



Rekomendacja nr 20/2021

z dnia 19 lutego 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Alunbrig (brygatynib) we wskazaniu:

„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca

(ICD-10 C34)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib) w ramach funkcjonującego programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” i istniejącej grupy limitowej 1209.0 oraz wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Alunbrig (brygatynib) w leczeniu ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych pacjentów nieleczonych uprzednio inhibitorem ALK.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy skuteczności klinicznej, w ramach której przedstawiono badanie kliniczne z randomizacją (RCT) bezpośrednio porównujące stosowanie brygatynibu (BRG) względem kryzotynibu (CRZ) u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z potwierdzoną obecnością rearanżacji genu ALK. Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się z 51% redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji. Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ przyczyniło się do istotnego statystycznie zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania potwierdzonej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. ogólnej odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ogólną potwierdzoną odpowiedź na leczenie był większy w grupie BRG niż w grupie CRZ (74% vs 62%). W grupie BRG odpowiedź na leczenie utrzymywała się dłużej niż w ramieniu CRZ – dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 25 miesięcy mediana czasu trwania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie wg oceny niezależnej zaślepionej komisji w ramieniu BRG nie została osiągnięta, podczas gdy w ramieniu CRZ wyniosła 13,8 miesiąca. Istotną klinicznie poprawę w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia odnotowano w 8 cyklach dla BRG, zaś dla CRZ w 1 cyklu.

Z powodu braku RCT porównującego BRG względem alektynibu (ALC) wnioskowanie w tym zakresie oparto na wynikach porównania pośredniego. W odniesieniu do przeżycia wolnego



od progresji, przeżycia całkowitego, odpowiedzi na leczenie oraz jakości życia w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi BRG oraz ALC.

Oszacowane koszty leczenia

Oszacowane koszty leczenia

Analiza wpływu na budżet wskazuje na
w związku z

Stosowanie brygatynibu w pierwszej linii leczenia jest zgodne z odnalezionymi dla przedmiotowego wskazania wytycznymi klinicznymi (ESMO 2020, NCCN 2020, PTOK 2019).

Przedmiot wniosku

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

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca brygatynibem (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1209.0, Brygatynib).

Problem zdrowotny

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

morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy niedrobnokomórkowego raka płuca NDRP: płaskonabłonkowy, gruczołowy oraz wielkokomórkowy. W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca.

Onkogen fuzji jądrowej EML4-anaplastycznej kinazy chłoniaka (ALK) jest jednym z białek aktywujących szlaki sygnalizacji komórkowej w komórkach zmienionych nowotworowo. Powstaje w wyniku inwersji bądź translokacji chromosomowej na chromosomie 2. Rearanżację ALK stwierdza się w 2-5% przypadków NDRP, a w typie gruczołowym z częstością 4-6%. Obecność w komórkach raka płuca połączenia EML4-ALK jest związane z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie inhibitorami ALK.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10-14%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywna technologia medyczna

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

W wytycznych europejskich ESMO z 2020 roku wskazano, że pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK w pierwszej linii leczenia systemowego powinni otrzymać inhibitor kinazy ALK (wskazano kryzotynib, cerytynib, alektynib i brygatynib). W przypadku drugiej i kolejnych linii leczenia wskazano, że każdy pacjent z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK powinien otrzymać inhibitor kinazy ALK nowej generacji jako terapię następnej linii, jeżeli nie otrzymał go wcześniej. W wytycznych amerykańskich NCCN z 2020 roku wskazano, że w przypadku pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których zidentyfikowano rearanżację genu ALK należy zastosować alektynib (preferowany), brygatynib (preferowany), lorlatynib (preferowany), cerytynib (jako inny rekomendowany) lub kryzotynib (przydatny w niektórych okolicznościach). W wytycznych wskazano, że w sytuacji, gdy identyfikacja rearanżacji genu ALK została dokonana podczas już trwającej terapii systemowej, innej niż leczenie inhibitorem kinazy ALK, można rozważyć jej dokończenie (łącznie z fazą podtrzymującą) lub jej przerwanie. W wytycznych polskich PTOK z 2019 roku wskazano, że chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK powinni w pierwszej linii leczenia otrzymać jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK (nie wymieniono jakie).

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni jako technologie alternatywne wskazali alektynib, cerytynib i kryzotynib.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał alektynib oraz kryzotynib. Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej informacje, wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Alunbrig jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza

chłoniaka anaplastycznego) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorem ALK, a także do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP, leczonych wcześniej kryzotynibem.

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.

