



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Alecensa (alektynib)**  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz  
międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.60.2024

Data ukończenia: 16.12.2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Takeda Pharma A/S i Pfizer Europe).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALE</b>	alektynib
<b>ALK</b>	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ASMR</b>	kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service medical rendu)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd</b>	brak danych
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CDA-AMC</b>	Canada's Drug Agency (dawniej CADTH)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHT</b>	chemioterapia
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	hazard względny
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>KK/KW</b>	konsultant krajowy/a / konsultant wojewódzki/a
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>M</b>	średnia (ang. mean)
<b>MCS</b>	wymiar mentalny (ang. Mental Component Score) w kwestionariuszu SF-36
<b>MID</b>	minimalna istotna różnica
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N/O</b>	nie osiągnięto
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PCS</b>	wymiar fizyczny (ang. Physical Component Score) w kwestionariuszu SF-36
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności

<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<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>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji (UoR)</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 2024 r., poz. 146 z późn. zm.).
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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>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.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	11
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ .....	13
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	17
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	18
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	19
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	19
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	19
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	20
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	22
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	22
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla alektynibu .....	22
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla alektynibu .....	25
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	27
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	27
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>30</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	30
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	30

---

5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	31
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	32
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	32
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	32
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	32
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	33
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	34
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	34
5.3.3.	Ocena walidacji.....	34
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	34
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>35</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	35
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	35
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	35
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	35
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	37
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	38
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	38
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	38
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>39</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>40</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>42</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>43</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>46</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>47</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>48</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 14.10.2024 r.  
PLR.4500.2968.2024.20.MKO

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Alecensa (alektynib), 224 kaps. twarde à 150 mg, GTIN 05902768001143
- 

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:
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639  
Grenzach-Wyhlen Niemcy

Wnioskodawca:

Roche Polska sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 28  
02-672 Warszawa  
Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.10.2024 r., znak PLR.4500.2968.2024.20.MKO (data wpływu do AOTMiT 14.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib), 224 kaps. twarde à 150 mg, GTIN 05902768001143 w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.11.2024 r. (dostarczenie wnioskodawcy 8.11.2024 r.), znak OT.423.1.60.2024.2.KD. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 22.11.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy, Aestimo, Kraków 2024, wersja 1.0
- Analiza kliniczna. Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy, Aestimo, Kraków 2024, wersja 1.0
- Analiza ekonomiczna. Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy, Aestimo, Kraków 2024, wersja 1.0
- Analiza wpływu na budżet. Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy, Aestimo, Kraków 2024, wersja 1.0
- Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.60.2024.2.KD z dnia 7 listopada 2024 r.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Alecensa, 224 kaps. twarde à 150 mg, GTIN 05902768001143
<b>Kod ATC</b>	L01ED03
<b>Substancja czynna</b>	alektynib
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego Alecensa wynosi 600 mg (cztery kapsułki 150 mg) przyjmowane dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobową wynosi 1200 mg). U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh) należy stosować dawkę początkową 450 mg dwa razy na dobę podczas posiłku (całkowita dawka dobową wynosi 900 mg).
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Alektynib to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET (ang. Rearranged During Transfection). W badaniach nieklinicznych hamowanie aktywności kinazy tyrozynowej ALK prowadziło do blokady zstępujących szlaków sygnałowych, w tym STAT 3 (ang. signal transducer and activator of transcription 3) i PI3K/AKT (ang. phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B), oraz indukcji śmierci komórek nowotworowych (apoptozy). W warunkach in vitro oraz in vivo wykazano aktywność alektynibu w odniesieniu do form enzymu ALK zawierających mutacje, w tym mutacje odpowiadające za oporność na kryzotynib. W warunkach in vitro główny metabolit alektynibu (M4) wykazuje zbliżoną siłę działania i aktywność w odniesieniu do ALK. Na podstawie danych nieklinicznych ustalono, że alektynib nie jest substratem P-gp ani białka BCRP, będących nośnikami wpływu w barierze krew-mózg, a przez to może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać.
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK z zastosowaniem alektynibu: 1) rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka; 2) zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM; 3) wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem; 4) brak wcześniejszego leczenia chemioterapią lub radioterapią; 5) obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania alektynibu określonych w ChPL; 12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem; Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	stosowanie alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym (cecha R0) jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 24 miesiące

Źródło: ChPL Alecensa; projekt programu lekowego MZ

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lutego 2017 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipca 2022 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<u>Leczenie adjuwantowe po resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji guza u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) NDRP, u których występuje duże ryzyko wznowy (wskazanie zarejestrowane 6.06.2024 r.) <u>Leczenie zaawansowanego NDRP</u> Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP. Produkt leczniczy Alecensa w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek podlega dodatkowemu monitorowaniu

Źródło: ChPL Alecensa, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alecensa>, dostęp 3.12.2024 r.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Alecensa był oceniany przez Agencję w ramach dwóch wniosków refundacyjnych:

- zlecenie 149/2018 w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) - I linia
- zlecenie 148/2018 w leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) – III linia

Ponadto produkt leczniczy Alecensa był przedmiotem oceny w ramach procedury RDTL:

- zlecenie 58/2020 we wskazaniu gruczolakorak płuca ALK+ (ICD-10 C34.8)
- zlecenie 39/2020 we wskazaniu mięsak nieresekcyjny (ICD-10 C49.8)

#### Leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) - I linia, 148/2018

- pozytywna rekomendacja 94/2018 z 12.10.2018 r. pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka
- stanowisko 96/2018 z 8.10.2018 r. – refundacja zasadna pod warunkiem obniżenia ceny leku

#### Leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), III linia 149/2018

- pozytywna rekomendacja 95/2018 z 12.10.2018 r. pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka
- stanowisko 95/2018 z 8.10.2018 r. – refundacja zasadna pod warunkiem obniżenia ceny leku



## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Rak płuca jest chorobą niejednorodną, która może różnić się podtypem histologicznym, agresywnością (stopniem zróżnicowania) oraz obecnością tzw. predykcyjnych czynników molekularnych. Jednym z najczęstszych (80-85%) jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), w którym rozróżnia się trzy podtypy:

- gruczołowy (ok. 40%) – najczęściej w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc), w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- płaskonabłonkowy (ok. 30%) – bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach, często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym;
- wielkomórkowy (ok. 10%) – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku.

ICD-10: C34.1 Nowotwór złośliwy płata górnego płuca lub oskrzela płatowego górnego, C34.2 Nowotwór złośliwy płata środkowego płuca lub oskrzela płatowego środkowego, C34.3 Nowotwór złośliwy płata dolnego płuca lub oskrzela płatowego dolnego, C34.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca, C34.9. Nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca, umiejscowienie nieokreślone.

### Etiopatogeneza, obraz kliniczny i rokowanie

Głównym czynnikiem etiologicznym są rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym (przyczyna ok. 90% zachorowań u mężczyzn i ok. 80% u kobiet). Ryzyko zwiększa palenie bierne, duże zanieczyszczenie powietrza, narażenie na radon w domach. Wśród czynników o mniejszym znaczeniu wymienia się predyspozycje genetyczne, promieniowanie jonizujące, zawodowe narażenie na azbest, metale ciężkie i niektóre substancje chemiczne. Badania genetyczne wykazują, że rearanżacja chromosomów w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK) to kluczowy czynnik w podgrupie pacjentów z NDRP.

Rak płuca we wczesnej fazie rozwoju przebiega najczęściej bezobjawowo. Objawy ogólnoustrojowe ujawniają się późno i są to: postępujący ubytek masy ciała i osłabienie. W przypadku miejscowego wzrostu raka objawy obejmują: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, krwiotłucie, nawracające zapalenia płuc; w zależności od umiejscowienia guza – zespół żyły głównej górnej, ból opłucnowy, ból barku i zespół Hornera, zaburzenia rytmu serca, chrypka, dysfagia; w zaawansowanych stadiach choroby objawy przedmiotowe zmian w płucach. Objawy związane z przerzutami to m.in. powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych, ból kości; w razie przerzutów w obwodowym układzie nerwowym – ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne, zmiany zachowania i zaburzenia osobowości; w razie przerzutów w wątrobie – jej powiększenie, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczką.

Większość pacjentów z rakiem płuca jest diagnozowana, gdy choroba jest już zaawansowana (przerzutowa) i nie można jej leczyć z wykorzystaniem resekcji chirurgicznej. Znaczny odsetek pacjentów chorujących na NDRP, u których zastosowano leczenie chirurgiczne, doświadcza nawrotów, które prowadzą do zgonu w wyniku choroby przerzutowej.

### Epidemiologia

Zgodnie z bazą GLOBOCAN, w 2020 roku rozpoznano w Polsce blisko 30 tys. nowych przypadków raka płuca, co stanowiło ponad 14% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów złośliwych. W większości (ok. 85%) diagnozowany jest NDRP. Rearanżacja genu ALK występuje u ok. 3 do 5 proc. pacjentów z przerzutowym NDRP.

Całkowita liczba zgonów z powodu raka płuca wyniosła w 2020 roku 27 444 (23%).

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) w zakresie onkologii przewiduje się, że w 2029 roku odnotowanych zostanie ponad 32,5 tys. nowych zachorowań na nowotwory złośliwe płuc.

Źródło: MPZ w zakresie onkologii; PTOK 2022; Interna Szczeklika 2023

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### 3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wyniosła 163 548 w 2023 r. Na przestrzeni lat 2017-2022 liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 utrzymywała się na zbliżonym poziomie. W roku 2023 odnotowano niewielki wzrost. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Nie jest możliwe oszacowanie populacji docelowej ze względu na fakt, że proponowany program lekowy dodatkowo zawęży populację kryteriami włączenia/wyłączenia.

**Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C34 wg danych NFZ**

Rozpoznanie ICD-10	Lata						
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
<b>C34</b>	155 325	155 274	156 987	148 991	150 120	155 439	163 548

ICD-10: C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

#### 3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej – prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, odnoszącą się m.in. do liczebności populacji wnioskowanej.

Zgodnie z opinią KK w dz. onkologii klinicznej, obecna liczba chorych w Polsce z NDRP po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK to 40 osób i u tych wszystkich pacjentów mógłby być stosowany alektynib w wyniku refundacji.

**Tabela 5. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie liczebności populacji wnioskowanej**

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych we wnioskowanym wskazaniu, w Polsce	Zapadalność	Pacjenci, u których ALE byłby stosowany w wyniku refundacji	Źródło informacji
<b>Leczenie NDRP po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK</b>				
prof. Maciej Krzakowski (KK w dz. onkologii klinicznej)	40	50	100%	Szacunek własny na podstawie informacji epidemiologicznych oraz charakterystyki chorych (w tym – częstość występowania rearanżacji genu ALK).

ALE, alektynib; KK/KW, Konsultant Krajowy/Wojewódzki; NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *non-small-cell lung cancer, NSCLC, ALK-rearrangement in NSCLC, ALK-positive lung cancer, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 06.12.2024 r.

Do niniejszej analizy włączono najnowsze zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej. Odnaleziono polskie wytyczne PTOK 2022, amerykańskie NCCN 2024 v.11 oraz ASCO 2017-2024, jak również europejskie ESMO 2017-2021. Za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania, wytyczne wskazują chemioterapię uzupełniającą, a do najczęściej wskazywanych schematów należą te oparte na pochodnych platyny (głównie cisplatynie).

