



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 20/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku
w sprawie oceny leku Alunbrig (brigatinibum) w ramach programu
lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
brygatynibem (ICD-10 C 34)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *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,*

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca brygatynibem (ICD-10 C 34)”, 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.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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

Brygatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej skierowanym przeciwko ALK, rearanzacji c-ros onkogenu 1 (ROS1) i receptorowi insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1R). 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. Rearanzację 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 standardowe wykonywanie badań w kierunku wykrycia rearanżacji ALK, ponieważ jej obecność w komórkach raka płuca jest związana z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie inhibitorami ALK.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do oceny skuteczności klinicznej 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)

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).

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów są niedojrzałe. 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.

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.

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)

W porównaniu pośrednim 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.

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 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG a ALC w odniesieniu do przeżycia całkowitego pacjentów.

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

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.

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 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 KW w dziedzinie onkologii klinicznej (woj. śląskie), aktualnie stosowane w ocenianej populacji są: leczenie objawowe, chemioterapia, alektynib i cerytynib.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednio brygatynibu z kryzotynibem

Zdarzenia niepożądane ogółem

W momencie drugiej analizy pośredniej mediana czasu ekspozycji na leczenie BRG była prawie 3-krotnie dłuższa niż na CRZ (24,3 mies. vs 8,4 mies.). Nie wykazano jednak 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 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 ≥ 3 . stopnia ogółem, w tym także uznanych za związane z leczeniem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem uznanych za związane z leczeniem.

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

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

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.

W porównaniu pośrednim 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 ≥ 3 . stopnia,
- zdarzenia niepożądane prowadzących do redukcji dawki leku,
- zdarzenia niepożądane prowadzących do tymczasowego odstawienia leku.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

BRG vs CRZ



BRG vs ALC



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wskazują [redacted] w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w wariantcie z uwzględnieniem RSS [redacted]

Natomiast, w wariantcie bez uwzględnienia RSS wyniki wskazują [redacted]

Analiza wrażliwości

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

W wariantcie maksymalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą odpowiednio [redacted]

[redacted] (wariant bez RSS).

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

[redacted] (wariant bez RSS).

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem Rady, przemawiającym za pozytywną opinią w zakresie objęcia refundacją leku brygatynib, jest jego skuteczność kliniczna i [redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.51.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Alunbrig (brygatynib) we wskazaniu: »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)«”. 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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