. Fakt ten należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników dotyczących przeżycia całkowitego dla porównania brygatynibu z alektynibem.
- Użyteczności stanów zdrowia zostały wyznaczone na podstawie zmapowanych do wyników kwestionariusza EQ-5D wartości otrzymanych na bazie kwestionariusza EORTC QLQ-30. Mapowanie zwiększa niepewność oszacowania.
- W analizie uwzględniono realne ceny jednostkowe leków, które określono m.in. na podstawie danych z przetargów na zakup leków. W praktyce mogą istnieć dodatkowe mechanizmy obniżające realną cenę leku dla świadczeniodawcy, które nie są widoczne na podstawie danych z przetargów. Jedynym lekiem którego koszt jednostkowy nie jest związany z niepewnością jest Alunbrig, gdyż odpowiednie dane uzyskano bezpośrednio od podmiotu odpowiedzialnego.
- Koszt związane z: monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta (przed jak i po progresji choroby), leczeniem zdarzeń niepożądanych, leczeniem przerzutów do OUN oraz opieką terminalną, określono na podstawie odpowiednich założeń, danych NFZ (statystyka JGP, informacje o zawartych kontraktach) oraz wyceny procedur na podstawie katalogów NFZ. W rzeczywistości koszty te mogą być inne niż przyjęto w analizie.

## 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 tekstową w plikach elektronicznych analizy wpływu na budżet i modelem w arkuszu kalkulacyjnym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy wg wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych brygatynibu (Alunbrig) w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.”

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

##### Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2021-2022.

##### Kluczowe założenia

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK (NDRP ALK+) nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK. Ponadto, pacjenci z tak zdefiniowanej populacji muszą spełniać kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (rozdz. 3.1.2.2. AWA).

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – zakłada, że produkt leczniczy Alunbrig nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- **Scenariusz nowy** – zakłada, że produkt leczniczy Alunbrig jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

W scenariuszu istniejącym założono, że:

- pacjenci w ramach I linii leczenia otrzymują alektynib lub cerytynib (0% pacjentów stosujących kryzotynib jako lek starszej generacji i o gorszej skuteczności);
- ze względu na możliwość stosowania alektynibu u pacjentów z nieobecnością objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, to właśnie ta substancja będzie preferowana w leczeniu pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP (przyjęto, że alektynib będzie stosowany u 75% pacjentów kwalifikujących się do leczenia);
- cerytynib będzie stosowany u 25% pacjentów.

W scenariuszu nowym założono, że:

- brygatynib, podobnie jak alektynib, będzie preferowany w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP (przyjęto równe udziały w rynku dla obu substancji – 45%);
- cerytynib będzie stosowany u 10% pacjentów z populacji docelowej;
- brygatynib będzie refundowany od 1 stycznia 2021 r.;
- docelowy udział w rynku brygatynib osiągnie na koniec roku.

Założone w analizie wnioskodawcy rozpowszechnienie terapii brygatynibem w populacji docelowej przyjęto na podstawie danych z programu lekowego B.6. „*Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)*”,



a także odnalezionych analiz wpływu na budżet dla alektynibu (lek Alecensa), dla kryzotylibu (lek Xalkori) oraz dla certynybu (lek Zykadia).

**W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:** leków (tj. brygatynibu, alektynibu, kryzotylibu, certynybu, leków stosowanych w kolejnej linii leczenia, dodatkowych leków stosowanych podczas terapii), monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia przerzutów do OUN, BSC, opieki terminalnej.

Ponadto, wnioskodawca założył, że oceniana technologia lekowa będzie finansowana w ramach istniejącej grupy limitowej 1209.0, *Brygatynib*.

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów: liczebność populacji docelowej (wariant A), rozpowszechnienie terapii (wariant B), intensywność dawki (wariant C), udziały terapii stosowanych w leczeniu przerzutów do OUN (wariant D), udział leków stosowanych w ramach CHT w kolejnych liniach leczenia (wariant E), maksymalny i minimalny scenariusz analizy ekonomicznej (wariant F). Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w AWB wnioskodawcy w rozdziale 4.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populacja pacjentów, obejmująca wszystkich, u których wnioskowana technologia może być stosowana, została oparta o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów zawierające wskaźniki zapadalności na nowotwory w Polsce. Do określenia odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacyjne wnioskodawca wykorzystał polskie i zagraniczne dane epidemiologiczne odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało poparte opiniami ekspertów klinicznych zaprezentowanymi w odnalezionych przez wnioskodawcę analizach HTA oraz analizach weryfikacyjnych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego, opublikowanych na stronie internetowej Agencji.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wartości przyjętych przez wnioskodawcę wykorzystanych do obliczenia liczebności populacji docelowej wraz ze źródłami danych.

**Tabela 61. Wartości wykorzystane w AWB wnioskodawcy do obliczenia populacji docelowej.**

Parametr	Odsetek	Wartość		Źródło
		2021	2022	
Liczba nowo zdiagnozowanych pacjentów z rakiem płuca i oskrzela	-	22 485	22 624	Na podstawie liczby zachorowań raportowanych w KRN, prognoza na lata 2021-2022
Odsetek pacjentów z NDRP w populacji osób z rakiem płuca	85,23%	19 163	19 282	średnia ważona z badań: Sukiennicki 2019, Wolny-Rokicka 2018
Odsetek osób z gruczolakorakiem lub z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przewagą utkania gruczolakoraka wśród pacjentów z NDRP	49,09%	9 407	9 466	średnia ważona z badań: Sukiennicki 2019, Lembicz 2018, Wolny-Rokicka 2018, Nicos 2018
Odsetek pacjentów w stadium zaawansowania IIIB lub IV wśród pacjentów z NDRP	67,20%	6 321	6 361	AWB Alecensa
Odsetek pacjentów z rearanzacją w genie ALK	4,53%	286	288	średnia ważona z badań z AWB Alecensa i badania Kerr 2018
Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–2 wg skali ECOG	85,76%	245	247	średnia ważona z badań z AWB Alecensa i badania Chabowski 2018

#### Koszty

Koszty terapii określono w oparciu o przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizę ekonomiczną zawierającą aktualne dane o efektywności analizowanych interwencji oraz kosztach związanych z ich stosowaniem. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

**Tabela 62. Wykaz wybranych parametrów wykorzystanych w AWB wnioskodawcy.**

Nazwa parametru	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy	2 lata	Założenie
Cena zbytu netto leku Alunbrig (PLN)	Opakowanie 7 tabl. x 90 mg+ 21 tabl. x 180 mg	Dane wnioskodawcy
	Opakowanie 28 tabl. x 180 mg	
	Opakowanie 28 tabl. x 90 mg	