Należy mieć na uwadze, że w dn. 6.06.2024 EMA wydała decyzję, co do rozszerzenia wskazań do leczenia alektynibem o wnioskowane wskazanie. W związku z powyższym większość uwzględnionych wytycznych praktyki klinicznej nie uwzględnia ocenianej terapii jako leczenia rekomendowanego. Jedynie najnowsze wytyczne NCCN 2024 v.11 (10.2024) wśród zalecanych terapii systemowych po całkowitej resekcji NDRP w stadium II-IIIa, stadium IIIB (T3, N2) z obecnością rearanżacji genu ALK wskazują alektynib.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne krajowe</b>	
<b>PTOK 2022 (Polska)</b>	<p><u>Zalecenia dotyczące nowotworów klatki piersiowej wśród których znajdują się zalecenia dot. m.in. niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po całkowitej resekcji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na NDRP z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona (I, A) z wyjątkiem chorych po niedoszczętej resekcji (III, B).</li> <li>• Chemioterapia pooperacyjna (cisplatyna i winorelbina – 3-4 cykle) u chorych na NDRP jest zalecana w stopniach zaawansowania pII i pIII (I, A).</li> </ul> <p><u>Jakość naukowych dowodów</u></p> <p><i>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C – Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<b>NCCN 2024 v.11 (USA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W pierwszej kolejności u chorych w stadiach IB–IIIa, IIIB (T3, N2) należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem statusu PD-L1, mutacji genu EGFR oraz <b>rearanżacji genu ALK</b>;</li> <li>• Obserwacja jest zalecana u pacjentów z negatywnym marginesem chirurgicznym (R0) w stadium IA (T1abc, N0), IB (T2a, N0) oraz IIA (T2b, N0);</li> <li>• Ponowna resekcja (re-resekcja) jest głównie opcją preferowaną w przypadku pozytywnego marginesu chirurgicznego (R1, R2), w zależności od stadium choroby zalecana dodatkowo z chemioterapią lub radioterapią;</li> <li>• Chemioterapia adjuwantowa zalecana jest:</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ w stadium IIA (T2b, N0), u pacjentów z ujemnym marginesem chirurgicznym (R0), z grupy wysokiego ryzyka;</li> <li>○ w przypadku stadium IIB (T1 abc–T2a, N1), stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), stadium IIIA (T1–2, N2; T3, N1), stadium IIIB (T3, N2) i ujemnych marginesów chirurgicznych (R0) [kategoria 1];</li> <li>○ należy przeprowadzić badanie w celu określenia statusu PD-L1, mutacji EGFR i rearanżacji ALK w stadium II-IIIa oraz IIIB (T3, N2);</li> <li>○ preferowane schematy w niepłaskonabłonkowym NDRP: cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> dzień 1 + pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ preferowane schematy w płaskonabłonkowym NDRP: cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> dzień 1 + gemcytabina 1250 mg/m<sup>2</sup> dni 1 i 8, co 21 dni przez 4 cykle oraz cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup> dzień 1 + docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> dzień 1, co 21 dni przez 4 cykle;</li> <li>○ wśród innych zalecanych schematów wymienia się połączenia: cisplatyna + winorelbina, cisplatyna + etopozyd lub w niektórych sytuacjach połączenia oparte na karboplatynie.</li> <li>• Wśród zalecanych terapii systemowych po resekcji wymienia się: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>alektynib – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium II-IIIa, stadium IIIB (T3, N2) z obecnością rearanżacji genu ALK [1];</b></li> <li>○ ozymertynib – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB–IIIa lub stadium IIIB (T3, N2) z mutacją genu EGFR (delecją w eksonie 19 lub substytucją L858R), którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do otrzymywania chemioterapii opartej na platynie;</li> <li>○ atezolizumab – zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB–IIIa, stadium IIIB (T3, N2), lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math> oraz ujemnymi wynikami dla delekcji genu EGFR w eksonie 19 lub mutacji L858R w eksonie 21 lub rearanżacji genu ALK, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do ICIs;</li> <li>○ pembrolizumab - zalecany u pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IIB–IIIa, stadium IIIB (T3, N2) lub z wysokim ryzykiem w stadium IIA i ujemnym wynikiem dla delekcji genu EGFR w eksonie 19 lub mutacji L858R w eksonie 21, lub rearanżacji genu ALK, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do ICIs [2A] oraz dla pacjentów po całkowitej resekcji w stadium IB–IIIa lub stadium IIIB (T3, N2), którzy otrzymali wcześniejszą neoadjuwantową terapię pembrolizumabem + chemioterapią. Korzyść dla pacjentów z PD-L1 <math>&lt; 1\%</math> jest niejasna [1].</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.</i></p>
<p><b>ESMO</b> 2017/2020/2021 (Europa)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia adjuwantową zalecana jest u chorych po resekcji, w stadium IIB oraz III [I, A] oraz można ją rozważyć u pacjentów z cechą T2bN0, w stadium IIA przy wielkości guza pierwotnego <math>&gt; 4</math> cm [II, B];</li> <li>• Wśród rekomendowanych terapii systemowych wskazuje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ atezolizumab, który w chwili tworzenia wytycznych nie był zarejestrowany do stosowania na terenie UE przez EMA, więc nie stanowi przedmiotu formalnych wytycznych; najnowsza ocena ESMO <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i> dla atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym NDRP to A (ESMO 2022), co jest najwyższą oceną dla nowych terapii oraz terapii adjuwantowych;</li> <li>○ ozymertynib, który zaleca się w stadium IB-IIIa z mutacją genu EGFR (delecja w eksonie 19 lub substytucja L858R) po całkowitej resekcji guza [I, A].</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I: dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, RCT dobrej jakości (niskie ryzyko błędów) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II: małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością; III: prospektywne badania kohortowe; IV: retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V: badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p><i>A: silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną; mocno rekomendowana interwencja; B: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; generalnie rekomendowany; C: niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty itp.); opcjonalnie rekomendowany; D: umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; generalnie nie rekomendowany; E: silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; nigdy nie rekomendowany.</i></p>
<p><b>ASCO 2017-2024</b> (Ameryka Płn.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioterapia adjuwantowa:</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ niezalecana u pacjentów w stadium IB (3&lt;T≤4 cm, N0M0) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – korzyści przewyższają ryzyko zwłaszcza z wśród pacjentów z dużymi guzami; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana];</li> <li>○ zalecana u wszystkich pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna];</li> <li>• Terapia systemowa atezolizumabem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niezalecana u pacjentów w stadium IB (3&lt;T≤4 cm, N0M0) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów – korzyści przewyższają ryzyko zwłaszcza z wśród pacjentów z dużymi guzami; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana];</li> <li>○ zalecana u wszystkich pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA z PD-L1 ≥1% po chemioterapii opartej na cisplatynie, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami genu EGFR [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna];</li> </ul> </li> <li>• Terapia systemowa ozymertynibem <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zalecana u pacjentów w stadium IB (3&lt;T≤4 cm, N0M0) i z mutacjami genu EGFR (delecja eksonu 19 lub L858R) [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna];</li> <li>○ zalecana u pacjentów w stadium zaawansowania IIA, IIB i IIIA z mutacjami genu EGFR, niezależnie od statusu PD-L1 [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych oraz konsensusie ekspertów; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna] (ASCO 2022);</li> <li>○ zalecana u pacjentów w stadium zaawansowania III po resekcji z mutacjami genu EGFR (delecja eksonu 19 lub L858R) po leczeniu CHT opartą na pochodnych platyny [typ rekomendacji: oparta na dowodach naukowych; jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna] (ASCO 2022a, ASCO 2023);</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji określona zgodnie z GRADE.</i></p>

ASCO, American Society of Clinical Oncology; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej – prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, w której odniesiono się do wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu.

Konsultant Krajowy w dz. onkologii klinicznej wskazuje na zasadność refundacji alektynibu (ALE) w populacji z NDRP po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK mając na uwadze jego wyższą skuteczność niż w przypadku aktualnego standardu, tj. uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej. W wyniku refundacji ALE odsetek pacjentów leczonych CHT mógłby ulec redukcji o blisko 90%.

Tabela 7. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p><b>prof. Maciej Krzakowski (KK w dz. onkologii klinicznej)</b></p>	<p>Wśród technologii opcjonalnych KK wskazuje chemioterapię (CHT) jako technologię najtańszą i stosowaną obecnie u wszystkich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. W wyniku refundacji ALE odsetek ten mógłby się zmniejszyć do 10%. Konsultant zaznacza, że uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna u chorych z rearanżacją genu ALK ma ograniczoną skuteczność.</p> <p>Konsultant podkreśla, że uzupełniająca radioterapia pooperacyjna jest obecnie stosowana wyjątkowo i kwalifikują się jedynie chorzy z niedoszczętną resekcją (w tym – nieadekwatna ocena układu chłonnego śródpiersia). Odsetek chorych z wskazaniami do uzupełniającego napromieniania pooperacyjnego nie przekracza 10%.</p> <p>Poprawa sytuacji obecnej (niekorzystna struktura zaawansowania w chwili rozpoznania) może zależeć od zwiększenia zgłaszalności na badania przesiewowe z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej oraz wprowadzeniem systemu ośrodków kompleksowego postępowania (ośrodki kompetencji).</p> <p>W opinii KK, czas przeżycia wolnego od choroby (DFS) jest istotnym punktem końcowym w badaniach, z uwagi na niedojrzałe wyniki w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Jego zwiększenie o 30% powinno stanowić minimalną istotną klinicznie różnicę.</p>

ALE, alektynib; KK/KW, Konsultant Krajowy/Wojewódzki



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

W ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10 C45)” w leczeniu uzupełniającym/adjuwantowym finansowaniem objęte są:

- atezolizumab w monoterapii – u chorych z rozpoznaniem NDRP z określonym pooperacyjnie zaawansowaniem wg 8. wersji klasyfikacji TNM: IIA i IIB oraz IIIA lub pT3pN2, z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$ , po wykluczeniu mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1. Pacjenci kwalifikowani do leczenia atezolizumabem muszą być poddani radykalnej (cecha R0) resekcji płuca (...);
- ozymertynib w monoterapii – u chorych z rozpoznaniem pooperacyjnym gruczolowego raka płuca lub NDRP z przewagą komponenty gruczolakoraka i zaawansowaniem patomorfologicznym w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku, z obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21. Pacjenci kwalifikowani do leczenia ozymertynibem muszą być uprzednio poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej.

Ze względu na różnice w kryteriach kwalifikacji w zakresie obecności rearanżacji genu ALK i mutacji genu EGFR ww. terapie nie są technologiami alternatywnymi dla wnioskowanego leku.

W ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka płuca (ICD-10 C34) obecnie finansowane ze środków publicznych są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktretotyd, paklitaksel, topotekan p.o. i inj., winkrystyna, winorelbina;

Dodatkowo: pemetreksed we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkokomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych; inhibitory TKI EGFR pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib w leczeniu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (ICD-10 C34) po spełnieniu szeregu warunków, min. obecnością mutacji aktywującej w genie EGFR, rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne raka gruczolowego lub raka wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczolowego lub raka wielkokomórkowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna z winorelbina, gemcytabiną lub pemetreksedem, przy czym karboplatyna jest stosowana w przypadku przeciwwskazań do stosowania cisplatyny)	<p>Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w rozważanej populacji chorych w pierwszej kolejności należy przeprowadzić diagnostykę pod kątem statusu PD-L1, mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK (NCCN 5.2024), celem wyboru ścieżki leczenia adjuwantowego. W przypadku stwierdzenia opisanych zmian/cech molekularnych zaleca się wybór leczenia celowanego, natomiast przy braku wykazanej ich obecności lub gdy diagnostyka molekularna nie jest prowadzona może być zastosowana chemioterapia adjuwantowa lub rzadziej, u ściśle wyselekcjonowanej grupy niekwalifikujących się do leczenia chemioterapią i leczenia celowanego pacjentów radioterapia adjuwantowa.</p> <p>Z uwagi na brak finansowania leczenia celowanego dedykowanego pacjentom z rearanżacją genu ALK oraz biorąc pod uwagę niskie odsetki chorych we wczesnych stopniach zaawansowania NDRP testowanych pod kątem tej mutacji należy spodziewać się, że u większości pacjentów stanowiących rozważaną populację docelową dla alektynibu stosowana jest chemioterapia adjuwantowa. Spośród schematów wskazywanych jako możliwe do zastosowania za standard postępowania w ramach CHT uznawane są schematy oparte na pochodnych platyny, czyli opcje terapeutyczne najlepiej poznane i przebadane. W związku z tym chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny (cisplatyna z winorelbina, gemcytabiną lub pemetreksedem) stanowi właściwy komparator dla alektynibu w monoterapii w rozważanej populacji.</p>	Wybór prawidłowy

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie pooperacyjne NDRP;</li> <li>zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy <math>\geq 4</math> cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM;</li> <li>wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tyg. przed rozpoczęciem leczenia alektynibem;</li> <li>obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci i młodzież <math>\leq 18</math> r.ż.</li> <li>inne niż NDRP nowotwory płuca</li> <li>zaawansowany nieoperacyjny lub przerzutowy NDRP</li> <li>brak wykonania radykalnej resekcji chirurgicznej</li> <li>obecność przeciwwskazań do stosowania określonych w ChPL</li> </ul>	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>alektynib (ALE) w monoterapii w leczeniu uzupełniającym w dawkowaniu zgodnym z ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALE w monoterapii stosowany w dawkowaniu niezgodnym z ChPL</li> </ul>	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia (CHT) w leczeniu uzupełniającym oparta na pochodnych platyny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>komparatory inne niż zdefiniowany (np. atezolizumab, ozymertynib)</li> </ul>	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność:               <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> <li>przeżycie wolne od choroby (DFS)</li> </ul> </li> <li>wyniki zorientowane na pacjenta (PROs): jakość życia</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki</li> <li>parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny</li> </ul>	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne/obserwacyjne) opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe/uaktualnione wyniki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania wczesnej, I/II fazy</li> <li>badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne</li> <li>opisy przypadków, serie przypadków</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>	-

ALE, alektynib; ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. Anaplastic Lymphoma Kinase); ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; ECOG, skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (ang. Eastern Cooperative Oncology Group); NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa alektynibu w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), dokonano przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz The Cochrane Library z datą odcięcia – 2.07.2024 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych, listy bibliograficzne odnalezionych opracowań oraz abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych.

