



Rekomendacja nr 2/2025

z dnia 13 stycznia 2025 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej.

Prezes wskazuje dodatkowy warunek objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych polegający na zaproponowaniu warunków finansowych co najmniej na poziomie w obowiązującej dla Alecensa (alektynib) decyzji refundacyjnej.

Uzasadnienie rekomendacji

Alecensa (alektynib; ALE) jest aktualnie dostępna w ramach programu lekowego B.6. w populacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z rearanżacją w genie ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem).

Oceniane wskazanie dotyczy zastosowania ALE w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, u których występuje duże ryzyko wznowy, spełniających kryteria włączenia do programu B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” (m.in. zaawansowanie pooperacyjne od stadium IB (guz \geq 4 cm) do stadium IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1), stan sprawności ECOG 0-1). Zatem wnioskowane wskazanie będzie stanowiło rozszerzenie populacji pacjentów objętych aktualnie refundacją ALE.

Obecnie finansowana ze środków publicznych w omawianym wskazaniu jest chemioterapia (CHT), która stanowi alternatywę terapeutyczną dla ALE. Według wytycznych postępowania klinicznego we wnioskowanej grupie pacjentów standardem postępowania jest CHT (najczęściej wskazywane są schematy oparte na pochodnych platyny (głównie cisplatynie)). Warto dodać, że w najnowszych amerykańskich wytycznych zaleca się ALE po całkowitej resekcji NDRP w stadium II-III A, stadium III B (T3, N2) z obecnością rearanżacji genu ALK.

Analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT ALINA, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo ALE z CHT u dorosłych pacjentów w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji ALK-dodatniego NDRP w stopniu zaawansowania od IB (≥ 4 cm) do IIIA w klasyfikacji TNM v.7. Na niepewność wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy wpływa otwarty charakter badania ALINA, a także fakt, iż większość włączonej do niego populacji stanowili pacjenci rasy azjatyckiej tj. ok. 56% w obu grupach (rasa biała ok 41% w obu grupach). Analizowane punkty końcowe obejmowały w szczególności przeżycie wolne od choroby (DFS; pierwszorzędowy), przeżycie całkowite (OS; kluczowy drugorzędowy), a także przeżycie bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS) oraz jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). W obu grupach nie osiągnięto mediany OS i CNS DFS, mediana DFS została osiągnięta jedynie w grupie CHT i wynosiła 41,3 miesiąca. W subpopulacji pacjentów ras innych niż azjatycka w analizowanym okresie (27,8 miesięcy) w grupie ALE w porównaniu do CHT odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko nawrotu choroby lub zgonu o 84%, a 2-letnie prawdopodobieństwo DFS oszacowano na 91,4% dla grupy ALE oraz 53,4% dla CHT. Warto podkreślić, że ekspert kliniczny (konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, że zwiększenie DFS o 30% powinno stanowić minimalną istotną klinicznie różnicę – w badaniu różnica ta została osiągnięta. Ponadto w odniesieniu do jakości życia (kwestionariusz Short Form-36 wersja 2 (SF-36v2)) w perspektywie długofalowej (do 96 tyg. leczenia) w grupie ALE odnotowano ogólną poprawę wyników w zakresie wymiaru fizycznego (PCS) oraz psychicznego (MCS) pacjentów, natomiast w CHT dla tych parametrów w trakcie leczenia nie zaobserwowano poprawy. W analizie bezpieczeństwa dla podgrupy pacjentów ras innych niż azjatycka wyniki wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych dla wszystkich uwzględnionych w analizie kategorii. Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak dojrzałych danych (krótki okres obserwacji) w zakresie przeżycia całkowitego (OS), na co także wskazuje sam Wnioskodawca „dane dotyczące przeżycia całkowitego w momencie odcięcia danych nie były wystarczająco dojrzałe do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków”.