Nazwa parametru		Wartość	Źródło
	Opakowanie 28 tabl. x 30 mg		
Udziały w rynku (BRG)		<ul style="list-style-type: none"> <li>45% na koniec I roku i w II roku</li> </ul>	program lekowy B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, AWB dla alektynibu (lek Alecensa), dla kryzotynbu (lek Xalkori) oraz dla cerytynibu (lek Zykadia)
<b>Kategoria kosztów</b>			
Koszt leków (na cykl leczenia – 28 dni)	alektynib		8 554,99 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	kryzotynib		8 208,70 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	cerytynib		6 879,90 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	Leki stosowane w kolejnej linii leczenia	nintedanib	
		docetaksel	
		pemetreksed	
	Leki dodatkowe stosowane podczas terapii*	brygatynibem	<ul style="list-style-type: none"> <li>73,37 zł (perspektyw NFZ)</li> <li>332,82 zł (perspektywa NFZ+pacjent)</li> </ul>
		alektynibem	<ul style="list-style-type: none"> <li>72,30 zł (perspektywa NFZ)</li> <li>383,35 zł (perspektywa NFZ+pacjent)</li> </ul>
		kryzotynibem	<ul style="list-style-type: none"> <li>73,37 zł (perspektyw NFZ)</li> <li>332,82 zł (perspektywa NFZ+pacjent)</li> </ul>
		cerytynibem**	<ul style="list-style-type: none"> <li>73,37 zł (perspektyw NFZ)</li> <li>332,82 zł (perspektywa NFZ+pacjent)</li> </ul>
Koszt podania leków	brygatynib		0,00 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	alektynib		0,00 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	kryzotynib		0,00 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	cerytynib		0,00 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	nintedanib		0,00 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	docetaksel		519,89 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	pemetreksed		519,89 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	leki dodatkowe		0,00 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
Koszt monitorowania – I linia leczenia		301,04 zł	
Koszt monitorowania po progresji	brygatynib		259,29 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	alektynib		186,21 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	kryzotynib		284,15 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	cerytynib		172,54 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
Koszt zdarzeń niepożądanych	brygatynib		2,05 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	alektynib		3,52 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	kryzotynib		8,99 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
	cerytynib		3,12 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)
Koszt leczenia przerzutów do OUN	Koszt naliczany jednorazowo każdemu pacjentowi		<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza podstawowa: 41 088,58 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)</li> <li>Analiza wrażliwości: 75 632,81 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)</li> </ul>
	Koszty naliczane w każdym cyklu		<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza podstawowa: 96,32 zł (perspektywa NFZ)</li> <li>Analiza wrażliwości: 9,63 zł (perspektywa NFZ)</li> <li>Analiza podstawowa: 256,26 zł (perspektywa NFZ+pacjent)</li> </ul>

AE wnioskodawcy

Nazwa parametru		Wartość	Źródło
		• Analiza wrażliwości: 25,63 zł (perspektywa NFZ+pacjent)	
Koszt BSC	Koszt cykliczny naliczany pacjentom, którzy wyczerпали opcje terapeutyczne uwzględnione w modelu	• 99,48 zł (perspektywa NFZ) • 162,52 zł (perspektywa NFZ+pacjent)	
Koszt opieki terminalnej	Koszt jednorazowy naliczany każdemu pacjentowi w momencie zgonu	6 084,85 zł (perspektywa NFZ, NFZ+pacjent)	
* Szczegółowy wykaz leków dodatkowych uwzględnionych w analizie zamieszczono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy			
**dla cerytynibu przyjęto taki sam rozkład leków w kolejnych liniach leczenia jak dla brygatynibu			

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	245	247
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	55	111

Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS/bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS/bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszt wnioskowanego leku (Alunbrig)				
Koszty leków	CRZ			
	ALC			
	CER			
Koszt leków dodatkowych				
Koszt monitorowania w I linii leczenia				
Koszt monitorowania po progresji				
Koszt leczenia przerzutów do OUN				
Koszt kolejnej linii leczenia				
Koszt opieki terminalnej				
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych				
<b>Koszty sumaryczne</b>				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszt wnioskowanego leku (Alunbrig)				
Koszty leków	CRZ			
	ALC			
	CER			
Koszt leków dodatkowych				
Koszt monitorowania w I linii leczenia				
Koszt monitorowania po progresji				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS/bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS/bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszt leczenia przerzutów do OUN				
Koszt kolejnej linii leczenia				
Koszt opieki terminalnej				
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych				
<b>Koszty sumaryczne</b>				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
<b>Koszt wnioskowanego leku (Alunbrig)</b>				
<b>Koszty leków</b>	<b>CRZ</b>			
	<b>ALC</b>			
	<b>CER</b>			
Koszt leków dodatkowych				
Koszt monitorowania w I linii leczenia				
Koszt monitorowania po progresji				
Koszt leczenia przerzutów do OUN				
Koszt kolejnej linii leczenia				
Koszt opieki terminalnej				
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych				
<b>Koszty sumaryczne</b>				
Skróty: CRZ – kryzotynib; ALC – alektyn b; CER - cerytynib				

W perspektywie NFZ refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do:

[Redacted text]

W perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) refundacja wnioskowanej technologii [Redacted text]

[Redacted text]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 65. 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	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT. Wybrany przez wnioskodawcę horyzont jest zgodny z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej.
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	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Rozpowszechnienie dla rozpatrywanych interwencji przyjęto arbitralnie na podstawie założeń własnych wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nie zwracano się o udostępnienie danych od NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego, dostępny bezpłatnie dla pacjentów.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości wpływające wprost na: liczebność populacji docelowej (wariant A), rozpowszechnienie terapii (wariant B), intensywność dawki (wariant C), udziały terapii stosowanych w leczeniu przerzutów do OUN (wariant D), udział leków stosowanych w ramach CHT w kolejnych liniach leczenia (wariant E), maksymalny i minimalny scenariusz analizy ekonomicznej (wariant F).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie AWB,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W tym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

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

Przyjęto, że lek Alunbrig będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1209.0, *Brygatynib*.

Agencja nie zgłasza uwag do założeń uwzględnionych w RSS.

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca w dokumencie AWB przedstawia wyniki z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). Dane kosztowe uwzględnione w analizie są zgodne z Obwieszczeniem MZ oraz komunikatem DGL NFZ aktualnym na dzień złożenia wniosku.

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. W niniejszej analizie ograniczenia AE przedstawiono w rozdz. 5.4.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Zakres testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Dodatkowo, oceniano wpływ pozytywnej decyzji refundacyjnej na aspekty etyczne i społeczne, a także na organizację udzielania świadczeń. Z uwagi na fakt, że nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń wpływających na te aspekty wnioskodawca nie przeprowadził oddzielnej analizy w tym zakresie.

#### **Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę**

- „Ze względu na strukturę modelu BIA, będącego częścią modelu ekonomicznego, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej, przekładają się na niniejszą analizę.”
- „Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku lub niskiej jakości danych polskich). Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.”
- „Ze względu na brak danych, na podstawie których możliwe było oszacowanie rozpowszechnienia, w scenariuszu istniejącym założono, pacjenci będą leczeni alektynibem lub cerytynibem. Rozpowszechnienie alektynibu przyjęto na poziomie 75%, natomiast cerytynibu 25%.”
- „Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe było określenie rozpowszechnienia w scenariuszu nowym. W związku z tym arbitralnie założono, że brygatynib, alektynib oraz cerytynib będzie stosowało odpowiednio 45%, 45% oraz 10% pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy.”

### **6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniając parametry, które mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości i parametry przyjęte w analizie wrażliwości.