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 4.12.2024 r. Odnaleziono dodatkowo jednoosrodkowe, retrospektywne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) – Chang 2024, które dotyczyło porównania ALE ze standardową CHT. Badanie to dotyczyło jednak populacji chińskiej we wskazaniu: ALK-dodatnie NDRP po resekcji z uwzględnieniem stadium od IB do IIIB włącznie (N=68). Populacja leczona ALE stanowiła jedynie 19 pacjentów a pozostali otrzymywali CHT (n=49). Wyniki ww. badania wskazywały na istotną statystycznie korzyść ALE w zakresie przeżycia wolnego od choroby (DFS), natomiast mając na uwadze populację docelową badania (Chiny) i niewielką liczebność próby w grupie ALE (n=19) oraz szerokie przedziały ufności wskazujące na dużą niestabilność wyników, odstąpiono od ich dokładnej analizy.

Zgodnie z powyższym, w wyniku wyszukiwań własnych Agencji nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

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

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla alektynibu (ALE) do analizy klinicznej włączono:

- **jedno otwarte, wieloosrodkowe RCT o akronimie ALINA** (NCT03456076; Wu 2024, ab. konf.: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024 i Barlesi 2023 oraz EPAR 2024) porównujące ALE z CHT w ramach leczenia adjuwantowego chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po całkowitej resekcji.

W analizie wnioskodawcy nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, jak również badań efektywności praktycznej spełniających przyjęte kryteria włączenia.

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

**Tabela 10. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych dot. wnioskowanej technologii, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>ALINA</b> (NCT03456076; Wu 2024, ab. konf.: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024 i Barlesi 2023 oraz EPAR 2024)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania</u>: Hoffmann-La Roche</p>	<p><b>Typ:</b> wieloosrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 113 ośrodków w 26 krajach (głównie europejskich i azjatyckich)</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak, 1:1</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie, badanie otwarte</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Interwencja:</b> alektynib (ALE)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• doustnie podczas posiłku,</li> <li>• 2 x dziennie w dawce po 600 mg (tj. 4 kapsułki po 150 mg); łączna dobowo dawka: 1200 mg na dobę; przez 24 mies.</li> </ul> <p><b>Komparator:</b> schematy chemioterapii (CHT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oparte na pochodnych platyny (głównie cisplatynie)<sup>a</sup>, wg wyboru badacza</li> <li>• podawana dożylnie w czterech 21-dniowych cyklach</li> </ul>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• histologicznie potwierdzony NDRP w stopniu IB, II lub IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1) wg 7. edycji klasyfikacji TNM, po przebyciu całkowitej resekcji z ujemnymi marginesami, wykonanej 4-12 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>• choroba ALK-dodatnia;</li> <li>• brak przeciwwskazań do CHT;</li> <li>• ECOG = 0 lub 1;</li> <li>• odpowiednia czynność hematologiczna szpiku kostnego i nerek;</li> <li>• zgoda na utrzymywanie abstynencji seksualnej lub stosowanie metod antykoncepcji;</li> <li>• świadoma zgoda na udział w badaniu;</li> <li>• gotowość oraz zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, badań</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. disease-free survival)<sup>c</sup></li> </ul> <p><b>Drugorzędowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (AEs);</li> </ul> <p><b>Analiza eksploracyjna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL);</li> <li>• przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS, ang. Central Nervous System disease-free survival)<sup>d</sup>.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><b>Mediana follow-up:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>27,8 mies. dla ALE i 28,4 mies. dla CHT<sup>o</sup></li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> N=257 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ALE, n=130,</li> <li>CHT, n=127</li> </ul> <p>Ocena skuteczności klinicznej została przeprowadzona dla populacji ITT, natomiast ocena bezpieczeństwa dla populacji, która otrzymała dowolną ilość leku (ALE: n=128 oraz CHT: n=120)</p>	<p>laboratoryjnych i innych procedur określonych w badaniu;</p> <p>Szczegółowe kryteria włączenia – patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 5.2.1, Tabela 11.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia, m.in.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza radioterapia adjuwantowa stosowana w leczeniu NDRP lub ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe lub leczenie inhibitorami ALK;</li> <li>pacjenci z chorobą w stopniu zaawansowania IIIA N2, którzy, wg badacza, powinni otrzymać radioterapię pooperacyjną;</li> <li>nadwrażliwość na którykolwiek składnik terapii;</li> </ul> <p>Pozostałe kryteria – patrz AKL wnioskodawcy rozdz. 5.2.1, Tabela 11.</p>	

a) Główne schematy CHT w badaniu: cisplatyna (w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> podawana w 1. dniu każdego cyklu) + winorelbina (w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> w 1. oraz 8. dniu); cisplatyna (w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> podawana w 1. dniu każdego cyklu) + gemcytabina (w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> w 1. oraz 8. dniu); cisplatyna (w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> podawana w 1. dniu każdego cyklu) + pemetreksed (w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu). W razie nietolerancji cisplatyny, dopuszczano jej zamianę na karboplatynę.

b) data odcięcia danych: 26.06.2023, z głównej publikacji źródłowej Wu 2024;

c) DFS definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby lub stwierdzenia nowego pierwotnego ogniska NDRP (w ocenie badacza), lub zgonu z dowolnej przyczyny;

d) CNS DFS definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego udokumentowanego nawrotu choroby w obrębie OUN lub zgonu z dowolnej przyczyny.

AEs, zdarzenia niepożądane; AKL, analiza kliniczna; ALE, alektynib; ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. Anaplastic Lymphoma Kinase); ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; ECOG, skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (ang. Eastern Cooperative Oncology Group); NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca

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

##### Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej otwartego badania RCT ALINA zgodnie z Cochrane RoB2. Dla ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego w danym badaniu oceniano ogółem jako niskie (dla OS) lub średnie (dla DFS, CNS DFS, profilu bezpieczeństwa i HRQoL). Ze względu na brak zaślepienia badaczy względem interwencji stosowanej przez pacjentów (badanie otwarte), istniało pewne ryzyko zakłóceń w ocenie ww. punktów końcowych.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- „W badaniu nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy względem stosowanej interwencji. Według autorów badania, takie postępowanie było uzasadnione ze względu na odmienne czasy leczenia oraz drogi podania leków stosowanych w grupie interwencji oraz w grupie kontrolnej (alektynib stosowano doustnie przez 24 miesiące, chemioterapię podawano drogą dożylną do ukończenia czterech 21-dniowych cykli) oraz różnice w zakresie dawkowania leków uwzględnionych w poszczególnych schematach chemioterapii stosowanych przez pacjentów w grupie kontrolnej, a wprowadzenie podwójnego zaślepienia wiązałoby się z nieuzasadnionym, nadmiernym obciążeniem dla pacjentów i badaczy. Należy zaznaczyć, że w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego (DFS) decyzja badacza na temat wystąpienia nawrotu choroby powinna być oparta o zintegrowaną ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz wyników badań pomocniczych (badania radiologiczne, biopsja zmiany), co znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo istotnych zakłóceń w ocenie punktu końcowego spowodowanych brakiem zaślepienia badacza. Dla pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności ocena była prowadzona w podobny sposób (tj. ocena badacza prowadzona w oparciu o wyniki badań pomocniczych) lub były to punkty końcowe obiektywne (przeżycie całkowite).
- Dostępne dane dla jednego z drugorzędowych punktów końcowych – przeżycia całkowitego (OS), dla analizy przeprowadzonej przy dacie odcięcia 26.06.2023, są mocno niedojrzałe - zgon odnotowano u 2 pacjentów (1,5%) leczonych alektynibem oraz u 4 chorych (3,1%) w grupie kontrolnej, co ogranicza możliwość wnioskowania na ich podstawie. W celu przeprowadzenia wiarygodnej oceny OS, wymagane

jest przeprowadzenie analizy przy dłuższym okresie obserwacji, co jest oczekiwane przy ocenie raka wczesnego po całkowitej resekcji.

- Okres obserwacji odnośnie bezpieczeństwa obejmował czas leczenia i dodatkowe 28 dni po ostatnim podaniu leku. Ze względu na różnice w zaplanowanym czasie leczenia (24 miesiące vs cztery 21-dniowe cykle), wystąpiła znacząca dysproporcja w okresie zbierania danych odnośnie zdarzeń niepożądanych co mogło spowodować obserwowane różnice np. w częstości zakażeń COVID-19.
- W badaniu ALINA, w obu analizowanych grupach większość populacji stanowiły osoby rasy azjatyckiej (ALE vs CHT: 55,4% vs 55,9%), autorzy w doniesieniu konferencyjnym Barlesi 2023 przedstawili jednak wyniki analizy eksploracyjnej przeprowadzonej dla pacjentów ras innych niż rasa azjatycka (z których 94% było rasy białej). Wyniki w tej podgrupie były spójne z analizą ITT, a nawet liczbowo wskazywały na wyższą skuteczność alektynibu”.

### Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- „W przeprowadzonym wyszukiwaniu odnaleziono tylko jedno badanie pierwotne, w którym oceniano alektynib stosowany w populacji docelowej (leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca) – badanie ALINA. Jednak jest to badanie dostarczające dowody wysokiej jakości – jako wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna III fazy z randomizacją, bezpośrednio porównująca alektynib z komparatorem właściwym dla niniejszego raportu, tj. chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od choroby (DFS) – czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu, stanowiący istotny klinicznie punkt końcowy, o uznanym zastosowaniu w badaniach oceniających leczenie adjuwantowe NDRP. Do pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu należały: przeżycie bez choroby w obrębie OUN, przeżycie całkowite oraz ocena bezpieczeństwa.
- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu, tj. przeglądów systematycznych oceniających alektynib stosowany jako leczenie adjuwantowe po operacji resekcji ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca”.

### Komentarz analityków Agencji

Istotnym ograniczeniem analizy jest brak dojrzałych danych (krótki okres obserwacji) w zakresie jednego z punktów końcowych dot. przeżycia pacjenta z ALK-dodatnim NDRP po całkowitej resekcji, tj. przeżycia całkowitego (OS). Dostępne są jedynie dane pochodzące z otwartego badania randomizowanego ALINA, którego pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby (DFS), OS należało natomiast do punktów drugorzędowych. Jak też podkreśla wnioskodawca, wymagane jest przeprowadzenie analizy przy dłuższym okresie obserwacji celem przeprowadzenia wiarygodnej oceny OS.

Uwzględnione w analizie klinicznej RCT ALINA dotyczyło większego udziału populacji azjatyckiej (ok. 56% w obu grupach) w stosunku do pozostałych ras, natomiast przeprowadzona analiza eksploracyjna (wyniki w podgrupach) wykazała istotną statystycznie korzyść ALE w stosunku do CHT również dla rasy białej.

Należy mieć na uwadze, że ww. badanie miało charakter otwarty (brak zaślepienia), co istotnie wpływa na ocenę jego jakości.

Analiza kliniczna wnioskodawcy wskazuje na brak dowodów w zakresie efektywności praktycznej alektynibu, jak również nie odnaleziono opracowań wtórnych w kierunku oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego w bazie MEDLINE, odnaleziono jedno retrospektywne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej Chang 2024, jednak dotyczyło ono w całości populacji chińskiej, niewielkiej próby badawczej (jednoośrodkowe, N=68), jak również niestabilnych wyników w zakresie mierzonych punktów końcowych.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności dla alektynibu

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o **otwarte, wieloośrodkowe RCT ALINA** (NCT03456076; Wu 2024; ab. konf.: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024 i Barlesi 2023; EPAR 2024) porównujące alektynib (ALE) z dwulekowymi schematami chemioterapii opartymi na platynie (CHT) w zakresie leczenia adjuwantowego chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca po całkowitej resekcji [NDRP, stopień zaawansowania IB (guz  $\geq$  4 cm) do IIIA w klasyfikacji TNM v.7].

#### Charakterystyka populacji

Do RCT ALINA włączono 257 pacjentów (populacja ITT), gdzie 130 uczestników przypisano do grupy leczonej alektynibem (ALE), a 127 chorych do grupy kontrolnej z zastosowaniem dwulekowych schematów chemioterapii opartych na platynie (CHT). Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były zbalansowane między analizowanymi grupami. Mediana wieku w grupie ALE wynosiła 54 lata a w grupie CHT – 57 lat. Ponad połowę pacjentów włączonych do grupy ALE stanowiły kobiety (ok. 58%), w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, gdzie większość stanowili mężczyźni (ok. 54%). W obu analizowanych grupach większość populacji stanowiły osoby rasy azjatyckiej (ok. 55-56%) a nieco mniej osoby rasy białej (ok. 41-42%). Odsetki pacjentów z NDRP w IB, II oraz III stopniu zaawansowania wynosiły kolejno 10,8%, 36,2% oraz 53,1% w grupie interwencji i 9,4%, 35,4% oraz 55,1% w grupie kontrolnej.

Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji (populacja ITT). Mediana okresu obserwacji wyniosła 27,8 miesięcy dla grupy ALE (a 28,4 mies. dla grupy CHT) w zakresie analizy tymczasowej (ang. interim analysis; cut-off: 26.06.2023).

#### Skuteczność kliniczna

W ramach przedmiotowej analizy ALE vs CHT, przedstawiono poniżej wyniki RCT ALINA dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycie wolne od choroby (DFS) oraz kluczowego punktu drugorzędowego tj. przeżycia całkowitego (OS). Odniesiono się również do wyników analizy eksploracyjnej przedstawiającej dane w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) mierzonej kwestionariuszem SF-36v2 oraz przeżycia bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS).

Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ww. badaniu znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 5 oraz załącznik 13.2.

#### Punkty końcowe dot. przeżycia – DFS, CNS DFS, OS

W zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego RCT ALINA, tj. przeżycia wolnego od choroby (DFS) dla populacji ITT w ocenie badacza, mediana w grupie leczonej ALE nie została osiągnięta a w grupie kontrolnej wyniosła ok. 41 mies. W grupie leczonej ALE odnotowano o 76% niższe ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym czasie niż w grupie kontrolnej CHT (HR=0,24; 95%CI: 0,13; 0,43; p <0,0001). Zarówno 2-letni, jak i 3-letni wskaźnik DFS był wyższy w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 93,6% vs 63,7% oraz 88,7% vs 54%). Zgodnie z szacunkami KK w dz. onkologii klinicznej, minimalna różnica istotna klinicznie została osiągnięta (różnica ok. 30%).

Wyniki te mają potwierdzenie w analizie w podgrupach (m.in. ze względu na stadium choroby, pochodzenie pacjenta etc.) oraz przedstawionych przez wnioskodawcę analizach wrażliwości (na korzyść dla alektynibu), poza podgrupą w stadium IB NDRP, gdzie ze względu na małą liczebność pacjentów zarówno w grupie interwencji, jak i badanej – wynik nie był istotny [HR < 0,01 (95%CI: 0,00; ndo)].

Należy dodać, że zgodnie z aktualnym EPAR 2024 dla Alecensa, ww. wyniki w ocenie badacza w zakresie DFS były zgodne z oceną niezależnej zaślepiętej komisji (analiza dodatkowa stratyfikowana), gdzie HR dla porównania ALE vs CHT wyniósł 0,30 (95%CI: 0,17; 0,54).

Dla drugorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS), wyniki dla populacji ITT były niedojrzałe oraz charakteryzowały się niskim stosunkiem zdarzeń (zgonów) do liczby pacjentów (łącznie 6 zgonów, 2 w grupie ALE i 4 w grupie CHT). Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach a nieistotny statystycznie HR wyniósł 0,46 (95%CI: 0,08; 2,52; p = 0,3603).

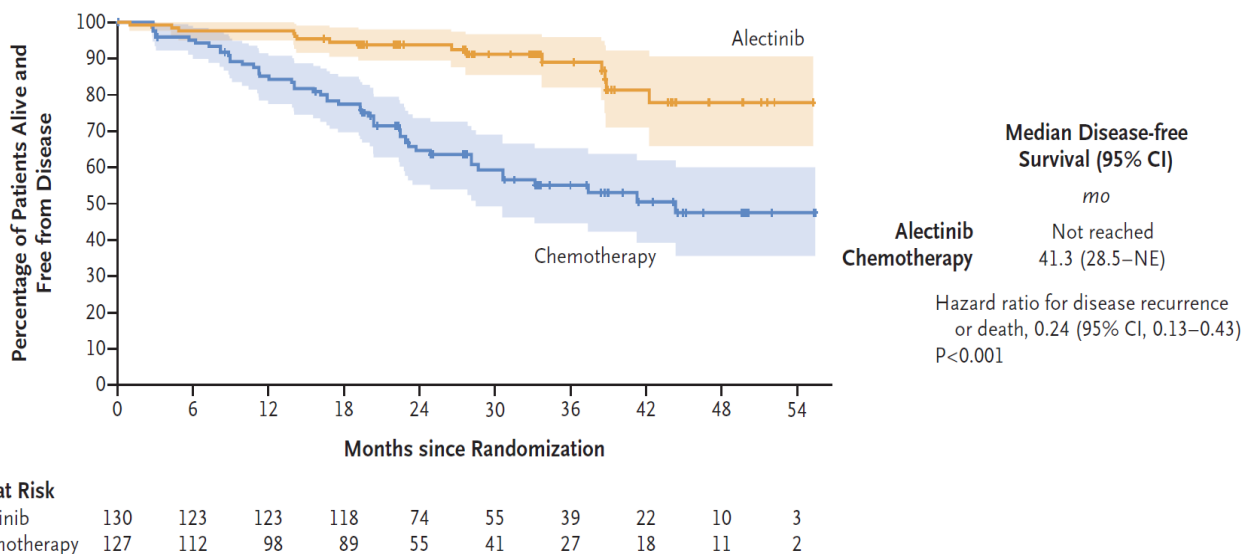
Analiza eksploracyjna w zakresie przeżycia bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS) wykazała klinicznie istotne wydłużenie przeżycia w przypadku pacjentów w grupie ALE (HR=0,22; 95%CI: 0,08; 0,58). Podobnie jak w przypadku OS i DFS mediana nie została osiągnięta, natomiast 2-letnie i 3-letnie wskaźniki CNS DFS były wyższe w populacji leczonej ALE. Szczegółowe informacje w tabeli poniżej oraz AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.4.1, 5.4.2 oraz 5.4.3.

Tabela 11. Zestawienie wyników dotyczących przeżycia pacjenta w RCT ALINA

Parametry w ocenie badacza		RCT ALINA	
		ALE (n=130)	CHT (n=127)
DFS	liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	15 (12)	50 (39) <sup>a</sup>
	mediana, miesiące (95%CI)	n/o (ndo; ndo)	41,3 (28,5; ndo)
	HR (95% CI)	<b>0,24 (0,13; 0,43), p &lt;0,0001</b>	
	2-letnie DFS, % (95%CI)	93,6 (89,38; 97,91)	63,7 (54,59; 72,90)
	3-letnie DFS, % (95%CI)	88,7 (81,76; 95,63)	54 (43,73; 64,21)
OS	liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	2 (2)	4 (3)
	mediana, miesiące (95%CI)	n/o (ndo; ndo)	n/o (ndo; ndo)
	HR (95% CI)	0,46 (0,08; 2,52), p=0,3603	
CNS DFS	liczba pacjentów ze zdarzeniem, n (%)	5 (4)	18 (14)
	mediana, miesiące (95%CI)	n/o (ndo; ndo)	n/o (ndo; ndo)
	HR (95% CI)	<b>0,22 (0,08; 0,58), p=brak danych</b>	
	2-letnie CNS DFS, % (95%CI)	98,4 (96,1; 100)	85,8 (78,8; 92,8)
	3-letnie CNS DFS, % (95%CI)	95,5 (90,99; 99,99)	79,7 (70,44; 89,03)

a) odnotowano jeden zgon w grupie leczonej CHT, dane z ab. konf. Solomon 2023

ALE, alektynib; CHT, chemioterapia oparta na pochodnych platyny CNS DFS, przeżycie bez choroby w obrębie OUN; DFS, przeżycie wolne od choroby; n/o, nie osiągnięto; ndo, nie do oceny; OS, przeżycie całkowite



Rysunek 1. Przeżycie wolne od choroby (DFS) w populacji ITT, w RCT ALINA

Rysunek pochodzi z publikacji Wu 2024.

### Jakość życia

W wyniku analizy eksploracyjnej w badaniu ALINA przeprowadzono również ocenę jakości życia za pomocą wystandaryzowanego kwestionariusza oceny stanu zdrowia Short Form-36 wersja 2 (SF-36v2). Kwestionariusz ten oceniał 8 różnych domen badających aspekty zdrowia funkcjonalnego oraz dobrobytu pacjentów oraz 2 domeny zbiorcze oceniające wymiar fizyczny (PCS, ang. Physical Component Score) oraz mentalny/psychiczny (MCS, Mental Component Score) jakości życia. Wyższy wynik punktowy oznaczał lepszą jakość życia, natomiast wartości minimalnej istotnej różnicy (MID) wyznaczono na: 2 punkty dla wymiaru PCS, 3 punkty dla wymiaru MCS oraz od 2 do 4 punktów dla 8 pozostałych domen, tj. dolegliwości bólowe (BP), ogólne poczucie zdrowia (GH), funkcjonowanie fizyczne (PF), ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (RP), ograniczenia

w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych (RE), poczucie zdrowia psychicznego (MH), funkcjonowanie społeczne (SF) oraz witalność (VT).

Wykazano istotną klinicznie poprawę jakości życia w zakresie zdrowia psychicznego w porównaniu z wartościami wyjściowymi w przypadku leczenia uzupełniającego ALE po 12 tyg. terapii (MID: +3,65; 95%CI: 1,96; 5,35). Poprawa ta utrzymywała się przez blisko 2 lata leczenia (do 96 tyg.). Podobną zależność odnotowano również dla domen takich jak BP, RP, MH oraz SF i VT.

Wyniki w zakresie wymiaru fizycznego – PCS, nie były istotne klinicznie, natomiast zaobserwowano niewielką poprawę na korzyść ALE w stosunku do wartości wyjściowych po 12 tyg. terapii.

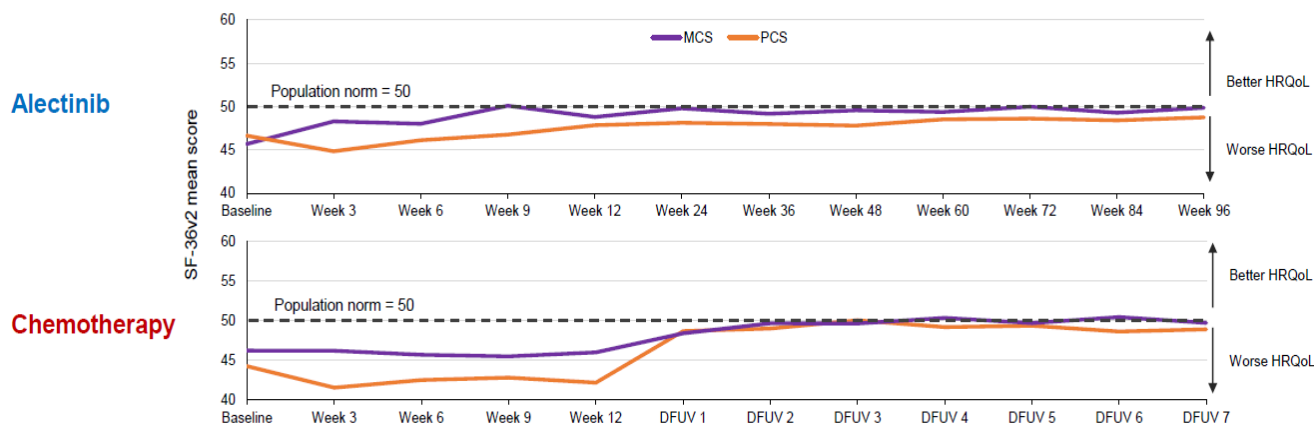
Z kolei, wyniki analizy post-hoc (po 12 tyg. terapii) świadczyły o klinicznie istotnej różnicy między badanymi grupami na korzyść ALE w większości badanych obszarów. Nie odnotowano jedynie istotnych wyników dla ogólnego wymiaru PCS oraz funkcjonowania fizycznego (PF). Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wyniki w zakresie HRQoL wg kwestionariusza SF-36v2, w RCT ALINA (Nishio 2024)**