Różnica w QALY między analizowaną interwencją, a komparatorem wynosi 2,73 QALY na korzyść interwencji ocenianej. Wartość oszacowanego przez Wnioskodawcę współczynnika ICUR, przy uwzględnieniu RSS wynosi [redacted] (ICUR poniżej progu opłacalności określonego w ustawie o refundacji).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych, prognozowany wzrost wydatków, z uwzględnieniem RSS to [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku analizy.

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne wydane przez zagraniczne agencje HTA były pozytywne (NICE 2024, HAS 2024) lub pozytywne warunkowo (CDA-AMC 2024). Wskazują one na wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z terapią alternatywną, a warunek dotyczył obniżenia ceny leku.

Podsumowując, mimo ograniczeń związanych z niepewnością wyników przedłożonych przez Wnioskodawcę analiz, mając na uwadze wykazaną w badaniu ALINA skuteczność ALE vs CHT w istotnym zmniejszaniu ryzyka nawrotu choroby lub zgonu oraz akceptowalny profil

bezpieczeństwa, a także wskazywaną przez eksperta klinicznego ograniczoną skuteczność pooperacyjnej CHT u chorych z rearanżacją genu ALK, można stwierdzić, że ALE mógłby stanowić wartościową opcję terapeutyczną w ocenianym wskazaniu.

Należy zaznaczyć, że warunki finansowe zaproponowane przez Wnioskodawcę są mniej korzystne niż aktualnie obowiązujące dla ALE, ponadto wnioskowane jest rozszerzenie populacji leczonej ALE i dodatni wpływ na budżet płatnika publicznego. Tym samym Prezes przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż *zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest mniej korzystny dla płatnika niż aktualnie obowiązujący w innych wskazaniach dla tego leku. Powinno to zostać co najmniej zrównane.*

Mając na uwadze powyższe w tym uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Alecensa (alektynib), 224 kaps. twarde à 150 mg, GTIN 05902768001143, proponowana cena zbytu netto (CZN): [REDACTED];

w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1190.0 alektynib. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Do typowych objawów nowotworów klatki piersiowej należy ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie lub częste zapalenia płuc.

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Podział pierwotnych nowotworów płuca:

- niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 80-85% przypadków [rak płaskonabłonkowy (ok. 30% przypadków), rak gruczolowy (ok. 40% przypadków), rak wielkokomórkowy (ok. 10% przypadków)];
- drobnokomórkowy rak płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków;
- rzadkie postaci nabłonkowych i nienabłonkowych nowotworów płuca (<5%).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2022 r. odnotowano 20 726 zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca. Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii przewiduje się, że w 2029 r. odnotowanych zostanie ponad 32,5 tys. nowych zachorowań na nowotwory złośliwe płuc. Z danych NFZ za 2023 r. wynika, że liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C34 wyniosła 163 548.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej), populacja pacjentów z NDRP po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK, która mogłaby skorzystać z wnioskowanej terapii, to 40 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne za standard postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania wskazują chemioterapię uzupełniającą (schematy oparte na pochodnych platyny (głównie cisplatynie) są wymieniane najczęściej).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. pacjenci z NDRP po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK nie kwalifikują się do leczenia w programie lekowym B.6., natomiast mają dostęp do leczenia w ramach katalogu chemioterapii. W 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.

Ekspert kliniczny jako technologię alternatywną wskazuje chemioterapię (CHT) - najtańsza i stosowana u wszystkich pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce Wnioskodawca za komparator dla ocenianej technologii uznał: chemioterapię adjuwantową opartą na pochodnych platyny (cisplatyna/karboplatyna z winorelbina, gemcytabiną lub pemetreksedem, przy czym karboplatyna jest stosowana w przypadku przeciwwskazań do stosowania cisplatyny).