**Tabela 66. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.**

Parametr	Wariant		Wartość parametru w kolejnych latach		
			I rok	II rok	
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0		245	247	
	Wariant A1		200	200	
	Wariant A2		300	300	
Rozpowszechnienie	Wariant B0	Scenariusz istniejący	BRG	0%	0%
			ALC	60%	60%
			CER	20%	20%
		Scenariusz nowy	CHT	20%	20%
			BRG	18%	36%
			ALC	48%	36%
	Wariant B1	Scenariusz istniejący	CER	14%	8%
			CHT	20%	20%
			BRG	0%	0%
		Scenariusz nowy	ALC	50%	50%
			CER	50%	50%
			CHT	0%	0%
			BRG	17%	33%
			ALC	42%	33%

Parametr	Wariant		Wartość parametru w kolejnych latach		
			I rok	II rok	
	Wariant B2	Scenariusz istniejący	CER	42%	33%
			CHT	0%	0%
			BRG	0%	0%
		Scenariusz nowy	ALC	60%	60%
			CER	20%	20%
			CHT	20%	20%
	Wariant B2	Scenariusz istniejący	BRG	18%	36%
			ALC	48%	36%
		Scenariusz nowy	CER	14%	8%
			CHT	20%	20%
Intensywność dawki	Wariant C0	BRG	100%		
		ALC	100%		
		CER	100%		
	Wariant C1	BRG			
		ALC			
		CER			
Udziały terapii stosowanych w leczeniu przerzutów do OUN	Wariant D0	Wartości zgodnie z raportem NICE			
	Wariant D1	Wartości z modelu globalnego			
Udział leków stosowanych w ramach CHT w kolejnych liniach leczenia	Wariant E0	DOC: 60%; PMX: 40%			
	Wariant E1	DOC: 100%; PMX: 0%			
	Wariant E2	DOC: 0%; PMX: 100%			
Wartości z CUA*	Wariant F0	Scenariusz podstawowy CUA (rozdz. 5.2.3 AWA)			
	Wariant F1	Scenariusz maksymalny CUA (rozdz. 5.2.3 AWA)			
	Wariant F2	Scenariusz minimalny CUA (rozdz. 5.2.3 AWA)			
Udział leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia po BRG	Wariant G0	Zgodnie z dostępnymi danymi			
	Wariant G1	Takie same udziały terapii jak dla ALC			

\* scenariusz minimalny i maksymalny z analizy ekonomicznej to scenariusze analizy wrażliwości dotyczące zmiany efektywności analizowanych interwencji, które minimalizują i maksymalizują różnice w kosztach pomiędzy interwencją a komparatorami. Jako że porównanie BRIG vs ALC przeprowadzone zostało w formie analizy minimalizacji kosztów, scenariusze do analizy wrażliwości BIA wyznaczono na podstawie porównania BRG vs CRZ.

Skróty: ALC – alektynib; BRG – brygatynib; CER – cerytynib; CHT – chemioterapia; DOC - docetaksel; PMX – pemetreksed

Największy wpływ na wyniki analizy z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu RSS mają:

Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 67. Wyniki analiz wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy wrażliwości	Perspektywa NFZ		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej		Perspektywa NFZ + pacjent		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
A0								
A1								
A2								
B1 – wariant maksymalny								
B2								
C1 – wariant minimalny								
D1								
E1								
E2								
F1								

Wariant analizy wrażliwości	Perspektywa NFZ		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej		Perspektywa NFZ + pacjent		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
F2								
G1								

Tabela 68. Wyniki analiz wrażliwości: oszacowania wnioskodawcy bez uwzględnienia RSS

Wariant analizy wrażliwości	Perspektywa NFZ		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej		Perspektywa NFZ + pacjent		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
A0								
A1								
A2								
B1 – wariant maksymalny								
B2								
C1 – wariant minimalny								
D1								
E1								
E2								
F1								
F2								
G1								

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wynoszą odpowiednio

W wariantcie maksymalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio

(wariant bez RSS).

Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) koszty inkrementalne w wariantcie maksymalnym analizy wynoszą odpowiednio

(wariant bez RSS).

### 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 analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych brygatynibu (produkt leczniczy Alunbrig) w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nieleczonych przednio inhibitorem ALK.



Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent), przy czym wyniki z obu perspektyw są zbliżone. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, a za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto rok 2021. Ponadto, wnioskuje się o refundację w ramach istniejącej grupy limitowej 1209.0, *Brygatynib*.

W 2018 roku Agencja oceniała lek Alecensa (alektynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (AWA OT.4331.28.2018). Wnioskodawca w analizie podstawowej określił liczebność populacji docelowej na [REDACTED].

Kryzotynib uznany przez wnioskodawcę jako drugi komparator również był przedmiotem oceny Agencji. W 2017 roku Agencja oceniała lek Xalkori (kryzotynib) w pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (AWA OT.4331.19.2017). Wnioskodawca w analizie podstawowej określił liczebność populacji docelowej na 95 pacjentów (min. 65, max 129 pacjentów) w I roku refundacji i 119 pacjentów (min 82; max 161 pacjentów) w II roku refundacji.

Dzienny koszt terapii alektynibem i kryzotynibem wskazany przez wnioskodawców we wnioskach dla leków Alecensa i Xalkori [REDACTED] analogicznie, koszt ten dla brygatynibu w ocenianym wniosku został oszacowany na [REDACTED].

Lek Alecensa (alektynib) jest refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem ALK. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Alecensa wynosi 22 826,62 zł, a cena hurtowa brutto 23 967,95 zł.

Lek Xalkori (kryzotynib) również jest refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” m. in. w pierwszej linii leczenia u chorych z rearanżacją genów ALK lub ROS1 wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, urzędowa cena zbytu oraz cena hurtowa brutto produktu leczniczego Xalkori wynosi odpowiednio:

- dla dawki 200 mg, 60 szt., kaps. twarde – CZN: 18 587,23 zł; CHB: 19 516,59 zł;
- dla dawki 250 mg, 60 szt., kaps. twarde – CZN: 23 234,04 zł, CHB: 24 395,74 zł.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują [REDACTED] w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w wariantcie z uwzględnieniem RSS [REDACTED]. Natomiast, w wariantcie bez uwzględnienia RSS wyniki AWB wskazują [REDACTED] (szczegóły opisano w rozdziale 6.2 AWA).

Głównymi parametrami mającymi wpływ na wyniki analizy wrażliwości są: [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**

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego programu lekowego. Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie – prof. dr. med. N. med. Macieja Krzakowskiego – KK w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr. n. med. Wiesława Bala – KW w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie). Eksperti ci nie zgłosili uwag do treści wnioskowanego programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Alunbrig u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji w genie ALK, którzy nie przyjmowali wcześniej inhibitora kinazy tyrozynowej ALK, 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/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Alunbrig, brygatynib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 3 rekomendacje, wszystkie pozytywne. W rekomendacjach tych zwraca się głównie uwagę na to, że brygatynib stanowi kolejną opcję leczenia możliwą do zastosowania wśród pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK.