Domeny wg SF-36v2	MID	ALE		CHT		Analiza post-hoc <sup>a</sup> ALE vs CHT różnica
		Wartość wyjściowa, M	Zmiana po 12 tyg. terapii (95% CI)	Wartość wyjściowa, M	Zmiana po 12 tyg. terapii (95% CI)	
MCS	± 3	46	<b>+3,65 (1,96; 5,35)</b>	44	-2,24 (-4,05; -0,43)	<b>+5,89 (3,41; 8,37)</b>
PCS	± 2	47	+1,10 (-0,02; 2,21)	46	-0,40 (-1,59; 0,78)	+1,50 (-0,13; 3,13)
BP	± 3	48	<b>+4;33 (2;79; 5;87)</b>	48	+1;27 (-0;36; 2;89)	<b>+3;06 (0;83; 5;30)</b>
GH	± 2	47	+0;28 (-1;05; 1;62)	45	<b>-2;94 (-4;38; -1;50)</b>	<b>+3;23 (1;26; 5;19)</b>
PF	± 3	47	-0;86 (-2;15; 0;43)	47	-0;75 (-2;12; 0;62)	-0;11 (-1;99; 1;77)
RP	± 3	41	<b>+3;46 (1;89; 5;03)</b>	40	-1;18 (-2;84; 0;47)	<b>+4;64 (2;36; 6;92)</b>
RE	± 4	42	+2;75 (0;80; 4;69)	42	-2;94 (-5;00; -0;89)	<b>+5;69 (2;86; 8;51)</b>
MH	± 3	46	<b>+3;65 (2;06; 5;24)</b>	45	-0;31 (-1;99; 1;38)	<b>+3;96 (1;64; 6;27)</b>
SF	± 3	44	<b>+3;88 (2;26; 5;50)</b>	42	-2;17 (-3;91; -0;44)	<b>+6;05 (3;68; 8;43)</b>
VT	± 2	51	<b>+2;39 (0;75; 4;03)</b>	50	-2;03 (-3;76; -0;29)	<b>+4;41 (2;02; 6;80)</b>

a) w przeprowadzonym porównaniu wykorzystano mieszany model dla powtarzalnych pomiarów (ang. Mixed Model of Repeated Measures) MID, minimalna istotna różnica; M, średnia (ang. mean); MCS, wymiar mentalny (Mental Component Score); PCS, wymiar fizyczny (Physical Component Score); BP, dolegliwości bólowe (Bodily Pain); GH, ogólne poczucie zdrowia (General Health); PF, funkcjonowanie fizyczne (Physical Functioning); RP, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (Role Physical); RE, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (Role Emotional); MH, poczucie zdrowia psychicznego (Mental Health); SF, funkcjonowanie społeczne (Social Functioning); VT, witalność (Vitality)

W perspektywie długofalowej, podczas aktywnego leczenia ALE odnotowano ogólną poprawę wyników do 96 tyg. w zakresie wymiaru fizycznego (PCS) oraz mentalnego (MCS) pacjentów. W przypadku osób przyjmujących CHT nie zaobserwowano poprawy jakości życia w trakcie leczenia, natomiast wyniki w zakresie ww. parametrów poprawiały się po zakończeniu terapii (obserwowane podczas wizyt kontrolnych co 12 tyg.). Szczegółowe wyniki znajdują się na rycinie poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.4.4.



**Rysunek 2. Długoterminowe wyniki HRQoL do 96 tyg. w analizie eksploracyjnej RCT ALINA**

Rysunek pochodzi z publikacji Nishio 2024. HRQoL, jakość życia związana ze zdrowiem; DFUV, wizyta kontrolna w związku z chorobą (co 12 tygodni); MCS, podsumowanie wyników dla wymiaru mentalnego; PCS, wyników dla wymiaru fizycznego



#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla alektynibu

W analizowanym badaniu ALINA, alektynib (ALE) charakteryzował się dobrą tolerancją i profilem bezpieczeństwa. Ocenę bezpieczeństwa ALE vs CHT przeprowadzono w populacji, która otrzymała jakąkolwiek ilość leku, tj. porównywano 128 pacjentów z grupy ALE i 120 z grupy kontrolnej. Mediana czasu leczenia ALE wynosiła 23,9 mies. dla grupy interwencji, natomiast w grupie kontrolnej było to 2,1 mies.

Ponad 98% pacjentów w grupie ALE i 93,3% chorych w grupie CHT zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE; brak istotnych różnic między grupami – RR=1,05; 95%CI: 1,00; 1,11; p=0,0471). Większość z nich stanowiły AEs 1 lub 2 stopnia. Nie zgłoszono żadnych AEs 5 stopnia prowadzących do zgonu. W grupie ALE istotnie częściej niż w grupie CHT obserwowano AEs prowadzące do redukcji dawki (RR=2,58; 95%CI: 1,40; 4,75; p=0,0024) oraz modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki (RR=1,91; 95%CI: 1,30; 2,81; p=0,0011).

Blisko 94% w grupie ALE i ponad 89% w grupie CHT zgłosiło AEs związane z leczeniem. Podobnie jak w przypadku AEs ogółem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (RR=1,05 (95%CI: 0,97; 1,14; p=0,2005). Jednak AEs związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki obserwowano istotnie częściej w grupie ALE (RR=1,77; 95%CI: 1,18; 2,65; p=0,0059).

Pomimo dłuższego czasu leczenia w grupie ALE vs CHT, dla większości ogólnych kategorii AEs nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (np. AEs ogółem, ciężkie AEs, AEs związane z leczeniem, AEs 3/4 stopnia ogółem/związane z leczeniem, AEs prowadzące do zakończenia leczenia).

Wśród najczęściej zgłaszanych AEs ( $\geq 15\%$  chorych) w grupie ALE vs CHT odnotowano m.in.:

- podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej (RR=51,56; 95%CI: 7,25; 366,78; p<0,0001),
- zaparcia (RR=1,69; 95%CI: 1,17; 2,44; p=0,0056),
- podwyższoną aktywność AspAT (RR=8,28; 95%CI: 3,70; 18,55; p<0,0001) oraz AIAT (RR=3,66; 95%CI: 1,98; 6,77; p<0,0001),
- podwyższone stężenie bilirubiny (RR=40,31; 95%CI: 5,64; 288,18; p=0,0002),
- podwyższoną aktywność ALP (RR=7,50; 95%CI: 2,73; 20,57; p<0,0001)
- COVID (RR=34,69; 95%CI: 4,83; 248,88; p=0,0004)
- bóle mięśniowe (RR=16,88; 95%CI: 4,15; 68,56; p< 0,0001).

Z kolei, wśród leczonych ALE istotnie rzadziej niż w grupie CHT występowały AEs w postaci:

- nudności (RR=0,11; 95%CI: 0,06; 0,20; p<0,0001),
- spadku apetytu (RR=0,19; 95%CI: 0,09; 0,41; p<0,0001),
- wymiotów (RR=0,28; 95%CI: 0,14; 0,57; p=0,0004),
- obniżenia liczby leukocytów (RR=0,08; 95%CI: 0,02; 0,34; p=0,0006) czy neutrofilów (RR=0,13; 95%CI: 0,04; 0,44; p=0,0009)
- oraz neutropenii (RR=0,10; 95%CI: 0,02; 0,41; p=0,0016).

Niedokrwistość występowała często zarówno w grupie ALE, jak i CHT, natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (RR=0,91; 95%CI: 0,59; 1,40; p=0,6616).

Wyniki dla podgrupy pacjentów ras innych niż azjatycka były spójne z wynikami obserwowanymi w populacji ogólnej badania a dla wszystkich ogólnych kategorii AEs nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ALE vs CHT.

Szczegółowe informacje dla populacji ogólnej badania ALINA znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.5.

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane w RCT ALINA

Zdarzenia niepożądane	ALE, N=128	CHT, N=120	ALE vs CHT
	n (%)	n (%)	RR (95% CI) <sup>a</sup>
AEs ogółem	126 (98,4)	112 (93,3)	1,05 (1,00; 1,11) p = 0,0471
AEs 3/4 stopnia	38 (29,7)	37 (30,8)	0,96 (0,66; 1,41) p = 0,8443
AEs 5 stopnia	0 (0)	0 (0)	-
AEs związane z leczeniem	120 (93,8)	107 (89,2)	1,05 (0,97; 1,14) p = 0,2005
AEs 3/4 stopnia związane z leczeniem	23 (18)	33 (27,5)	0,65 (0,41; 1,05) p = 0,0763
Ciężkie AEs	17 (13,3)	10 (8,3)	1,59 (0,76; 3,34) p = 0,2172
AEs prowadzące do redukcji dawki	33 (25,8)	12 (10)	<b>2,58 (1,40; 4,75)</b> <b>p = 0,0024</b>
AEs prowadzące do opóźnienia podania kolejnej dawki	35 (27,3)	22 (18,3)	1,49 (0,93; 2,39) p = 0,0966
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	7 (5,5)	15 (12,5)	0,44 (0,18; 1,04) p = 0,0601
AEs prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki	55 (43,0)	27 (22,5%)	<b>1,91 (1,30; 2,81)</b> <b>p = 0,0011</b>
AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia	7 (5,5)	14 (11,7)	0,47 (0,20; 1,12) p = 0,0887
AEs związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki	49 (38,3)	26 (21,7)	<b>1,77 (1,18; 2,65)</b> <b>p = 0,0059</b>

a) obliczenia własne wnioskodawcy

AEs, zdarzenia niepożądane; ALE, alektynib; CHT, chemioterapia oparta na platynie; CI, przedział ufności; RR, ryzyko względne

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla alektynibu (ALE) wg ChPL Alecensa**

Dane opisane niżej dotyczą ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa u 533 chorych na ALK-dodatniego resekcyjnego lub zaawansowanego NDRP. Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Alecensa w zalecanej dawce 600 mg dwa razy na dobę w rejestracyjnych badaniach klinicznych dotyczących leczenia adjuwantowego NDRP (BO40336, ALINA) lub leczenia zaawansowanego NDRP (BO28984, ALEX; NP28761; NP28673).

W badaniu BO40336 (ALINA; N=128) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 23,9 miesiąca. W badaniu BO28984 (ALEX; N=152) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 28,1 miesięcy. W badaniach klinicznych fazy II (NP28761, NP28673; N=253) mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Alecensa wyniosła 11,2 miesięcy.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (ang. ADR) ( $\geq 20\%$ ) były zaparcia, ból mięśni, obrzęk, niedokrwistość, wysypka, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności ALT i zwiększenie aktywności AST.

#### Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniżej podsumowano działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych [BO40336 (ALINA), BO28984, NP28761, NP28673]. Zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania zostały określone jako bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) lub częstość nieznana.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zakwalifikowane jako bardzo częste lub częste w przypadku leczenia produktem Alecensa bez względu na stopień nasilenia oraz ich częstość w przypadku 3. i 4. stopnia nasilenia.

**Tabela 14. Częste działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych Alecensa (alektynib) wg ChPL**

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości występowania	
		wszystkie stopnie	stopnie 3. i 4.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	bardzo często	często
	niedokrwistość hemolityczna	często	–
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia smaku	często	niezbyt często
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia	często	–
Zaburzenia serca	bradykardia	bardzo często	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	śródmiażdżowa choroba płuc/zapalenie płuc	często	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często	niezbyt często
	wymioty	bardzo często	niezbyt często
	zaparcia	bardzo często	niezbyt często
	nudności	bardzo często	niezbyt często
	zapalenie jamy ustnej	często	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności AspAT	bardzo często	często
	zwiększenie aktywności AlAT	bardzo często	często
	zwiększenie stężenia bilirubiny	bardzo często	często
	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	bardzo często	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	bardzo często	często
	nadwrażliwość na światło	często	niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości występowania	
		wszystkie stopnie	stopnie 3. i 4.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni	bardzo często	niezbyt często
	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	bardzo często	często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	często	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk	bardzo często	niezbyt często
Badania	zwiększenie masy ciała	bardzo często	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperurykemia	często	–

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### *Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc*

W badaniach klinicznych u 1,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa występowała śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc; 0,4% tych przypadków miało nasilenie stopnia 3., a zakończenie leczenia z powodu śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc dotyczyło 0,9% pacjentów.

Nie odnotowano przypadków śródmiąższowej choroby płuc zakończonej zgonem w żadnym z badań klinicznych. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów wskazujących na wystąpienie zapalenia płuc.

#### *Hepatotoksyczność*

W badaniach klinicznych u trzech pacjentów występowało udokumentowane polekowe uszkodzenie wątroby.

Obserwowano działania niepożądane w postaci zwiększenia aktywności AspAT i AIAT (odpowiednio u 22,7% i 20,1%) w badaniach klinicznych dot. leku Alecensa. Większość tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2. Zasadniczo zdarzenia występowały w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, zwykle miały charakter przemijający i ustępowały po czasowym przerwaniu leczenia produktem leczniczym Alecensa lub po obniżeniu dawki.

Zdarzenia niepożądane w postaci zwiększenia stężenia bilirubiny zaobserwowano u 25,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w badaniach klinicznych. Większość tych zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2. Zdarzenia zasadniczo występowały w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, zwykle były przemijające i większość z nich ustępowała po modyfikacji dawki.

U pacjentów należy monitorować czynność wątroby, wykonując między innymi oznaczenia AspAT i AIAT oraz bilirubiny całkowitej.

#### *Bradykardia*

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych obserwowano przypadki bradykardii (11,1%) stopnia 1. i 2. U żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia w stopniu nasilenia  $\geq 3$ . Żaden przypadek bradykardii nie spowodował zakończenia leczenia produktem Alecensa.