Wybór komparatora uznaje się za prawidłowy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Alektynib (ALE) to wysoce selektywny i silny inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET (ang. Rearranged During Transfection), blokujący szlaki sygnałowe STAT 3 i PI3K/AKT oraz indukujący apoptozę komórek nowotworowych, który może przenikać do ośrodkowego układu nerwowego i w nim pozostawać.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Alecensa (alektynib, ALE), jest wskazany m.in. w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji guza u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego) NDRP, u których występuje duże ryzyko wznowy.

Wnioskowane wskazanie jest spójne z ww. wskazaniem.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy dla porównania alektynibu (ALE) z chemioterapią (CHT)¹, w rozpatrywanej populacji pacjentów włączono jedno wielośrodkowe², randomizowane, otwarte

¹ Komparator: jeden z wybranych dwulekowych schematów chemioterapii, zawierających cisplatynę (w razie nietolerancji, dopuszczano jej zamianę na karboplatynę) oraz jeden z następujących leków: winorelbina, pemetreksed lub gemcytabinę.

² 113 ośrodków - w większości w Europie (w tym w Polsce) i w Azji, a także pojedyncze w Ameryce Północnej, w Afryce i w Australii. W obu analizowanych grupach większość populacji stanowiły osoby rasy azjatyckiej (ok. 55-56%), a nieco mniej osoby rasy białej (ok. 41-42%).

badanie kliniczne III fazy (ALINA). Liczba pacjentów włączonych do badania (ITT) wynosiła 257 (w tym ALE n=130; CHT n=127). Okres obserwacji mediana: 27,8 mies. (ALE) vs 28,4 mies. (CHT).

Ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane zostało ocenione dla punktów końcowych - ogółem jako niskie (dla OS) lub średnie (dla DFS, CNS DFS, profilu bezpieczeństwa i HRQoL) (ocena Wnioskodawcy). Ze względu na brak zaślepienia badaczy względem interwencji stosowanej przez pacjentów (badanie otwarte), istniało jednak pewne ryzyko zakłóceń w ocenie ww. punktów końcowych. Jakość badania w pięciopunktowej skali Jadada oceniono na 3 punkty (nie przyznano pełnej punktacji ze względu na brak zaślepienia pacjentów i badaczy).

W analizie Wnioskodawcy nie zidentyfikowano opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia.

Skuteczność kliniczna

ALE vs CHT (ALINA)

W grupie przyjmującej ALE w porównaniu do grupy CHT wykazano istotnie statystycznie różnice w zakresie:

- Przeżycia wolnego od choroby (DFS, pierwszorzędowy punkt końcowy):

Populacja ITT

- zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby lub zgonu o 76% względem CHT: 11,5% ALE vs 39,4% CHT; HR=0,24 (95% CI: 0,13; 0,43); $p < 0,0001$. 2-letnie, jak i 3-letnie prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu choroby lub zgonu było wyższe w grupie ALE niż w CHT (odpowiednio 93,6% vs 63,7% oraz 88,7% vs 54%) – osiągnięto minimalną różnicę istotną klinicznie³;
- mediana DFS została osiągnięta jedynie w grupie kontrolnej i wynosiła ona ok. 41 mies.

Subpopulacja pacjentów ras innych niż azjatycka (94% - rasa biała)

- zmniejszenie ryzyka o 84% względem CHT: HR=0,16 (95% CI: 0,06; 0,38). 2-letnie prawdopodobieństwo DFS: 91,4% ALE vs 53,4% CHT.

Ocena niezależnej zaślepionej komisji (analiza dodatkowa stratyfikowana; EPAR 2024 dla Alecensy)

- zmniejszenie ryzyka o 70% względem CHT: HR=0,30 (95%CI: 0,17; 0,54).

W podgrupach (m.in. ze względu na stadium choroby, pochodzenie pacjenta etc.)

Wyniki dla DFS są spójne we wszystkich podgrupach z przedstawionymi dla populacji ITT wyjątek stanowi podgrupa w stadium IB NDRP (nie osiągnięto istotności statystycznej). Wyniki dla wszystkich podgrup dostępne są w Analizie Klinicznej Wnioskodawcy (AKL).