Dodatkowo, w wyniku wyszukiwania na stronie AWMSG zidentyfikowano informację, że produkt leczniczy Alunbrig, spełnia kryteria wykluczenia z oceny AWMSG z powodu oceny przeprowadzanej przez NICE (wydaje się więc, że pozytywna rekomendacja NICE jest jednocześnie pozytywną rekomendacją AWMSG).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 69. Rekomendacje refundacyjne dla Alunbrig (brygatynib)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE, 2021	Zaawansowany NDRP ALK+ u osób wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK	<p><b>Rekomendacja:</b> pozytywna.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Osobom z zaawansowanym NDRP ALK+, u których nie stosowano wcześniej inhibitora ALK mają zazwyczaj oferowane zastosowanie alektynib. Jeżeli w momencie diagnozy status ALK nie jest znany, po chemioterapii pacjentom oferuje się kryzotynib. Brygatynib może być oferowany jako alternatywa dla tych substancji.</p> <p>Dowody naukowe wskazują na to, że brygatynib jest bardziej efektywny niż kryzotynib, w zakresie opóźnienia progresji choroby. Sugeruje to, że brygatynib wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu do kryzotynibu jednak jest to niepewne. Nie istnieją badania kliniczne porównujące bezpośrednio brygatynib z alektynibem. Porównanie pośrednie sugeruje, że brygatynib jest tak samo efektywny jak alektynib w zakresie opóźnienia progresji choroby, włączając w to sytuacje w których zajęty jest ośrodkowy układ nerwowy. Nie mniej jednak, pomimo tego, że wydaje się, że brygatynib może wydłużyć życie pacjentów w takim samym stopniu jak alektynib, istnieje niepewność z powodu braku danych długoterminowych.</p> <p>Pomimo niepewności, najbardziej prawdopodobne oszacowania opłacalności stosowania brygatynibu nie przekraczają progu uznawanego przez NICE za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS.</p>
SMC, 2020	Monoterapia wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK	<p><b>Rekomendacja:</b> pozytywna.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Brygatynib jest kolejną opcją leczeniem z grupy terapeutycznej inhibitorów kinazy tyrozynowej w ocenianym wskazaniu.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS, 2020	Monoterapia wśród dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK	<p><b>Rekomendacja:</b> pozytywna.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Brygatynib zapewnia postęp terapeutyczny w stosunku do kryzotynibu w leczeniu I linii zaawansowanego NDRP ALK+.</p> <p>Leczenie pacjentów z NDRP ALK+ zostało znacznie zmodyfikowane po pojawieniu się terapii ukierunkowanej przeciwko ALK. Pierwszym przedstawicielem tej grupy leków był kryzotynib, który wykazywał większą skuteczność względem chemioterapii. Następnie opracowano inne inhibitory kinazy tyrozynowej ALK (certynib i alektynib) – przez wzgląd na wykazaną przewagę nad kryzotynibem pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby i ryzyka progresji zmian w mózgu, alektynib jest preferowaną opcją w leczeniu pierwszego rzutu u chorych z rakiem płuca ALK+.</p> <p>Brygatynib w monoterapii jest lekiem pierwszego rzutu w zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK. Jego wyższość nad kryzotynibem została wykazana tylko pod względem przeżycia wolnego od progresji. Wobec braku danych porównawczych jego miejsce w terapii ocenianej grupy pacjentów w odniesieniu do alektynibu pozostaje do wyjaśnienia. Wskazano również, że wybór anty-ALK pierwszej linii powinien być uzależniony m.in. od profilu tolerancji leku.</p>



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 01.12.2020 r., znak PLR.4500.676.2020.9.PB, PLR.4500.677.2020.9.PB, PLR.4500.678.2020.9.PB, PLR.4500.679.2020.9.PB (data wpływu do AOTMiT 01.12.2020 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 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 180 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119956,
- Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 90 mg; 180 mg, 28, tabl., (7 tabl. 90 mg + 21 tabl. 180 mg), EAN: 07038319119987,
- Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 90 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119963,
- Alunbrig (brigatinibum), tabletki powlekane, 30 mg, 28, tabl., EAN: 07038319119970.

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

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

- płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma, ok. 40%),
- gruczołowy (ang. adenocarcinoma, ok. 30%),
- wielkokomórkowy (ang. large cell carcinoma, ok. 10%).

Zidentyfikowany po raz pierwszy w NDRP w 2007 roku onkogen fuzji jądrowej EML4-anaplastycznej kinazy chłoniaika (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.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla interwencji poddawanej ocenie powinna być aktualnie stosowana w danym wskazaniu praktyka, zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, którą wnioskowana technologia mogłaby zastąpić.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu stosuje się:

- ESMO: w I linii – kryzotynib, cerytynib, alektynib, brygatynib; w II i kolejnych liniach pacjent z ocenianym wskazaniem powinien otrzymać inhibitor kinazy ALK nowej generacji jako terapię następnej linii, jeżeli nie otrzymał go wcześniej,
- NCCN: alektynib (preferowany), brygatynib (preferowany), lorlatynib (preferowany), cerytynib (jako inny rekomendowany) lub kryzotynib (przydatny w niektórych okolicznościach). W wytycznych wskazano, że w sytuacji, gdy identyfikacja rearanżacji genu ALK została dokonana podczas już trwającej terapii

systemowej, innej niż leczenie inhibitorem kinazy ALK, można rozważyć jej dokończenie (łącznie z fazą podtrzymującą) lub jej przerwanie,

- PTOK: I linia leczenia – jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (nie wymieniono jakie).

W opinii prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, KK w dziedzinie onkologii klinicznej, aktualnie stosowane w ocenianej populacji są: alektynib, kryzotynib oraz cerytynib (alektynib został wyszczególniony jako technologia o największej skuteczności).

W opinii dr. n. med. Wiesława Bala, KW w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie), aktualnie stosowane w ocenianej populacji są: leczenie objawowe, chemioterapia, alektynib i cerytynib.

Komparatory wybrane przez wnioskodawcę: kryzotynib i alektynib – w ocenie analityków Agencji wybór zasadny.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do AKL wnioskodawcy włączono 3 badania:

- **ALTA-1L** – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo brygatynibu (BRG) z kryzotynibem (CRZ), stosowanych u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z potwierdzoną obecnością rearanżacji genu ALK (dopuszczalne stosowanie wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej),
- **ALEX** – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo alektynibu (ALC) z kryzotynibem (CRZ), stosowanych u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną obecnością rearanżacji genu ALK (dopuszczalna wcześniejsza radioterapia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania),
- **ALESIA** – randomizowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo alektynibu (ALC) z kryzotynibem (CRZ), stosowanych u pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK (dopuszczalna wcześniejsza radioterapia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania).

### Porównanie bezpośrednio brygatynibu (BRG) z kryzotynibem (CRZ)

#### Progresja choroby

Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się z istotną statystycznie, 51-procentową redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej zaślepionej komisji. Mediana przeżycia wolnego od progresji w grupie BRG była dłuższa niż w grupie CRZ (w ocenie niezależnej zaślepionej komisji w drugiej analizie pośredniej wyniosła 24,0 miesiące w grupie BRG oraz 11,0 miesięcy w grupie CRZ).

W 24. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza było ponad 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych BRG niż u chorych leczonych CRZ (56% vs 24%), natomiast w ocenie niezależnej zaślepionej komisji było niespełna 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych BRG niż u pacjentów leczonych CRZ (28% vs 26%).

#### Przeżycie całkowite

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów są niedojrzałe. W momencie analizy danych w ramach IA2 liczba zgonów w grupie BRG oraz CRZ wyniosła odpowiednio 33 (24%) oraz 37 (27%), a ponadto 44% pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło leczenie BRG w ramach *cross-over*. Do czasu pierwszej, jak i drugiej analizy pośredniej do badania ALTA-1L w żadnej z grup nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, a różnica pomiędzy BRG i CRZ nie była istotna statystycznie (IA1: HR=0,98 [95%CI: 0,50; 1,93], p=0,961 oraz IA2: HR=0,92 [95%CI: 0,57; 1,47], p=0,771).

#### Odpowiedź na leczenie

Stosowanie BRG w porównaniu do CRZ przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania potwierdzonej (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.) ogólnej odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ogólną potwierdzoną odpowiedź na leczenie był większy w grupie BRG niż w grupie CRZ (dane z IA2: 74% vs 62% w ocenie niezależnej zaślepionej komisji).

W grupie BRG odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej niż w ramieniu CRZ. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 25 miesięcy mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji nie została osiągnięta w ramieniu BRG, podczas gdy w ramieniu CRZ wyniosła 13,8 mies.



Estymowane prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi na leczenie po 12 oraz po 24 miesiącach od jej uzyskania wg oceny niezależnej zaślepionej komisji było około 20% wyższe wśród pacjentów otrzymujących BRG w porównaniu z chorymi leczonymi CRZ.

#### Jakość życia

Istotną klinicznie poprawę ( $\geq 10$ -punktowy wzrost względem wartości początkowej) w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia odnotowano w cyklach 5–8., 10–13. i 17. dla BRG i w cyklu 6. dla CRZ.

Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się także z istotną statystycznie poprawą jakości życia wyrażoną poprzez estymowaną różnicę średnich zmian względem wartości początkowych:

- w ramach skali oceny czynnościowej EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego oraz
- w ramach skali oceny objawowej EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do objawów choroby obejmujących: zmęczenie, nudności i wymioty, utratę apetytu oraz zaparcia.

#### Porównanie pośrednie brygatynibu (BRG) z alektynibem (ALC)

##### Progresja choroby

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi BRG oraz leczonymi ALC w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji potwierdzanego zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak i w ocenie badacza.

Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami BRG a ALC w odniesieniu do czasu do wystąpienia wewnątrzczaszkowej progresji choroby. W badaniu ALEX dla porównania ALC vs CRZ ocena PFS była dokonana przez niezależną komisję, natomiast w badaniu ALTA-1L dla porównania BRG vs CRZ była to ocena niezależnej komisji, która dodatkowo była zaślepiena. Brak wyników porównania pośredniego dla PFS wg oceny niezależnej komisji dla dłuższego okresu obserwacji jest spowodowany odstąpieniem od raportowania danych przez niezależną komisję po IA1 w badaniu ALEX.

##### Przeżycie całkowite

Zarówno w badaniu ALTA-1L dla porównania BRG vs CRZ, jak i w badaniu ALEX dla porównania ALC vs CRZ dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów są niedojrzałe, a zatem również wyniki porównania pośredniego cechują się dużą niepewnością. W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG a ALC w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów.

##### Odpowiedź na leczenie

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

##### Jakość życia

Czas do pogorszenia objawów: w porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do czasu do pogorszenia objawów w ramach globalnej oceny stanu zdrowia EORTC QLQ-C30. Stosowanie BRG w porównaniu do ALC wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do pogorszenia stanu zdrowia w odniesieniu do duszności ocenianej przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-LC13.

#### **Analiza bezpieczeństwa**

##### Porównanie bezpośrednie brygatynibu z kryzotynibem

##### Zdarzenia niepożądane ogółem

W momencie drugiej analizy pośredniej (IA2) mediana czasu ekspozycji na leczenie BRG była prawie 3-krotnie dłuższa niż na CRZ (24,3 mies. vs 8,4 mies.). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i CRZ w zakresie ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia uznanych za związane z leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia prowadzących do zaprzestania terapii,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia prowadzących do zgonu,
- a także poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem.

Leczenie BRG w porównaniu do terapii CRZ w czasie IA2 wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem prowadzących do redukcji dawki leku,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem prowadzących do tymczasowego odstawienia leku,
- zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia  $\geq 3$ . stopnia ogółem, w tym także uznanych za związane z leczeniem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem uznanych za związane z leczeniem.

#### Poszczególne zdarzenia niepożądane $\geq 3$ . stopnia

Wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia raportowanych u więcej niż 20% pacjentów lub których częstość występowania różniła się o więcej niż 5% pomiędzy porównywanymi grupami (BRG vs CRZ).

Wśród pacjentów leczonych BRG w porównaniu do CRZ ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie większe w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia:

- związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenia stężenia amylazy,
- nadciśnienia.

Terapia BRG w porównaniu do CRZ wiązała się zarazem z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia ():

- związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia aminotransferazy alaninowej.

#### Zaprzestanie terapii

Ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny, a także z powodu progresji choroby było w grupie BRG istotnie statystycznie niższe niż w grupie CRZ. Nie odnotowano natomiast różnic pomiędzy BRG i CRZ odnośnie do ryzyka zaprzestania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zgonu.

#### Porównanie pośrednie brygatynibu z alektynibem

##### Zdarzenia niepożądane ogółem

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem. W grupie BRG istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu ALC było ryzyko wystąpienia:

- zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia,
- zdarzenia niepożądane prowadzących do redukcji dawki leku,
- zdarzenia niepożądane prowadzących do tymczasowego odstawienia leku.

##### Poszczególne zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim metodą Büchera wykazano, że terapia BRG w porównaniu do terapii ALC wiązała się z istotnie statystycznie:

- mniejszym ryzykiem wystąpienia: zaparcie oraz obrzęku obwodowego,
- większym ryzykiem wystąpienia: biegunki, nudności, wymiotów, wysypki oraz zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi  $\geq 3$ . stopnia.

### Zaprzestanie terapii

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC w odniesieniu do odsetka pacjentów zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny, jak i z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych i wystąpienia zgonu.

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

#### BRG vs CRZ

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności dla porównania z BRG vs CRZ. [REDACTED]

- 28 tabl. x 180 mg / 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg [REDACTED]

- 28 tabl. x 90 mg - [REDACTED]

- 28 tabl. x 30 mg - [REDACTED]

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego ALTA-1L w którym wykazano wyższość stosowania wnioskowanej technologii (BRG) nad komparatorem (CRZ), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

#### BRG vs ALC

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów dla porównania z BRG vs ALC. [REDACTED]

- 28 tabl. x 180 mg / 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg
- 28 tabl. x 90 mg -
- 28 tabl. x 30 mg -

W związku z brakiem badań randomizowanych bezpośrednio porównujących BRG vs ALC w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

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

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych brygatynibu (produkt leczniczy Alunbrig) w terapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego, ang. *anaplastic lymphoma kinase*), nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent), przy czym wyniki z obu perspektyw są zbliżone. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, a za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto rok 2021. Ponadto, wnioskuje się o refundację w ramach istniejącej grupy limitowej 1209.0, *Brygatynib*.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w wariantcie z uwzględnieniem RSS

Natomiast, w wariantcie bez uwzględnienia RSS wyniki AWB wskazują (szczegóły opisano w rozdziale 6.2 AWA).

### **Analiza wrażliwości**

Największy wpływ na wyniki analizy z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu RSS mają:

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) wynoszą odpowiednio

W wariantcie maksymalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio

(wariant bez RSS).

Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) koszty inkrementalne w wariantcie maksymalnym analizy wynoszą odpowiednio

(wariant bez RSS).

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Bez uwag.