W analizie skuteczności populację stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością rearanżacji ALK, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem ALK.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono trzy badania kliniczne z randomizacją – jedno umożliwiające porównanie bezpośrednie BRG z CRZ (ALTA-1L) oraz dwa porównujące ALC z CRZ, które umożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego (ALEX, ALESIA):

- ALTA-1L – porównywano stosowanie brygatynibu (BRG) względem kryzotynibu (CRZ) w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z potwierdzoną obecnością rearanżacji genu ALK (dopuszczalne stosowanie wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej) ($n_{BRG} = 137$, $n_{CRZ} = 138$),
- ALEX – porównywano stosowanie alektynibu (ALC) względem kryzotynibu (CRZ) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną obecnością rearanżacji genu ALK (dopuszczalna wcześniejsza radioterapia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania) ($ALC^+ : n_{BRG} = 152$, $n_{CRZ} = 151$),
- ALESIA – porównywano stosowanie alektynibu (ALC) względem kryzotynibu (CRZ) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną obecnością rearanżacji/translokacji genu ALK (dopuszczalna wcześniejsza radioterapia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 14 dni przed włączeniem do badania) ($ALC^+ : n_{BRG} = 125$, $n_{CRZ} = 62$).

Punktami końcowymi ocenianymi w powyższych badaniach było m.in. przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) oraz przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), a także dotyczące jakości życia i bezpieczeństwa stosowania terapii.

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

Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Buchera. Interwencję ocenianą (BRG) i komparator (ALC) porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (CRZ), wyznaczając ryzyko względne (HR/RR) wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości HR/RR wraz

z 95-procentowymi przedziałami ufności (95%CI) dla porównania odpowiedniej pary leków (BRG vs ALC).



Skuteczność

Porównanie bezpośrednio brygatynibu (BRG) z kryzotynibem (CRZ)

Przeżycie całkowite

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

Progresja choroby

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

W 24. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza było ponad 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych BRG niż u chorych leczonych CRZ (56% vs 24%), natomiast w ocenie niezależnej zaślepionej komisji było niespełna 2-krotnie wyższe u pacjentów leczonych BRG niż u pacjentów leczonych CRZ (48% vs 26%).

Odpowiedź na leczenie

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

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

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

Analiza podgrup – pacjenci z brakiem lub obecnością przerzutów do mózgu

Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się z istotną statystycznie 75% redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby wśród pacjentów z przerzutami do mózgu. Mediana PFS w ocenie niezależnej zaślepionej komisji w grupie BRG była ponad 4-krotnie dłuższa niż w ramieniu CRZ (24,0 vs. 5,6 miesiąca; HR 0,25 (95%CI: 0,14; 0,46), $p < 0,0001$). W 24. miesiącu od randomizacji estymowane prawdopodobieństwo PFS w ocenie niezależnej zaślepionej komisji było ponad 4-krotnie wyższe u pacjentów leczonych BRG niż u chorych leczonych CRZ (43% vs 10%). W grupie pacjentów bez przerzutów do mózgu mediana PFS w grupie BRG wyniosła 24,0 miesiące, zaś w grupie CRZ 13,0 miesiąca (HR 0,65 (95%CI: 0,44; 0,97); $p = 0,0298$).

Jakość życia

Istotną klinicznie poprawę, rozumianą jako wzrost względem wartości początkowej o co najmniej 10 punktów, w odniesieniu do globalnej oceny stanu zdrowia odnotowano w cyklach 5-8., 10-13. i 17. dla BRG oraz w cyklu 6. dla CRZ. Stosowanie BRG w porównaniu z CRZ wiązało się także z istotną statystycznie poprawą jakości życia wyrażoną poprzez estymowaną różnicę średnich zmian względem wartości początkowych: w ramach skali oceny czynnościowej EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego oraz w ramach skali oceny objawowej EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do objawów choroby obejmujących: zmęczenie, nudności i wymioty, utratę apetytu oraz zaparcia.

Porównanie pośrednie brygatynibu (BRG) z alektynibem (ALC)

Przeżycie całkowite

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

Progresja choroby

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

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

Odpowiedź na leczenie

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

Analiza podgrup – wyniki dla pacjentów z podziałem na rodzaj przerzutów w mózgu/OUN

W przypadku wewnątrzczaszkowej ogólnej odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z mierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG, a ALC, natomiast wykazano istotną statystycznie przewagę BRG and ALC w podgrupie pacjentów z mierzalnymi i niemierzalnymi przerzutami do mózgu/OUN dla tego punktu końcowego (RR 3,26 [95%CI 1,61; 6,57], wynik istotny statystycznie).