#### *Ból mięśni o dużym nasileniu i zwiększenie aktywności CK*

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w ramach badań klinicznych obserwowano przypadki bólu mięśni (34,9%) w postaci bólu mięśni (24,0%), bólu stawów (16,1%) i bólu mięśniowo-szkieletowego (0,9%). Większość zdarzeń miała nasilenie stopnia 1. i 2., a u pięciu pacjentów (0,9%) wystąpiło zdarzenie stopnia 3. Modyfikacja dawki produktu leczniczego Alecensa w związku z tymi zdarzeniami niepożądanymi była konieczna w przypadku dziewięciu pacjentów (1,7%); nie doszło do zakończenia leczenia produktem Alecensa z powodu wystąpienia zdarzeń bólu mięśni. W trakcie badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Alecensa, zwiększenie aktywności CK wystąpiło u 55,6% z grupy 491 pacjentów, dla których dostępne były dane laboratoryjne dotyczące CK. Częstość występowania zwiększenia aktywności CK stopnia 3. lub wyższego wynosiła 5,5%. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności CK stopnia 3. lub wyższego wynosiła 15 dni w badaniach. Zmiana dawki leku ze względu na zwiększenie aktywności CK miała miejsce u 5,3% pacjentów; nie doszło do zakończenia leczenia produktem Alecensa z powodu zwiększenia aktywności CK.

### *Niedokrwistość hemolityczna*

Niedokrwistość hemolityczną obserwowano u 3,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Alecensa w warunkach badania klinicznego. Przypadki te miały nasilenie stopnia 1. lub 2. (inne niż ciężkie) i nie doprowadziły do zakończenia leczenia.

### *Zaburzenia układu pokarmowego*

Do najczęściej występujących działań związanych z układem pokarmowym należały: zaparcia (38,6%), nudności (17,4%), biegunka (17,4%) i wymioty (12,0%). Większość tych zdarzeń miała przebieg łagodny lub umiarkowany. Zdarzenia te nie doprowadziły do zakończenia leczenia lekiem Alecensa. Mediana czasu do wystąpienia zaparć, nudności, biegunki i (lub) wymiotów w badaniach klinicznych wynosiła 21 dni. Częstość występowania zdarzeń zmniejszyła się po pierwszym miesiącu leczenia.

### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Alecensa przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA. W przypadku URPL, EMA nie odnaleziono informacji o działaniach niepożądanych innych, niż przedstawione w ChPL.

Z kolei, w komunikacie podsumowującym potencjalne nowe sygnały bezpieczeństwa zgłoszone do bazy FDA FAERS<sup>1</sup> w okresie od października do grudnia 2023 r., podano informacje o przypadkach ostrego zapalenia trzustki odnotowanych u pacjentów leczonych alektynibem (Alecensa) oraz innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej TKI (kryzotynib). FDA prowadziła ocenę pod kątem konieczności podjęcia odpowiednich działań regulacyjnych w związku ze zgłoszonymi zdarzeniami.

### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO**

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii ALE. Na dzień 4.12.2024 r. zgłoszono 7 979 działań niepożądanych. Większość zgłoszeń pochodziła z regionu amerykańskiego (54%) oraz europejskiego (27%) a nieco mniej z regionu azjatyckiego – 18%. Zgłoszenia te dotyczyły najczęściej populacji w wieku 18-45 lat (25%), natomiast dla blisko 41% zgłoszeń wiek był nieznany. Zdecydowanie częściej odnotowywano ww. działania u kobiet (55%).

Poniżej przedstawiono najczęściej (>10%) raportowane działania niepożądane wg WHO. Największy odsetek działań niepożądanych dotyczył kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (21%). Działania występujące poniżej 10% należały głównie do kategorii badania diagnostyczne (9%), zaburzenia żołądka i jelit (9%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (8%) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (7%).

**Tabela 15. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu alektynibu wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<b>2 921 (21%)</b>
omdlenia	562
zgon	539
brak zdarzeń niepożądanych	372
progresja choroby	238
astenia (przewlekłe zmęczenie)	219
nieskuteczność leku	212

Źródło: baza VigiAccess (<https://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 4.12.2024

<sup>1</sup>October-December 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp 4.12.2024]

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

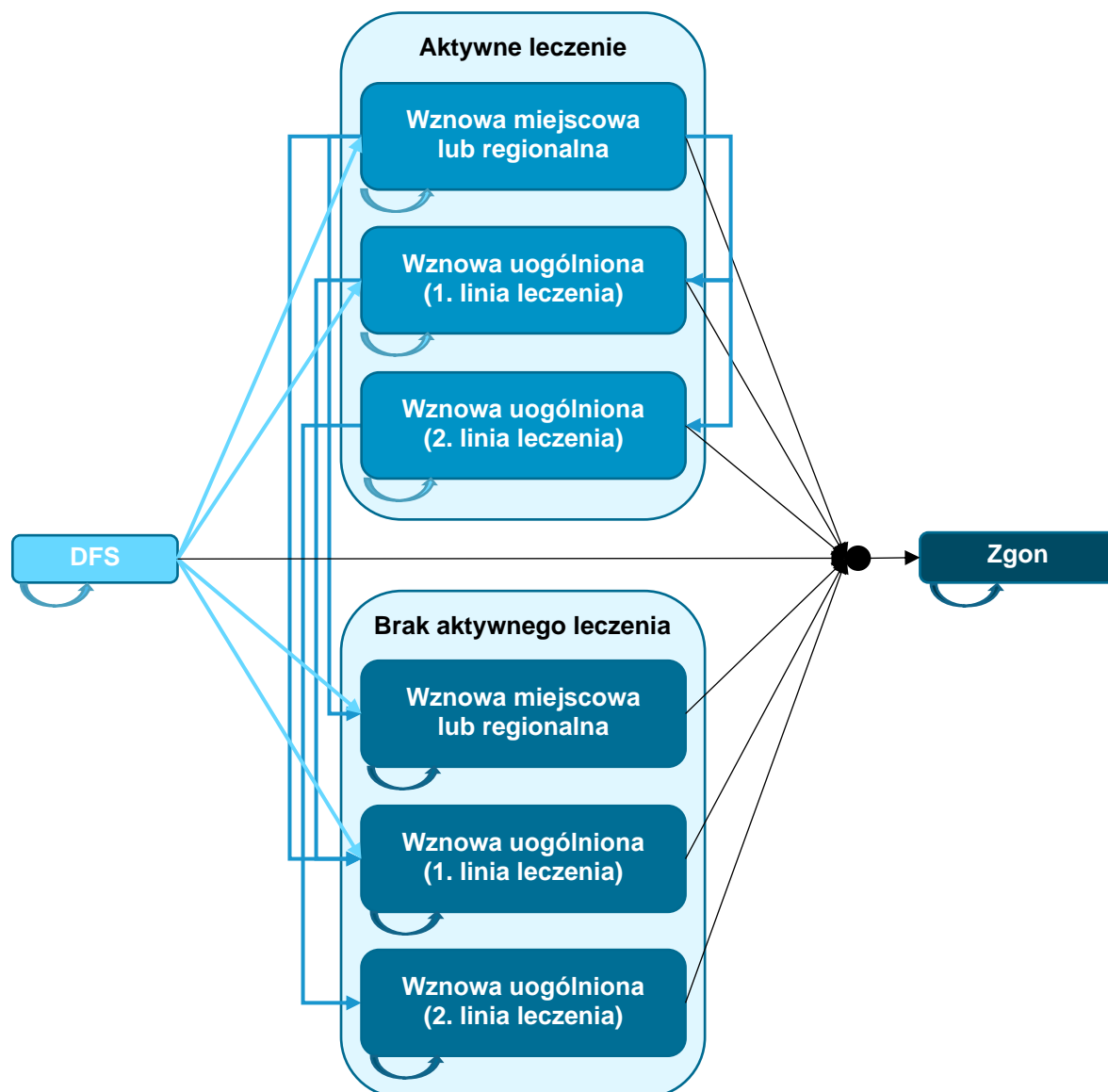
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena efektywności kosztów leku Alecensa (alektynib, ALE) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (uzupełniającym) po całkowitej resekcji u dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których wykryto rearanżację genu ALK.

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów porównującą stosowanie alektynibu oraz chemioterapii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna z winorelbina, gemcytabiną lub pemetreksedem; CTH), jako leczenia adjuwantowego, tj. podawanego po całkowitej resekcji. Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywotni horyzont czasowy (40-letni). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia 8 stanów zdrowia – stan przed progresją choroby (ang. Disease-Free Survival, DFS), trzy stany odpowiadające odpowiednio wznowie miejscowej (leczenia radioterapią i chemioterapią z wykorzystaniem cisplatyny i pemetreksedem) lub regionalnej, wznowie uogólnionej (1. linia leczenia w ramach programu lekowego) oraz wznowie uogólnionej (2. linia leczenia w ramach programu lekowego), trzy stany po kolejnych progresjach choroby, jednak bez wcześniejszego aktywnego leczenia chemioterapią, oraz stan zgon (patrz schemat modelu wnioskodawcy na kolejnej stronie).



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie badania RCT ALINA. Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki końca życia. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania ALINA.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – analiza użyteczności kosztów

Kategoria	ALE adjuwantowa	CHT adjuwantowa
Koszt leczenia [zł]	[redacted] bez RSS: 640 649	197 996
Efekt [QALY]	10,44	7,71
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted] bez RSS: 442 653
Efekt inkrementalny [QALY]	-	2,73
ICUR [zł/QALY]	-	[redacted] bez RSS: 162 372

Stosowanie ALE w miejsce CHT jako leczenia adjuwantowego, tj. podawanego po całkowitej resekcji, jest droższe i generuje więcej QALY. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] i 162 tys. zł bez RSS. Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowe ceny zbytu netto leku Alecensa, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. alternatywny zestaw użyteczności na podstawie Ara 2000, alternatywne krzywe DFS, stopy dyskontowe czy ceny leków. [redacted]

[redacted] Bez uwzględniania RSS do zmiany wnioskowania doszło wyłącznie w scenariuszu zakładającym alternatywną stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych (6%). W analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej wynosi [redacted] ok. 80% bez RSS.



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. 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	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (40-letni)
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, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, założenia, wybór komparatorów i struktura modelu prawidłowe. Model czytelny i uporządkowany. Działanie makr prawidłowe.

Wśród ograniczeń wnioskodawca wymienia niepewność dotyczącą odsetka pacjentów otrzymujących leczenie systemowe po wznowie (przyjęto 90%), udziałów terapii stosowanych po wznowie (leki dostępne w programie B.6, tj. Alecensa [alektynib], Alunbrig [brigatinib], Xalcori [kryzotynib] i Lorviqua [lorlatynib]). Dodatkowo wnioskodawca zwraca uwagę na niepewność związaną z ponownym zastosowaniem terapii z wykorzystaniem alektynibu (przyjęto, że będzie stosowana u pacjentów z odpowiedzią na wcześniejsze leczenie adjuwantowe). Założenie testowano w ramach analizy wrażliwości.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

### 5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych dot. stosowania alektynibu jako terapii adjuwantowej w ocenianym wskazaniu. W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca porównał ze sobą odsetki pacjentów w stanie DFS oraz odsetki OS dla chemioterapii z danymi zawartymi w odnalezionym badaniu ANITA (porównanie leczenia adjuwantowego cisplatyną w skojarzeniu z winorelbiną po pełnej resekcji). W opinii wnioskodawcy modelowanie jest „względnie zgodne” z wynikami badania ANITA. Analitycy Agencji stoją na stanowisku, że ocena zgodności jest w tym przypadku subiektywna, jednak ostatecznie przychylają się do stanowiska wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając ewentualne RSS dla leków stosowanych w ramach programu B.6. Uwzględniono obowiązujące RSS dla leków Alunbrig (brigatinibum), Xalcori (crizotinibum) i Lorviqua (lorlatinibum) – oszacowany ICUR [redacted]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przyjmując, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od 1 lipca 2025 roku. Horyzont analizy obejmuje zatem lata kalendarzowe 2025-2027, w tym przedział czasowy od 1 lipca 2025 r. do 30 czerwca 2027 r.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Liczebność populacji docelowej dla leku Alecensa, uwzględniając wnioskowane wskazanie, tj. chorych z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca po całkowitej resekcji, u których występuje duże ryzyko wznowy oparto częściowo o wyniki badania przeprowadzonego przez firmę Open Pharma House (OPH). Badanie przeprowadzono z użyciem ankiety internetowej, w której wzięło udział 30 specjalistów leczących łącznie 205 pacjentów z NDRP, prowadzących chemioterapię uzupełniającą po zabiegu chirurgicznym u pacjentów z niezaawansowanym NDRP oraz inicjujących taką terapię u przynajmniej 12 pacjentów rocznie. Drugim źródłem danych analizy OPH były dzienniczki retrospektywne wypełniane przez wyżej wymienionych lekarzy, dla pacjentów z niezaawansowanym NDRP w stadium II-IIIa, leczonych chirurgicznie z założeniem radykalnym, u których stosowano chemioterapię uzupełniającą.

##### Udziały

W wariantcie podstawowym analizy, zgodnie z prognozami Wnioskodawcy przyjęto, że w pierwszym roku od rozpoczęcia finansowania udział alektynibu w rozważanym wskazaniu wyniesie [ ] natomiast w drugim roku wzrośnie do [ ].

##### Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty interwencji (alektynib, chemioterapia) oraz koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, monitorowania po zakończeniu leczenia (w stanie wolnym od choroby), leczenia wznowy niedrobnokomórkowego raka płuca, leczenia wznowy miejscowej, leczenia systemowego wznowy uogólnionej (pierwsza i druga linia leczenia choroby zaawansowanej) oraz opieki terminalnej.

### 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 18. Liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[ ]	[ ]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[ ]	[ ]

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
<b>Koszty leku Alecensa</b>				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Minimalny			2 139 056	9 215 180
Prawdopodobny			<b>3 565 093</b>	<b>13 714 780</b>
Maksymalny			7 130 186	21 508 687

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa spowoduje i wzrost wydatków NFZ o 3,56 mln zł w I roku i o 13,71 mln w II roku refundacji w wariantcie bez RSS. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Alecensa wynosi

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

Tabela 20. 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	Oszacowana liczba pacjentów jest zbliżona do liczby pacjentów wskazanych przez KK, który wskazał ok. 40 pacjentów na rok.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

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

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

Ograniczenia analizy

- Niepewność w zakresie odsetka pacjentów z potwierdzoną rearanżacją w genie ALK.

W oszacowaniu przeprowadzonym przez OPH określono, że mutacja ALK+ występuje

w analizie podstawowej wnioskodawca wykorzystał dane z publikacji *Grenda 2018*, w której odsetek pacjentów z potwierdzoną rearanżacją w genie *ALK* określono na 4,5%. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, wykorzystujący dane z publikacji *Blackhall 2014*, gdzie odsetek pacjentów z *AKL+* określono na 2,2%.

W zależności od przyjętego odsetka pacjentów z *ALK+* wyniki analizy wpływu na budżet znacząco różnią się od siebie, co zostało opisane w rozdziale dotyczącym analizy wrażliwości.

- Zgodność oszacowania populacji i kryteriów kwalifikacji ze względu na klasyfikację TNM

Jednym z kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia uzupełniającego alektynibem jest określenie stopnia zaawansowania choroby według wersji 7 klasyfikacji TNM, co zgodne jest z kryteriami przyjętymi w badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej interwencji ALINA. Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o badanie OPH, które zostało wykonane na podstawie wersji 8 klasyfikacji TNM, w której zaszły zmiany względem wcześniejszej wersji, przez co konieczne było porównanie obu wersji klasyfikacji TNM. Na podstawie porównania określono, że wg klasyfikacji TNM v.8 kryteria włączenia do leczenia alektynibem poza stadium II i IIIA spełniają również w podgrupę IB pacjenci w stopniu T2aN0 oraz w podgrupie IIIB w stopniu T2-T3 N2. W celu ujęcia wszystkich pacjentów, którzy będą spełniali kryteria włączenia do leczenia uzupełniającego wnioskowaną interwencją na podstawie danych z badania ALINA oszacowano dodatkową liczbę pacjentów stadium I i III, którzy będą kwalifikowali się na terapię, dzięki czemu fakt przeprowadzenia oszacowania populacji wg innej wersji klasyfikacji TNM nie powoduje niezgodności w populacji pacjentów, ponieważ obejmuje wszystkich pacjentów spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Przeprowadzono 22 scenariusze.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając ewentualne RSS dla leków stosowanych w ramach programu B.6. Uwzględniono obowiązujące RSS dla leków Alunbrig (brigatinibum), Xalcori (crizotinibum) i Lorviqua (lorlatinibum) – oszacowany inkrementalny wpływ na budżet wyniósł

## **7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie zgłoszono żadnych uwag do treści propozycji programu lekowego. Konsultant Krajowy w dz. onkologii potwierdził, że zapisy programu są prawidłowe.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Alecensa (alektynib) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 04.12.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Alecensa” oraz „alektynib”. Odnaleziono trzy opublikowane rekomendacje refundacyjne (NICE 2024, HAS 2024, CDA-AMC 2024).

Wszystkie trzy rekomendacje były pozytywne, w tym kanadyjska pod warunkiem m.in. obniżenia ceny leku. Uzasadnieniem dla wydania pozytywnych decyzji były wyniki badania klinicznego, w którym potwierdzono wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii w omawianym wskazaniu. Francuski HAS zwraca dodatkowo uwagę na szereg ograniczeń dowodów klinicznych, m.in. na brak dojrzałych danych dla oceny całkowitego przeżycia oraz duży udział populacji azjatyckiej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Alecensa (alektynib)**

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2024 (UK)</b>	Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium 1B (guz $\geq$ 4 cm) do 3A po kompletnej resekcji guza.	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p>Alektynib jest rekomendowany jako opcja leczenia adjuwantowego dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium 1B (guz <math>\geq</math> 4 cm) do 3A po kompletnej resekcji guza.</p> <p>Rekomendacja pozytywna pod warunkiem dostarczenia przez firme leku zgodnie z umową handlową.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Leczenie NDRP ALK+ w stadium od 1B do 3A po operacji (leczenie uzupełniające) opiera się na aktywnym monitorowaniu lub chemioterapii.</p> <p>Wyniki badań klinicznych sugerują, że przyjmowanie alektynibu po operacji, zmniejsza prawdopodobieństwo nawrotu w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii po operacji. Badanie nie było przeprowadzone na tyle długo, aby stwierdzić, czy osoby przyjmujące alektynib żyją dłużej niż te poddawane chemioterapii.</p> <p>Pomimo niepewności co do danych klinicznych, oszacowania efektywności kosztowej mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za akceptowalny.</p>
<b>HAS 2024 (Francja)</b>	Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium 1B (guz $\geq$ 4 cm) do 3A po kompletnej resekcji guza.	<p><b>Pozytywna rekomendacja</b></p> <p>Komisja uważa, że ALECENSA (alektynib) zapewnia poprawę rzeczywistych korzyści zapewnia niewielką poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR IV) w strategii postępowania w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji guza u dorosłych pacjentów cierpiących na „alk-dodatni” niedrobnokomórkowy rak płuc o wysokim ryzyku nawrotu.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Komisja zwraca uwagę na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykazanie wyższości produktu ALECENSA (alektynib) w porównaniu z chemioterapią jako leczeniem uzupełniającym, w randomizowanym, otwartym badaniu, dotyczącym ryzyka nawrotu choroby lub zgonu, co stanowi klinicznie istotny punkt końcowy;</li> <li>• istotną wielkość efektu przy redukcji ryzyka 76% (HR = 0,24; 95% CI [0,13; 0,45]), <math>p &lt; 0,0001</math>) u pacjentów w stopniach II-IIIa oraz w populacji w stopniu IB-IIIa (HR = 0,24 ; 95% CI [0,13; 0,43], <math>p &lt; 0,0001</math>);</li> </ul>



Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• akceptowalny profil bezpieczeństwa;</li> <li>• niezaspokojone potrzeby medyczne u chorych na NSCLC ALK+ z wysokim ryzykiem nawrotu, po całkowitej resekcji;</li> </ul> <p>Jednocześnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uwzględnione badanie było badaniem otwartym;</li> <li>• pierwotna ocena przeżycia wolnego od choroby przeprowadzona została przez badacza (ale 94% wyników zostało zweryfikowanych przez niezależną komisję);</li> <li>• mniejszy efekt zgłaszany w przypadku oceny przeżycia wolnego od choroby przez niezależną komisję niż przez badacza, podczas gdy głównym punktem końcowym była ocena badacza;</li> <li>• brak dojrzałych danych min. dla całkowitego przeżycia;</li> <li>• duży udział populacji azjatyckiej (55,6%)</li> <li>• nieznaną heterogeniczność efektu w zależności od stopnia zaawansowania, do badania włączono jedynie 26 pacjentów w stopniu Ib;</li> </ul>
<b>CDA-AMC 2024 (Kanada)</b>	<p>Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium 1B (guz <math>\geq</math> 4 cm) do 3A po kompletnej resekcji guza.</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja z warunkami</b></p> <p>Alektynib jest rekomendowany w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium 1B (guz <math>\geq</math> 4 cm) do 3A po kompletnej resekcji guza i ogólnym dobrym stanie zdrowia. Pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- że będzie przepisywany przez klinicystów z wiedzą specjalistyczną w zakresie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>- cena leku zostanie zredukowana;</li> <li>- leczenie zostanie przerwane, jeśli nowotwór rozwija się lub rozprzestrzenia, leczenie jest toksyczne lub pacjent zakończył 2 lata terapii.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dane naukowe z badania klinicznego wykazały, że leczenie uzupełniające alektynibem okazał się lepszy niż chemioterapia uzupełniająca w przedłużaniu życia bez nawrotu choroby i opóźnienia przerzutów do mózgu u dorosłych pacjentów, u których doszło do całkowitej resekcji IB w stopniu zaawansowania (guz <math>\geq</math> 4 cm) do stopnia IIIA ALK-dodatniego NSCLC.</p> <p>Obniżenie ceny zmniejszyłoby niepewność związaną z oceną ekonomiczną leczenia. Szacuje się, że lek będzie kosztował około 36 milionów dolarów w ciągu najbliższych 3 lat.</p>
<b>G-Ba (Niemcy)</b>	-	Ocena w toku.

ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service médical rendu); CDA-AMC, Canada's Drug Agency; G-Ba, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; NICE, National Institute for Health and Care Excellence;



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.10.2024 r., znak PLR.4500.2968.2024.20.MKO (data wpływu do AOTMiT 14.10.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12.05.2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib), 224 kaps. twarde à 150 mg, GTIN 05902768001143 w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest chemioterapia adjuwantowa oparta na pochodnych platyny (CHT; cisplatyna/karboplatyna z winorelbina, gemcytabiną lub pemetreksedem).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla alektynibu (ALE) do analizy klinicznej włączono jedno otwarte, wieloośrodkowe RCT o akronimie ALINA (NCT03456076; Wu 2024, ab. konf.: Wu 2024a, Solomon 2023, Nishio 2024 i Barlesi 2023 oraz EPAR 2024) porównujące ALE z wybranym komparatorem – z dwulekowymi schematami chemioterapii opartymi na platynie (CHT) w zakresie leczenia adjuwantowego chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca po całkowitej resekcji [NDRP, stopień zaawansowania IB (guz  $\geq$  4 cm) do IIIA w klasyfikacji TNM v.7]. Nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego w bazie MEDLINE, odnaleziono jedno retrospektywne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej Chang 2024, jednak dotyczyło ono w całości populacji chińskiej, niewielkiej próby badawczej (jednoośrodkowe, N=68), jak również niestabilnych wyników w zakresie mierzonych punktów końcowych.

*Skuteczność kliniczna – RCT ALINA (N=257, populacja ITT; median okresu obserwacji: 27,8 mies. dla ALE oraz 28,4 mies. dla CHT)*

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego RCT ALINA, tj. przeżycia wolnego od choroby (DFS) w ocenie badacza, mediana w grupie leczonej ALE nie została osiągnięta a w grupie kontrolnej wyniosła ok. 41 mies. W grupie leczonej ALE odnotowano o 76% niższe ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w analizowanym czasie niż w grupie kontrolnej CHT (HR=0,24; 95%CI: 0,13; 0,43;  $p < 0,0001$ ). Zarówno 2-letni, jak i 3-letni wskaźnik DFS był wyższy w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 93,6% vs 63,7% oraz 88,7% vs 54%). Zgodnie z szacunkami Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej ww. wyniki są istotne klinicznie. Ponadto, ww. wyniki mają potwierdzenie w analizie w podgrupach (m.in. ze względu na stadium choroby, pochodzenie pacjenta etc.) oraz przedstawionych przez wnioskodawcę analizach wrażliwości (na korzyść dla alektynibu), poza podgrupą w stadium IB NDRP, gdzie ze względu na małą liczebność pacjentów zarówno w grupie interwencji, jak i badanej – wynik nie był istotny (HR < 0,01).

Zgodnie z aktualnym EPAR 2024 dla Alecensy, wyniki w zakresie DFS w ocenie badacza były zgodne z oceną niezależnej zaślepionej komisji (analiza dodatkowa stratyfikowana), gdzie HR dla porównania ALE vs CHT wyniósł 0,30 (95%CI: 0,17; 0,54).

Dla drugorzędowego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS), wyniki dla populacji ITT były niedojrzałe oraz charakteryzowały się niskim stosunkiem zdarzeń (zgonów) do liczby pacjentów (łącznie 6 zgonów, 2 w grupie ALE i 4 w grupie CHT). Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach a nieistotny statystycznie HR wyniósł 0,46 (95%CI: 0,08; 2,52;  $p = 0,3603$ ).

Analiza eksploracyjna w zakresie przeżycia bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS) wykazała klinicznie istotne wydłużenie przeżycia w przypadku pacjentów w grupie ALE (HR=0,22; 95%CI: 0,08; 0,58). Podobnie jak w przypadku OS i DFS mediana nie została osiągnięta, natomiast 2-letnie i 3-letnie wskaźniki CNS DFS były wyższe w populacji leczonej ALE.