### **Uwagi dodatkowe**

Bez uwag.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wskazanie, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,</li> <li>- wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,</li> <li>- wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).</li> </ul> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie klinicznej w opisie badania ALESIA wskazano jedynie, że testowaną hipotezą wyjściową jest wykazanie zgodności z wynikami PFS uzyskanymi w badaniu ALEX.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>1) Analiza podstawowa zawiera oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>2) Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie pkt 1-2:</u> brak ceny progowej dla każdej z wnioskowanej prezentacji leku Alunbrig, cenę progową przedstawiono jedynie dla opakowania podstawowego 180 mg x 28 tabletek – dotyczy zarówno porównania z kryzotyribem jak i alektynibem..</p>	TAK	Bez uwag.
<p>Analiza wrażliwości zawiera uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> brak uzasadnienia przyjętych zakresów zmienności</p>	TAK	Bez uwag.
<p>4) AE zawiera przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (§ 5. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>5) Jeżeli wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia).</p> <p>6) Do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych i przeglądu systematycznego użyteczności stosuje się wymogi: opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych i opisu selekcji badań w postaci diagramu (§ 5. ust. 12 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie pkt 4-6:</u> brak przeglądów systematycznych z opisem kwerend oraz opisu selekcji badań w postaci diagramu dla analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii oraz dla użyteczności stanów zdrowia.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>Analiza wpływu na budżet zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> brak zestawienia tabelarycznego w przypadku populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie wpływu na budżet nie odwołano się do zapisów art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji.</p>	TAK	Wnioskodawca uwzględnił finansowanie leku Alunbrig w ramach już istniejącej grupy limitowej 1209.0, Brygatynib – zgodnie z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w przypadku poniższych punktów z bibliografii, na podstawie przedstawionych referencji, nie da się jednoznacznie zidentyfikować dokumentu (powodami są m.in.: niedziałające linki, brak wystarczająco szczegółowych referencji/linku, wskazanie, że dane są danymi poufnymi, odmowa dostępu do dokumentu): analiza problemu decyzyjnego – punkty z bibliografii: 5, 23, 46, 77, 88 i 89, analiza kliniczna – punkty z bibliografii: 11, 28 i 43, analiza wpływu na budżet – punkty z bibliografii: 39, analiza ekonomiczna – punkty z bibliografii: 13.</p>	TAK	Bez uwag.
<p>Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> na stronie 49 analizy ekonomicznej powołano się na konsultację z ekspertami bez podania danych osobowych tych ekspertów. Ponadto, w bibliografii brak jest referencji wykorzystanych do określenia stanów użyteczności wskazanych w treści analizy ekonomicznej, tj.: <i>Roughley 2014, Blackhall 2015 i Nafees 2008</i>.</p>	?	Nie odnaleziono w załączeniu do pisma dokumentu z opiniami ekspertów. Uzupełniono bibliografię o pozycje Roughley 2014, Blackhall 2015 i Nafees 2008.
<p>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w analizie ekonomicznej pojawiły się nowe zarządzenia Prezesa NFZ przed dniem złożenia wniosku refundacyjnego, które nie zostały uwzględnione w analizie, np.: Zarządzenie z dnia 01.07.2020 r., nr 94/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna; Zarządzenie z dnia 02.07.2020 r. nr 97/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne.</p>	TAK	Bez uwag.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- ❖ Analiza problemu decyzyjnego: *brak niezgodności.*
- ❖ Analiza kliniczna: *brak niezgodności.*
- ❖ Analiza ekonomiczna: *brak niezgodności.*
- ❖ Analiza wpływu na budżet: *brak niezgodności.*

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

	Badania pierwotne i wtórne	
ALTA-1L	<b>Ahn 2019</b>	Ahn M.-J. et al., Brigatinib (BRG) versus crizotinib (CRZ) in Asian versus non-Asian patients (pts) in the phase III ALTA-1L trial. JCO 2019 37(15_suppl):9026–9026 (abstrakt + poster)
	<b>Califano 2019</b>	Califano R. et al., Brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in the phase III ALTA-1L trial. Annals of Oncology 2019 30 (suppl 2):ii41. (abstrakt+prezentacja)
	<b>Camidge 2018a</b>	Camidge D.R. et al., Brigatin b versus Crizotinib in ALKPositive Non-Small-Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med. 2018 379(21):2027–2039
	<b>Camidge 2018b</b>	Camidge R. et al., PL02.03 Brigatin b vs Crizotinib in Patients With ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK+ NSCLC: First Report of a Phase 3 Trial (ALTA-1L). Journal of Thoracic Oncology 2018 13(10):S184–S185.
	<b>Camidge 2019a</b>	Camidge R. et al., Brigatin b vs crizotin b in patients with ALK inhibitor-naive advanced ALK1 NSCLC: Updated results from the phase III ALTA-1L trial. Annals of Oncology 2019 30 (suppl 9):ix195–ix196 (abstrakt+prezentacja)
	<b>Camidge 2020</b>	Camidge D.R. et al., Brigatin b Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor–Naive ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial, J Clin Oncol 38:3592-3603
	<b>Campelo 2019a</b>	Campelo R.G. et al., P1.01-124 Health-Related Quality of Life (HRQoL) Data in a Phase 3 Study of First-Line Brigatin b vs Crizotin b in NSCLC (ALTA-1L). Journal of Thoracic Oncology 2019 14(10):S411–S412.
	<b>Campelo 2019b</b>	Campelo R.G. et al., Health-related quality of life (HRQoL) results from ALTA-1L: Phase 3 study of brigatin b vs crizotin b as first-line (1L) ALK therapy in advanced ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). JCO 2019 37(15_suppl):9084–9084.
	<b>EMA 2020</b>	EMA. (2020) Alunbrig, brigatinib. EMA/140650/2020. CHMP extension of indication variation assessment report. Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alunbrig-h-c-4248-ii-0003-eparassessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alunbrig-h-c-4248-ii-0003-eparassessment-report-variation_en.pdf</a> (24.6.2020).
	<b>Griesinger 2020</b>	Griesinger F. et al., Updated results from the phase 3 ALTA-1L trial of brigatinib (BRG) vs. crizotinib (CRZ) in ALK inhibitor-naive advanced ALK + NSCLC. Oncol Res Treat 2020 43 (suppl 1):232.
	<b>Popat 2016</b>	Popat S. et al., ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of BrigAtinib in 1st Line): A randomized, phase 3 trial of brigatin b (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)–naive, advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)–positive non–small cel lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology 2016 27:vi448.
	<b>Popat 2018</b>	Popat S. et al., Intracranial efficacy of brigatinib (BRG) vs crizotinib (CRZ) in the phase III ALTA-1L trial. Annals of Oncology 2018 29 (suppl 8):viii746.
	<b>Tiseo 2017a</b>	Tiseo M. et al., Design of ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of brigatinib in first-line), a randomized phase 3 trial of brigatin b (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naive patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)- positive non-small cell lung cancer (NSCLC). JCO 2017 35(15_suppl):TPS9098–TPS9098.
	<b>Tiseo 2017b</b>	Tiseo M. et al., Design of ALTA-1L (ALK in lung cancer trial of brigatinib in first-line), a randomized phase 3 trial of brigatin b (BRG) versus crizotinib (CRZ) in tyrosine kinase inhibitor (TKI)-naive patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). 2017 ASCO Annual Meeting; 2017; Lung Cancer—Non-Small Cell Metastatic,.
	<b>Yang 2019</b>	Yang J.C. et al., Brigatin b (BRG) vs Crizotinib (CRZ) in Patients (Pts) With ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK1 NSCLC from ALTA-1L. Annals of Oncology 2019 (30 (suppl 6)):vi83.
	<b>Camidge 2018c</b>	Camidge D.R. et al., Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. JCO 2018 36(15_suppl):9043–9043.
	<b>Camidge 2019b</b>	Camidge D.R. et al., Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. J Thorac Oncol 2019 14(7):1233–1243
<b>EMA</b>	EMA. (2017) Alecensa - assessment report EMA/CHMP/833519/2017. Dostęp: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessmentreport_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-4164-ii-0001-epar-assessmentreport_en.pdf</a> (13.5.2020).	
<b>Gadgeel 2017</b>	Gadgeel S. et al., Alectinib vs crizotinib in treatment-naive ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. Annals of Oncology 2017 28 (suppl 5):v605–v649.	
<b>Gadgeel 2018</b>	Gadgeel S. et al., Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. Ann. Oncol. 2018 29(11):2214–2222.	
<b>Hoffknecht 2020</b>	Hoffknecht P. et al., Final progression-free survival (PFS), updated overall survival (OS), and safety data from the global, randomized, phase 3 alex study of alectinib (Alc) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced a k+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Oncology Research and Treatment 2020 (43 (suppl 1)):236	
<b>Mok 2017a</b>	Mok T.S.K. et al., Alectinib (ALC) vs crizotinib (CRZ) in treatment-naive ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC): asian vs non-Asian subgroup analysis of the ALEX study. Annals of Oncology 2017 28(suppl 10):x191.	
<b>Mok 2019</b>	Mok T.S.K. et al., Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectin b (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. Annals of Oncology 2019 30:v607.	
<b>Mok 2020</b>	Mok T. et al., Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Annals of Oncology 2020 31(8):1056–1064.	
<b>Perol 2019</b>	Perol M. et al., Patient-reported outcomes from the randomized phase III ALEX study of alectinib versus crizotin b in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2019 138:79–87.	
<b>Peters 2017</b>	Peters S. et al., Alectinib versus Crizotin b in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med. 2017 377(9):829–838	