- Przeżycia bez choroby w obrębie OUN (CNS DFS)

Populacja ITT

- zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w obrębie OUN lub zgonu o 78% względem CHT: HR=0,22 (95% CI: 0,08; 0,58). 2-letnie, jak i 3-letnie prawdopodobieństwo CNS DFS było wyższe w grupie ALE niż w CHT (odpowiednio 98,4% vs 85,8% oraz 95,5% vs 79,7%);
- mediana CNS DFS nie została osiągnięta w obu grupach.

Subpopulacja pacjentów ras innych niż azjatycka (94% - rasa biała)

- zmniejszenie ryzyka o 79% względem CHT: HR=0,21 (95% CI: 0,06; 0,77). 2-letnie prawdopodobieństwo CNS DFS: 96,5% ALE vs 83,8% CHT.

³ Ekspert kliniczny wskazał, że zwiększenie DFS o 30% powinno stanowić minimalną istotną klinicznie różnicę.

- Jakości życia (HRQoL) – wykorzystano kwestionariusz Short Form-36 wersja 2 (SF-36v2)⁴

Po 12 tyg. terapii

W odniesieniu do wartości wyjściowych wykazano istotną klinicznie poprawę jakości życia w grupie ALE w zakresie:

- zdrowia psychicznego (MCS): MID: +3,65 (95%CI: 1,96; 5,35);
- dolegliwości bólowych (BP): MID=+4,33 (95%CI: 2,79; 5,87);
- ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (RP): MID=+3,46 (95%CI: 1,89; 5,03);
- poczucia zdrowia psychicznego (MH): MID=+3,65 (95%CI: 2,06; 5,24);
- funkcjonowania społecznego (SF): MID=+3,88 (95%CI: 2,26; 5,50);
- witalności (VT): MID=+2,39 (95%CI: 0,75; 4,03).

Analiza post-hoc (po 12 tyg. terapii)

- klinicznie istotne różnice pomiędzy badanymi grupami na korzyść ALE odnotowano w większości badanych obszarów (wynik nie był istotny w dla ogólnego wymiaru PCS oraz funkcjonowania fizycznego (PF)). Wyniki ujęto w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i AKL.

W perspektywie długofalowej do 96 tyg. leczenia w grupie ALE odnotowano poprawę wyników w zakresie wymiaru fizycznego (PCS) oraz psychicznego/mentalnego (MCS) pacjentów, w grupie CHT nie zaobserwowano poprawy jakości życia w trakcie leczenia dla tych parametrów natomiast wyniki w tym zakresie poprawiły się po zakończeniu terapii (obserwowane podczas wizyt kontrolnych co 12 tyg.).

W zakresie HRQoL po 12 tyg. terapii w odniesieniu do wartości wyjściowych w grupie ALE nie wykazano istotnej klinicznie poprawy dla domen: wymiar fizyczny (PCS), ogólne poczucie zdrowia (GH), funkcjonowanie fizyczne (PF), ograniczenia w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych (RE). Warto dodać, że w grupie pacjentów leczonych CHT odnotowano brak zmian lub istotne pogorszenie dla poszczególnych aspektów jakości życia.

Przeżycie całkowite (OS)

OS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy - dla populacji ITT i subpopulacji pacjentów ras innych niż azjatycka wyniki były niedojrzałe, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami, ponadto w żadnej z porównywanych grup nie osiągnięto mediany OS.

Bezpieczeństwo

ALE vs CHT (ALINA)

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji, która otrzymała co najmniej 1 dawkę leku (ALE: n=128 oraz CHT: n=120), mediana czasu leczenia dla: ALE 23,9 mies. i CHT 2,1 mies.

Istotne statystycznie różnice odnotowano w zakresie zdarzeń niepożądanych:

- AEs prowadzące do redukcji dawki: 25,8% ALE vs 10% CHT; RR=2,58 (95%CI: 1,40; 4,75), p = 0,0024;

⁴ Kwestionariusz ocenia 8 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. 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).