W wyniku analizy eksploracyjnej w badaniu ALINA przeprowadzono również ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza Short Form-36 wersja 2 (SF-36v2). Wykazano istotną klinicznie poprawę jakości życia w zakresie

zdrowia psychicznego w porównaniu z wartościami wyjściowymi w przypadku leczenia uzupełniającego ALE po 12 tyg. terapii (MID: +3,65; 95%CI: 1,96; 5,35). Poprawa ta utrzymywała się przez blisko 2 lata leczenia (do 96 tyg.). Wyniki w zakresie wymiaru fizycznego – PCS, nie były istotne klinicznie, natomiast zaobserwowano niewielką poprawę na korzyść ALE w stosunku do wartości wyjściowych po 12 tyg. terapii.

W perspektywie długofalowej, podczas aktywnego leczenia ALE odnotowano ogólną poprawę wyników do 96 tyg. w zakresie wymiaru fizycznego (PCS) oraz mentalnego (MCS) pacjentów. W przypadku osób przyjmujących CHT nie zaobserwowano poprawy jakości życia w trakcie leczenia, natomiast wyniki w zakresie ww. parametrów poprawiały się po zakończeniu terapii (obserwowane podczas wizyt kontrolnych co 12 tyg.).

*Profil bezpieczeństwa – RCT ALINA (N=248, populacja po co najmniej 1 dawce leku, mediana czasu leczenia: 23,9 mies. dla ALE i 2,1 mies. dla CHT)*

W analizowanym badaniu ALINA, alektynib (ALE) charakteryzował się dobrą tolerancją i profilem bezpieczeństwa.

Blisko 94% w grupie ALE i ponad 89% pacjentów w grupie CHT zgłosiło zdarzenia niepożądane (AEs) związane z leczeniem. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (RR=1,05 (95%CI: 0,97; 1,14; p=0,2005). Jednak AEs związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki obserwowano istotnie częściej w grupie ALE (RR=1,77; 95%CI: 1,18; 2,65; p=0,0059).

Pomimo dłuższego czasu leczenia w grupie ALE vs CHT, dla większości ogólnych kategorii AEs nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (np. AEs ogółem, ciężkie AEs, AEs związane z leczeniem, AEs 3/4 stopnia ogółem/związane z leczeniem, AEs prowadzące do zakończenia leczenia). AEs ogółem stanowiły głównie zdarzenia 1 lub 2 stopnia.

Wśród najczęściej zgłaszanych AEs ( $\geq 15\%$  chorych) w grupie ALE vs CHT odnotowano m.in.: podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej, zaparcia, podwyższoną aktywność AspAT i AlAT, podwyższone stężenie bilirubiny, podwyższoną aktywność ALP, COVID i bóle mięśniowe. Z kolei, wśród leczonych ALE istotnie rzadziej niż w grupie CHT występowały AEs w postaci: nudności, spadku apetytu, wymiotów, obniżenia liczby leukocytów i neutrofilów oraz neutropenii. Niedokrwistość występowała często zarówno w grupie ALE, jak i CHT, natomiast nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Wyniki dla podgrupy pacjentów ras innych niż azjatycka były spójne z wynikami obserwowanymi w populacji ogólnej badania a dla wszystkich ogólnych kategorii AEs nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ALE vs CHT.

### **Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu**

Odnaleziono polskie wytyczne PTOK 2022, amerykańskie NCCN 2024 v.11 oraz ASCO 2017-2024, jak również europejskie ESMO 2017-2021. Za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania, wytyczne wskazują chemioterapię uzupełniającą a do najczęściej wskazywanych schematów należą te oparte na pochodnych platyny (głównie cisplatynie).

Należy mieć na uwadze, że w dn. 6.06.2024 EMA wydała decyzję, co do rozszerzenia wskazań do leczenia alektynibem o wnioskowane wskazanie. W związku z powyższym większość uwzględnionych wytycznych praktyki klinicznej nie uwzględnia ocenianej terapii jako leczenia rekomendowanego. Jedynie najnowsze wytyczne NCCN 2024 v.11 (10.2024) wśród zalecanych terapii systemowych po całkowitej resekcji NDRP w stadium II-IIIa, stadium IIIB (T3, N2) z obecnością rearanżacji genu ALK wskazują alektynib.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów porównującą stosowanie alektynibu oraz chemioterapii opartej na pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna z winorelbina, gemcytabiną lub pemetrekseidem; CHT), jako leczenia adjuwantowego, tj. podawanego po całkowitej resekcji. Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), dożywni horyzont czasowy (40-letni). Model Markowa wnioskodawcy uwzględnia 8 stanów zdrowia – stan przed progresją choroby, sześć stanów odpowiadających leczeniu pacjenta po progresji oraz stan zgon.

Skuteczność kliniczna na podstawie badania RCT ALINA. Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki końca życia. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania ALINA.

Stosowanie ALE w miejsce CHT jako leczenia adjuwantowego, tj. podawanego po całkowitej resekcji, jest droższe i generuje więcej QALY. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] i 162 tys. zł bez RSS. Aktualna wysokość prognozy użyteczności kosztowej to 217 641 zł/QALY.

Progowe ceny zbytu netto leku Alecensa, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT dowodzące wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając ewentualne RSS dla leków stosowanych w ramach programu B.6. Uwzględniono obowiązujące RSS dla leków Alunbrig (brigatinibum), Xalcori (crizotinibum) i Lorviqua (lorlatinibum) – oszacowany ICUR uległ

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

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), u których występuje duże ryzyko wznowy.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy przyjmując, że wnioskowany program lekowy będzie objęty refundacją począwszy od 1 lipca 2025 roku.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa spowoduje i wzrost wydatków NFZ o 3,56 mln zł w I roku i o 13,71 mln w II roku refundacji w wariancie bez RSS. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Alecensa wynosi

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając ewentualne RSS dla leków stosowanych w ramach programu B.6. Uwzględniono obowiązujące RSS dla leków Alunbrig (brigatinibum), Xalcori (crizotinibum) i Lorviqua (lorlatinibum) – oszacowany inkrementalny wpływ na budżet wyniósł

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono trzy opublikowane rekomendacje refundacyjne (NICE 2024, HAS 2024, CDA-AMC 2024). Wszystkie trzy rekomendacje były pozytywne, w tym kanadyjska pod warunkiem m.in. obniżenia ceny leku. Uzasadnieniem dla wydania pozytywnych decyzji były wyniki badania klinicznego, w którym potwierdzono wyższą skuteczność alektynibu w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii w omawianym wskazaniu. Francuski HAS zwrócił dodatkowo uwagę na szereg ograniczeń dowodów klinicznych, m.in. na brak dojrzałych danych dla oceny całkowitego przeżycia oraz duży udział populacji azjatyckiej.

### **Uwagi do programu lekowego**

Nie zgłoszono żadnych uwag do treści propozycji programu lekowego. Konsultant Krajowy w dz. onkologii potwierdził, że zapisy programu są prawidłowe.

## **11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wymaganiami minimalnymi.

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

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH, Lee JS, Zhong W, Horinouchi H, Mao W, Hochmair M, de Marinis F, Migliorino MR, Bondarenko I, Lu S, Wang Q, Ochi Lohmann T, Xu T, Cardona A, Ruf T, Noe J, Solomon BJ. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(14):1265-1276.
- Wu Y., Solomon B., Ahn JS., Barlesi F., Nishio M., Lee DH, Lee JS, Zhong W., Horinouchi H., Mao W., Hochmair M., de Marinis F., Migliorino MR, Bondarenko I., Xu T., Bara I., Yu W., Ngiam C., Petric P., Dziadziuszko R. Disease characteristics and treatment outcomes in patients with resected early-stage ALK+ non-small cell lung cancer from ALINA, a phase III randomized trial of adjuvant alectinib vs. Chemotherapy.
- Solomon BJ, Ahn JS, Barlesi F, Dziadziuszko R, Nishio M, Shaw AT, Bordogna W, Meyenberg C, Wu Y-L. ALINA: a phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB-III A anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of clinical oncology*, 2019, 37 | added to CENTRAL: 31 October 2019 | 2019 Issue 10. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.TPS8569](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS8569)
- Barlesi F., Solomon B., Ahn JS., Dziadziuszko R., Nishio M., Hochmair M., de Marinis F., Migliorino MR, Bondarenko I., Kurochkin A., Harputuoglu H., Planchard D., Dagogo-Jack I., Ruf T., Xu T., Yu W., Archer V., Smoljanovic V., Ngiam C., Bara I., Wu YL. Alectinib vs Chemotherapy in Non-Asian Patients with Resected ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer from the ALINA trial.
- Nishio M, Wu YL, Barlesi F, Ahn JS, Lee DH, Lee JS, Zhong W. Health-related quality of life (HRQoL) results for adjuvant alectinib vs chemotherapy in patients with resected ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Data from ALINA. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 16; abstr 8006). DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.8006.
- Chang 2024 (RWE Chiny)  
Chang ZH, Zhu TF, Ou W, Jiang H, Wang SY. A real-world retrospective study to assess efficacy and safety of alectinib as adjuvant therapy in IB-IIIB NSCLC patients harboring ALK rearrangement. *Front Oncol*. 2024 Oct 21;14:1422035. doi: 10.3389/fonc.2024.1422035. PMID: 39497711; PMCID: PMC11532029.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2017-2024  
ASCO 2024. Management of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. Rapid Recommendation Update. Posted online June 4, 2024. <https://society.asco.org/practice-patients/guidelines/thoracic-cancer/#/168762> [dostęp 6.12.2024]
- ASCO 2023. Singh N, Daly ME, Ismaila N; Management of Stage III NSCLC Guideline Expert Panel. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2023 Sep 20;41(27):4430-4432.
- ASCO 2022. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N; Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA NSCLC Guideline Expert Panel. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-III A Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 1;40(10):1127-1129.
- ASCO 2022a. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, David E, Detterbeck F, Früh M, Gubens MA, Moore AC, Padda SK, Patel JD, Phillips T, Qin A, Robinson C, Simone CB 2nd. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 20;40(12):1356-1384.
- ASCO 2017. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, Lin SH, Pass HI, Seth R, Shepherd FA, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Weyant M. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2960-2974.
- CDA-AMC 2024  
Canada's Drug Agency, Reimbursement Recommendation. November 2024. [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0350\\_FINAL\\_Recommendation.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0350_FINAL_Recommendation.pdf) [dostęp 04.12.2024]
- ESMO 2017  
Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escrui C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv1-iv21.
- ESMO 2020  
ESMO. eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations. Published: 04 May 2020. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations> [dostęp 6.12.2024]



<b>ESMO 2021</b>	Remon J, Soria JC, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. <i>Ann Oncol.</i> 2021 Dec;32(12):1637-1642. <a href="https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2">https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2</a> [dostęp 6.12.2024]
<b>HAS 2024</b>	HAS 2019 ALECENSA 150 mg, gélule Extension d'indication Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024 <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21013_ALECENSA_PIC_EI_AvisDef_CT21013.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21013_ALECENSA_PIC_EI_AvisDef_CT21013.pdf</a> [dostęp 04.12.2024]
<b>NCCN 2024 v. 11</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 11.2024 - October 15, 2024.
<b>NICE 2024</b>	NICE. Alectinib for adjuvant treatment of ALK-positive non-small-cell lung cancer Technology appraisal guidance Published: 13 November 2024 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta1014">https://www.nice.org.uk/guidance/ta1014</a> [dostęp 04.12.2024]
<b>PTOK 2022</b>	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Głogowski M, Grodzki T, Kowalski D, Krenke R, Langfort R, Olszewski W, Orłowski T, Śliwiński P, Tysarowski A, Rzyman W, Woźniowski M. Thoracic neoplasms. <i>Oncology in Clinical Practice.</i> 2022 Feb 28 18(1):1–39.

#### Pozostałe publikacje

<b>RCT ALICE publikacja główna Douillard 2006</b>	Douillard, Jean-Yves et al., Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial, <i>The Lancet Oncology</i> , Volume 7, Issue 9, 719-727, 2006
<b>EPAR 2024</b>	European Medicines Agency. Assessment report. Alecensa. International non-proprietary name: Alectinib. Procedure No. EMEA/H/C/004164/II/0047. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-004164-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/alecensa-h-c-004164-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> [dostęp 4.12.2024]
<b>Interna Szczeklika 2023</b>	Jassem J., Wysocki WM., Mejza F., 2023. Rak płuca. Interna Szczeklika – Mały Podręcznik. <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1.">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1.</a> [dostęp 05.12.2024]
<b>MPZ w zakresie onkologii</b>	Mapy potrzeb zdrowotnych (MPZ) na lata 2022-2026 w Polsce. Prognoza epidemiologiczna. <a href="https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/prognoza-epidemiologiczna/">https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/prognoza-epidemiologiczna/</a> [dostęp 05.12.2024]