<b>Shaw 2017</b>	Shaw A.T. et al., Alectinib versus crizotinib in treatment-naive advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results of the global phase III ALEX study. <i>JCO</i> 2017 35(18_suppl):LBA9008–LBA9008
<b>Thomas 2019</b>	Thomas M. et al., (2019) ENCORE: Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs. crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC.
<b>Zhou 2018a</b>	Zhou C. et al., Primary results of ALESIA: Phase III, randomised open-label study of alectin b (ALC) vs crizotin b (CRZ) in Asian patients (pts) with treatment-naïve ALK1 advanced non-smallcell lung cancer (NSCLC). <i>Annals of Oncology</i> 29 2018 (suppl 9):ix174.
<b>ALESIA Zhou 2018b</b>	Zhou C. et al., Primary results of ALESIA: a randomised, phase III, open-label study of alectin b vs crizotin b in Asian patients with treatment-naive ALK1 advanced NSCLC. <i>Annals of Oncology</i> 2018 29(suppl 8):viii740.
<b>Zhou 2019</b>	Zhou C. et al., Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. <i>The Lancet Respiratory Medicine</i> 2019 7(5):437–446.
<b>Ando 2020</b>	Ando K. et al., Brigatinib and Alectinib for ALK Rearrangement-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer With or Without Central Nervous System Metastasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Cancers (Basel)</i> 12(4), 2020.
<b>Breadner 2020</b>	Breadner D. et al., Efficacy and safety of ALK inh bitors in ALK-rearranged non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Lung Cancer</i> 2020, 144:57–63.
<b>Elliott 2020</b>	Elliott J. et al., ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>PLoS ONE</i> 2020 15(2):e0229179.
<b>Fan 2018</b>	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. <i>Cancer Med</i> 2018 7(10):4993–5005.
<b>Khan 2019</b>	Khan M. et al, ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC. <i>Front. Oncol.</i> 2019 8: Article 557
<b>Zhang 2019</b>	Zhang Z. et al., Anaplastic lymphoma kinase inh bitors in non-small cell lung cancer patients with brain metastases: a meta-analysis. <i>J Thorac Dis</i> 2019 11(4):1397–1409.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>ESMO 2020</b>	Planchard D. et al., Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee, Originally published in 2018 – <i>Ann Oncol</i> (2018) 29(Suppl 4): iv192–iv237
<b>NCCN 2020</b>	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Non-Small Cell Lung Cancer, version 2.2021-december 15, 2020
<b>PTOK 2019</b>	Krzakowski M., Jassem J. et al., Wytyczne Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego, Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, Via Medica, Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. <i>Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncol Clin Pract</i> 2019; 15. DOI: 10.5603/OCP.2018.0056.
<b>NICE 2021</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Brigatin b for ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer that has not been previously treated with an ALK inhibitor, Technology appraisal guidance Published: 27 January 2021 <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta670">www.nice.org.uk/guidance/ta670</a>
<b>HAS 2020</b>	Commission De La Transparence, Synthese D’avis, 9 Septembre 2020, brigatinib Alunbrig 30 mg, 90 mg, et 180 mg, comprimé, Nouvelle indication
<b>SMC 2020</b>	Scottish Medicines Consortium, brygatynib 30 mg, 90 mg and 180 mg film-coated tablets (Alunbrig), Product update, SMC 2314, 4 December 2020
<b>AWMSG 2020</b>	<a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/brigatinib-alunbrig1/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/brigatinib-alunbrig1/</a> (data dostępu: 28.01.2021 r.)

#### Pozostałe publikacje

<b>Ara 2011</b>	Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. <i>Value in Health</i> 13(5):509–518.
<b>Alecensa AWB</b>	Analiza wpływu na budżet. Alektyinib (Alecensa) w leczeniu pacjentów z uprzednio nieleczonym systemowo, zaawansowanym, ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AW/149_AW_4_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.25.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AW/149_AW_4_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.25.pdf</a> (data dostępu: 28.01.2021 r.)
<b>AWA Alecensa OT.4331.28.2018</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Alecensa (alektyinib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Analiza weryfikacyjna. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.27_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/AWA/149_AWA_OT.4331.28.2018_Alecensa_NDRP_I_linia_2018.09.27_BIP.pdf</a> (data dostępu: 28.01.2021 r.)
<b>AWA OT.4331.35.2019</b>	Wniosek o refundację leku Alunbrig (brygatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.35.2019, Data ukończenia: 23 sierpnia 2019 roku

<b>AWA Xalkori OT.4351.19.2017</b>	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Xa kori (kryzotynib) we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowanie kryzotyn bu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ( ICD 10 C 34)”. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_ [kryzotynib]_29.06.2017_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AWA/AWA_OT.4351.19.2017_XALKORI_ [kryzotynib]_29.06.2017_BIP.pdf</a> (data dostępu: 28.01.2021 r.)
<b>AWA Zykadia</b>	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu Zykadia (certyn b) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ( ICD 10 C 34)” (II i III linia). <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/123/AWA/123_AWA_OT_4331_18_2018_ZYKADIA_II_i_III_linia_NDRP_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/123/AWA/123_AWA_OT_4331_18_2018_ZYKADIA_II_i_III_linia_NDRP_BIP.pdf</a> (data dostępu: 28.01.2021)
<b>Bellone 2018</b>	Bellone M, Pradelli L, Masetti L, Recchia A, Orfanos P. (2018) PCN172. Cost-effectiveness analysis of alectin b in untreated ALK-rearranged NSCLC Italian patients. Value in Health (21):S1-S481 (S43).
<b>Blackhall 2014</b>	Blackhall F, Kim D-W, Besse B, Nokihara H, Han J-Y, Wilner KD, Reisman A, Iyer S, Hirsh V, Shaw AT. (2014) Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer 9(11):1625–1633.
<b>Chabowski 2018</b>	Chabowski M, Jankowska-Polanska B, Lomper K, i in. The effect of coping strategy on quality of life in patients with NSCLC. Cancer Management and Research. 2018; Volume 10:4085–4093. DOI: 10.2147/CMAR.S175210
<b>Chouaid 2013</b>	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) 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. J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer 8(8):997–1003.
<b>ChPL Alunbrig</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alunbrig <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig</a> (data dostępu: 07.12.2020 r.)
<b>Dane NFZ</b>	Komun kat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2019 r. Dostęp: <a href="https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7301.html">https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7301.html</a> . (przyp. analit.: link prowadzi do danych za 2018 r., szczegóły podano w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA)
<b>Golicki 2015</b>	Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. Polish Archives of Internal Medicine 125(1–2):18–26.
<b>Guan 2019</b>	Guan H, Sheng Y, Guo W, Han S, Shi L. (2019) Cost-Effectiveness of Alectinib for Patients with Untreated ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in China. Advances in Therapy 36(5):1114–1125.
<b>Kerr 2018</b>	Kerr KM, Dafni U, Schulze K, i in. Prevalence and clinical association of gene mutations through multiplex mutation testing in patients with NSCLC: results from the ETOP Lungscape Project. Annals of Oncology. 2018; 29(1):200–208. DOI: <a href="https://doi.org/10.1093/annonc/mdx629">https://doi.org/10.1093/annonc/mdx629</a>
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a> (data dostępu: 28.01.2021 r.)
<b>Kryzotynib AWB</b>	Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanacją genu ALK. Analiza wpływu na budżet. <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AW/063_AW_OT_4351_19_2017_Xa_kori_BIA.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/063/AW/063_AW_OT_4351_19_2017_Xa_kori_BIA.pdf</a> (data dostępu: 28.01.2021 r.)
<b>Lembicz 2018</b>	Lembicz M, Gabryel P, Brajer-Luftmann B, i in. Comorbidities with non-small cell lung cancer: Is there an interdisciplinary consensus needed to qualify patients for surgical treatment? Annals of Thoracic Medicine. 2018; 13(2):101. DOI: <a href="https://doi.org/10.4103/atm.ATM_274_17">10.4103/atm.ATM_274_17</a>
<b>Nafees 2008</b>	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. Health Qual. Life Outcomes 6:84.
<b>Nicoś 2018</b>	Nicoś M, Krawczyk P, Jarosz B, i in. Screening for gene mutations in central nervous system metastases of non-small-cell lung cancer: Letter to the Editor. Brain Pathology. 2018; 28(2):295–297. doi:10.1111/bpa.12519
<b>Oksuz 2018</b>	Oksuz E, Malhan S, Yanik L, Koc E, Erdogan-Cifci E, Guler B, Orfanos P. (2018) PCN152. Cost effectiveness of alectinib in the foirst line treatment od advanced ALK-positive non-small cell lung cancer in Turkey. Value in Health (21):S1-S481 (S40). Oksuz E, Malhan S, Yanik L, Koc E, Erdogan-Cifci E, Cel k H, Orfanos P. Cost-effectiveness of alectinib in the first-line treatment of advanced ALK-positive non-small cell lung cancer in Turkey.
<b>Roughley 2014</b>	Roughley A, Damonte E, Taylor-Stokes G, Rider A, Munk VC. (2014) Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Value Health 17(7):A650.
<b>RP nr 62/2020 z dnia 01.09.2020 r.</b>	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)”
<b>RP nr 75/2019 z dnia 03.09.2019 r.</b>	Rekomendacja nr 75/2019 z dnia 3 września 2019 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)”