- AEs prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki: 43% ALE vs 22,5% CHT; RR=1,91 (95%CI: 1,30; 2,81), p = 0,0011;
- AEs związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji lub opóźnienia podania kolejnej dawki: 38,3% ALE vs 21,7% CHT; RR=1,77 (95%CI: 1,18; 2,65), p = 0,0059.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla większości ogólnych kategorii AEs (tj.: AEs ogółem, AEs 3/4 stopnia, AEs 5 stopnia, AEs związane z leczeniem, AEs 3/4 stopnia związane z leczeniem, SAEs, AEs prowadzące do opóźnienia kolejnej dawki, AEs prowadzące do zakończenia leczenia oraz AEs związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia).

W grupie ALE częściej niż w CHT zgłaszano AEs ($\geq 15\%$ chorych) m.in.: podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej; zaparcia; podwyższoną aktywność AspAT; podwyższone stężenie bilirubiny; podwyższoną aktywność ALP; bóle mięśniowe. Rzadziej natomiast niż w grupie CHT występowały m.in.: nudności; spadek apetytu; wymioty; obniżenie liczby leukocytów czy neutrofilów oraz neutropenia.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku występowania: niedokrwistości, astenii, zmęczenia, biegunki i bólu głowy.

Wyniki dla podgrupy pacjentów ras innych niż azjatycka wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka występowania AEs dla wszystkich uwzględnionych w analizie kategorii zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje

- Wg ChPL produktu leczniczego Alecensa do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: niedokrwistość; bradykardia; biegunka; wymioty; zaparcia; nudności; zwiększenie aktywności AspAT; zwiększenie aktywności AlAT; zwiększenie stężenia bilirubiny; zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej; wysypka; ból mięśni; zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi; obrzęk; zwiększenie masy ciała.
- Baza FDA FAERS (w okresie od października do grudnia 2023 r.) - podano informacje o przypadkach ostrego zapalenia trzustki odnotowanych u pacjentów leczonych ALE oraz innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej TKI (kryzotynib).
- WHO – na stronie podano informację, że zgłoszono 7 979 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ALE, największy odsetek działań niepożądanych dotyczył kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (21%).

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy wpływa otwarty charakter badania ALINA. Istotnym ograniczeniem, na które wskazuje także sam Wnioskodawca, jest brak dojrzałych danych (krótki okres obserwacji) w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Ponadto w badaniu w populacji ITT odnotowano większy udział populacji azjatyckiej (ok. 56% w obu grupach).

Dodatkowo nie odnaleziono ani dowodów w zakresie efektywności praktycznej ALE, ani opracowań wtórnych w kierunku oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Pozostałe ograniczenia omówiono w Analizie Weryfikacyjnej (AWA) oraz AKL Wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).

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

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania ALE z CHT z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA). W analizach założono dożywni horyzont czasowy (40 lat). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), natomiast wspólną (NFZ i pacjent) uznano za tożsamą. W analizie ujęto koszty: leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki końca życia. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy w wariancie bez RSS: ICUR=162 372 zł/QALY, a z RSS: ICUR= [redacted] zł/QALY. Wartość ICUR nie przekracza progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją, a komparatorem wynosi 2,73 QALY na korzyść interwencji ocenianej.

Wartość progowej ceny zbytu netto leku (przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu opłacalności) oszacowana przez Wnioskodawcę wynosi [redacted]. Wnioskowana ceny zbytu netto jest [redacted] od oszacowanej wartości progowej.

Zgodnie z analizą wrażliwości Wnioskodawcy:

- deterministyczną – [redacted]
[redacted] Bez uwzględniania RSS do zmiany wnioskowania doszło w scenariuszu zakładającym alternatywną stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych (6%).
- probabilistyczną – prawdopodobieństwo, że ALE jest terapią kosztowo opłacalną w obu wariantach analizy (z i bez RSS) wynosi [redacted] i ok. 80% bez RSS.