Jakość życia – czas do pogorszenia objawów

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

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie brygatynibu (BRG) z kryzotynibem (CRZ)

W momencie pierwszej analizy pośredniej (IA1), podczas gdy mediana czasu ekspozycji na leczenie BRG była podobna do tej z grupy CRZ (9,2 mies. vs 7,4 mies.), nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i CRZ w zakresie ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem, zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem prowadzących do zaprzestania terapii, redukcji dawek, tymczasowego odstawienia leku oraz prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ≥ 3 . stopnia ogółem, a także poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem. Leczenie BRG w porównaniu do terapii CRZ w czasie IA1 wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ≥ 3 . stopnia uznanych za związane z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem. Leczenie BRG w porównaniu do terapii CRZ w czasie IA1 wiązało się z istotnym statystycznie spadkiem ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia uznanych za związane z leczeniem.

W momencie drugiej analizy pośredniej (IA2) mediana czasu ekspozycji na leczenie BRG była prawie 3-krotnie dłuższa niż na CRZ (24,3 mies. vs 8,4 mies.). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i CRZ w zakresie ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem, zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia uznanych za związane z leczeniem, zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia prowadzących do zaprzestania terapii, zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia prowadzących do zgonu, a także poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem. Leczenie BRG w porównaniu do terapii CRZ w czasie IA2 wiązało się natomiast z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem prowadzących do redukcji dawki leku, zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem prowadzących do tymczasowego odstawienia leku, zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ≥ 3 . stopnia ogółem, w tym także uznanych za związane z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia ogółem uznanych za związane z leczeniem.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia raportowanych u więcej niż 20% pacjentów lub których częstość występowania różniła się o więcej niż 5% pomiędzy porównywanymi grupami (BRG vs CRZ) (mediana okresu obserwacji: BRG 11,0 miesięcy vs CRZ 9,3 miesięcy). Wśród pacjentów leczonych BRG w porównaniu do CRZ ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości: związanych ze zmianami skórnymi, tj. świądu, wysypki, wysypki rumieniowatej,

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

Terapia BRG w porównaniu do CRZ wiązała się zarazem z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia ciężkości: związanych z układem pokarmowym, tj. nudności, wymiotów, zaparc, zmniejszonego apetytu, niestrawności, dysgeusji, zaburzeń połykania, zaburzeń smaku, choroby refluksowej przełyku, związanych z układem krwionośnym, tj. niedociśnienia, zakrzepicy żył głębokich, bradykardii, związanych z układem ruchu, tj. obrzęku obwodowego, bólu kończyn, związanych ze wzrokiem, tj. fotopsji, zaburzeń widzenia, związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia aminotransferazy alaninowej, zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenia liczby neutrofilów, hipokalcemii, hipoalbuminemii, bólu w nadbrzuszu, wysięku opłucnowego.

Wśród pacjentów leczonych BRG w porównaniu do CRZ ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie większe w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia: związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenia stężenia amylazy, nadciśnienia.

Terapia BRG w porównaniu do CRZ wiązała się zarazem z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia ciężkości, które wystąpiły w trakcie leczenia: związanych ze wskaźnikami laboratoryjnymi, tj. zwiększenia stężenia aminotransferazy alaninowej.

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

Porównanie pośrednie brygatynibu (BRG) z alektynibem (ALC)

W porównaniu pośrednim metodą Büchera nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem. W grupie BRG istotnie statystycznie wyższe niż w ramieniu ALC było ryzyko wystąpienia: zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia, zdarzenia niepożądane prowadzących do redukcji dawki leku, zdarzenia niepożądane prowadzących do tymczasowego odstawienia leku. Terapia BRG w porównaniu do terapii ALC wiązała się z istotnie statystycznie: mniejszym ryzykiem wystąpienia: zaparc oraz obrzęku obwodowego, większym ryzykiem wystąpienia: biegunki, nudności, wymiotów, wysypki oraz zwiększenia stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi ≥ 3 . stopnia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BRG i ALC w odniesieniu do odsetka pacjentów zaprzestających terapii niezależnie od przyczyny, jak i z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych i wystąpienia zgonu

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL ALunbrig)

Najczęściej występującymi (bardzo często, tj. $\geq 1/10$) działaniami niepożądanymi brygatynibu 3-4 stopnia ciężkości według ChPL są m.in.: zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: zmniejszenie liczby limfocytów, zaburzenia naczyniowe w postaci: nadciśnienie tętnicze (obejmuje wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nadciśnienie rozkurczowe, nadciśnienie, nadciśnienie skurczowe), zaburzenia żołądka i jelit w postaci: zwiększenie aktywności lipazy, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: zwiększenie aktywności CPK we krwi.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, FDA i EMA

Nie odnaleziono informacji dotyczących ostrzeżeń i komunikatów bezpieczeństwa dla ocenianego leku.

Ograniczenia

W badaniu ALTA-1L pacjenci i badacze nie byli zaślepieni, co może zwiększać poziom niepewności w przypadku oceny punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Wnioskowanie o skuteczności interwencji przeprowadzono w oparciu o analizę zastępczych punktów końcowych, nie wykazano natomiast przewagi odnośnie do przeżycia całkowitego.