- Soares 2018** Soares V, Orfanos P, Pereira C. (2018) PCN140. Cost-effectiveness analysis of alectin b vs crizotinib in first line anaplastic lymphoma kinase positive advanced non-small cell lung cancer in Portugal. Value in Health (21):S1-S481 (S38).  
Genovez V, Orfanos P, Pereira C. Cost-effectiveness analysis of alectinib vs crizotinib in first line anaplastic lymphoma positive advanced non-small cell lung cancer in Portugal. ISPOR Europe; 14.11 2018; Barcelona, Hiszpania.
- SRP nr 62/2020 z dnia 31.08.2020 r.** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Alunbrig (brygatyn b) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”
- SRP nr 77/2019 z dnia 02.09.2019 r.** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2019 z dnia 2 września 2019 roku w sprawie oceny leku Alunbrig (brygatyn b) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
- Sukiennicki 2019** Sukiennicki GM, Marciniak W, Muszyńska M, i in. Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. PLOS ONE. 2019; 14(1):e0208610.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208610>
- Wolny-Rokicka 2018** Wolny-Rokicka E, Brzeźniakiewicz-Janus K, Wydmański J, i in. Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. Journal of International Medical Research. 2018; 46(5):1876–1883. DOI: 10.1177/0300060517750976
- Zarządzenie Nr 24/2020/DGL** Zarządzenie Nr 24/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-242020dgl.7135.html> (04.02.2021).
- Zarządzenie Nr 50/2020/DGL** Zarządzenie Nr 50/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-502020dgl.7162.html> (04.02.2021).
- Zarządzenie Nr 180/2019/DGL** Zarządzenie Nr 180/2019/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1802019dgl.7102.html> (04.02.2021).
- Zarządzenie Nr 94/2020/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 94/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-942020dsoz.7198.html> (04.02.2021).
- Zarządzenie Nr 97/2020/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 97/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-972020dsoz.7200.html> (04.02.2021).
- Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ** Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-742018dsoz.6798.html> (19.5.2020).
- Zykadia AWB** Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/122/AW/122\\_AW\\_4\\_OT.4331.19.2018\\_Zykadia\\_NDRP\\_I\\_linia\\_2018.10.30.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/122/AW/122_AW_4_OT.4331.19.2018_Zykadia_NDRP_I_linia_2018.10.30.pdf) (data dostępu: 28.01.2021 r.)  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/alunbrig-epar-all-authorized-presentations\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/alunbrig-epar-all-authorized-presentations_pl.pdf) (data dostępu: 11.01.2021 r.)  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alunbrig> (data dostępu: 11.01.2021 r.)

## 15. Załączniki

### Zał. 1. Treść uzgodnionego projektu programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria włączenia</b></p> <p>1.1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolaka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolaka;</p> <p>1.2. obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania immunohistochemicznego (IHC) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescencje in situ hybridisation – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. newgeneration sequencing – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>1.3. zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radykalnej radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii;</p> <p>1.4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) lub przerzuty do OUN bez cech progresji po leczeniu miejscowym lub przerzuty do OUN bez klinicznych objawów lub konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów;</p> <p>1.6. ustąpienie lub zmniejszenie do 2. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);</p> <p>1.7. wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>1.8. sprawność w stopniu 0 -2 wg klasyfikacji Zubroda -WHO lub ECOG;</p> <p>1.9. 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);</p> <p>1.10. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.11. czynność wątroby umożliwiającą leczenie: a) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 5 -krotnie</p>	<p>Dawkowanie brygatynibu w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego aktualną na dzień wydania decyzji refundacyjnej.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikowaniu do leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami kwalifikowania chorych;</li> <li>2) potwierdzenie obecności rearanżacji w genie ALK</li> <li>3) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>8) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>9) elektrokardiografia (EKG);</li> <li>10) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</li> <li>11) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol> <p><b>2. Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> <li>6) EKG.</li> </ol> <p>Wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych.</p> <p><b>3. Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</li> <li>2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1. w zależności od sytuacji klinicznej.</li> </ol> <p>Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.</p> <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (system monitorowania programów terapeutycznych – SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> </ol>

<p>górną granicy normy (GGN) w przypadku stężenia bilirubiny <math>\leq 2</math> GGN lub b) aktywność transaminaz nieprzekraczająca 3 -krotnej górnej granicy normy (GGN) w przypadku stężenia bilirubiny <math>&gt; 2</math> GGN;</p> <p>1.12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania brygatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:</p> <p>(1) z zasadami terapii określonymi w punktach 2.1, 2.2, 2.3. oraz</p> <p>(2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.</p> <p>2.1. Stosowanie brygatynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</p> <p>2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>b) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni).</p> <p>2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <p>a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) 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 przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</p> <p>b) zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>3.1. wystąpienie uogólnionej progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1. - powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20%;</p> <p>3.2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p>		<p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ);</p> <p>4) W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy 8. pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>
--	--	---

<p>3.3. wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 5.0. (ang. common terminology criteria for adverse events – version 5.0.);</p> <p>3.4. 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.);</p> <p>3.5. wystąpienie nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>3.6. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>3.7. przebyte wcześniej systemowe leczenie z powodu zaawansowanego nowotworu z wykorzystaniem innego inhibitora ALK;</p> <p>3.8. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>3.9. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego)</p>		
--	--	--