Ograniczenia

Główny wpływ na niepewność oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej mają ograniczenia analizy klinicznej. Ponadto do ograniczeń należy także niepewność dotycząca 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]), a także niepewność związana z ponownym

zastosowaniem terapii z wykorzystaniem ALE (przyjęto, że będzie stosowana u pacjentów z odpowiedzią na wcześniejsze leczenie adjuwantowe).

Pozostałe ograniczenia omówiono w Analizie Ekonomicznej Wnioskodawcy.

Obliczenia Agencji

Agencja przeprowadziła obliczenia uwzględniające obowiązujące RSS dla leków Alunbrig (brigatinibum), Xalcori (crizotinibum) i Lorviqua (lorlatinibum). Względem analizy podstawowej Wnioskodawcy oszacowany ICUR uległ [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930).

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

Nie zachodzą.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. 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. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) natomiast wspólną (NFZ i pacjent) uznano za tożsamą.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] pacjentów w I oraz [REDAKTOWANE] w II roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Alecensa (alektynib; ALE) spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji, wzrost wydatków płatnika o:

- [redacted]
wariant z RSS;
- ok. 3,56 mln zł (min. 2,14 mln. zł; max. 7,13 mln. zł) i 13,71 mln zł (min. 9,21 mln zł; max. 21,51 mln. zł) bez RSS.

Koszty refundacji leku Alecensa wyniosą w wariantcie z RSS [redacted]

W analizie wrażliwości (22 scenariusze) [redacted]

Największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miały scenariusze uwzględniające zmianę [redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy to niepewność w zakresie przyjętego odsetka pacjentów z potwierdzoną rearanzacją w genie ALK. Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

Obliczenia Agencji

Agencja przeprowadziła obliczenia uwzględniające obowiązujące RSS dla leków Alunbrig (brigatinibum), Xalcori (crizotinibum) i Lorviqua (lorlatinibum). Oszacowany inkrementalny wpływ na budżet wyniósł [redacted]

[redacted]. Powyższe nie zmienia wniosku z analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Nie zgłasza.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Włączono cztery najnowsze wytyczne dotyczące leczenia NDRP po całkowitej resekcji z rearanzacją w genie ALK: polskie PTOK 2022, amerykańskie NCCN 2024 v.11 i ASCO 2017-2024, oraz europejskie ESMO 2017-2021.

W wytycznych wskazuje się, że standardem postępowania w przypadku wnioskowanego wskazania, jest chemioterapia uzupełniająca, a najczęściej zalecanymi schematami są te oparte na pochodnych platyny (głównie cisplatinie).

Wnioskowana technologia jest wskazywana w wytycznych NCCN 2024 v.11 (10.2024 - wydane po decyzji EMA o rozszerzeniu wskazań do leczenia ALE) wśród zalecanych terapii systemowych po całkowitej resekcji NDRP w stadium II-III A, stadium IIIB (T3, N2) z obecnością rearanżacji genu ALK.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne dotyczących ALE w ocenianym wskazaniu: w tym dwie pozytywne (NICE 2024, HAS 2024) i jedną pozytywną warunkową (CDAAMC 2024).

W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniu klinicznym wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z chemioterapią. Warunek w rekomendacji kanadyjskiej dotyczył obniżenia ceny leku.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Alecensa (alektynib; ALE) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w Austrii i Niemczech (na 30 krajów UE i EFTA).

W większości krajów UE/EFTA oceniany lek jest dostępny w pierwszych i/lub kolejnych liniach leczenia NDRP z rearanżacją w genie ALK.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.10.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2968.2024.20.MKO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku 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)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 1/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2025 z dnia 7 stycznia 2025 roku w sprawie oceny leku Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.
2. Raport nr OT.423.1.60.2024 „Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” Analiza weryfikacyjna”. Data ukończenia: 16 grudnia 2024 r.