Na czas publikacji wyników badanie ALTA-1L było nadal w toku. Czas obserwacji był zbyt krótki, aby uzyskać dojrzałe wyniki dla przeżycia całkowitego pacjentów.

Stosunkowo duży odsetek pacjentów rozpoczynających terapię BRG był po niepowodzeniu CRZ.

Nie odnaleziono RCT porównujących bezpośrednio BRG z ALC.

Dotychczas nie opublikowano badań dotyczących efektywności rzeczywistej BRG stosowanego w populacji docelowej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

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 155 514 zł/QALY.

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.

Dla porównania brygatynibu (BRG) z kryzotynibem (CRZ) przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA), zaś dla porównania BRG z alektynibem (ALC) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Ponieważ porównanie z ALC nie bazuje na wynikach randomizowanego badania klinicznego porównującego analizowane interwencje, w ramach CMA przedstawiono wyniki w postaci kosztów związanych z leczeniem oraz dodatkowo wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30 lat). Analizy zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca).

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów: leki, podawanie leków, leki dodatkowe, diagnostyka i monitorowanie terapii, świadczenia po progresji, kolejne linie leczenia, leczenie zdarzeń niepożądanych, leczenie przerzutów do OUN, opieka terminalna.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę jednokierunkową oraz probabilistyczną.

[Redacted]



Ograniczenia

W badaniu ALTA-1L krzywa PFS oceniana była zgodnie ze standardowymi kryteriami RECIST, zaś krzywa CNS_PFS zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST. W związku z tym w modelu dokonano dostosowania krzywych tak, aby odpowiadały takim samym kryteriom progresji choroby.

W ramieniu brygatynibu w badaniu ALTA-1L stosowanych było więcej inhibitorów ALK, niż w ramieniu alektynibu w badaniu ALEX. Wynika to z faktu zmieniających się schematów postępowania z pacjentem wraz z pojawianiem się nowych inhibitorów ALK. Ze względu na brak danych surowych z badania ALEX nie jest możliwe przeprowadzenie dodatkowych analiz w tym zakresie. Fakt ten należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników dotyczących przeżycia całkowitego dla porównania brygatynibu z alektynibem.

Użyteczności stanów zdrowia zostały wyznaczone na podstawie zmapowanych do wyników kwestionariusza EQ-5D wartości otrzymanych na bazie kwestionariusza EORTC QLQ-30. Mapowanie zwiększa niepewność oszacowania.

W analizie uwzględniono realne ceny jednostkowe leków, które określono m.in. na podstawie danych z przetargów na zakup leków. W praktyce mogą istnieć dodatkowe mechanizmy obniżające realną cenę leku dla świadczeniodawcy, które nie są widoczne na podstawie danych z przetargów. Jedynym lekiem, którego koszt jednostkowy nie jest związany z niepewnością jest Alunbrig, gdyż odpowiednie dane uzyskano bezpośrednio od podmiotu odpowiedzialnego.

Koszt związane z: monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta (przed jak i po progresji choroby), leczeniem zdarzeń niepożądanych, leczeniem przerzutów do OUN oraz opieką terminalną, określono na podstawie odpowiednich założeń, danych NFZ (statystyka JGP, informacje o zawartych kontraktach) oraz wyceny procedur na podstawie katalogów NFZ. W rzeczywistości koszty te mogą być inne niż przyjęto w analizie.

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. 2020 poz. 357 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu 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.

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

W związku z brakiem badań randomizowanych bezpośrednio porównujących BRG vs ALC zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alunbrig, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania ALC o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla opakowania jest następująca:

- Perspektywa NFZ

- 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg: [redacted]
- 28 tabl. x 30 mg: [redacted]
- 28 tabl. x 90 mg: [redacted]
- 28 tabl. x 180 mg: [redacted]

- Perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca)

- 7 tabl. x 90 mg + 21 tabl. x 180 mg: [redacted]
- 28 tabl. x 30 mg: [redacted]
- 28 tabl. x 90 mg: [redacted]
- 28 tabletek x 180 mg: [redacted]

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym, który obejmuje lata 2021-2022. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tj. NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Alunbrig nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Scenariusz nowy zakłada jego finansowanie w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca brygatynibem (ICD-10 C34)”. Brygatynib, podobnie jak alektynib, ma być preferowany w leczeniu ALK-dodatniego zaawansowanego NDRP.

Wielkość populacji stosującej Alunbrig w scenariuszu nowym oszacowano na 55 osób w pierwszym roku i 111 osób w roku drugim.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Alunbrig w perspektywie NFZ spowoduje:

[Redacted text block]

W perspektywie wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca) refundacja wnioskowanej technologii

[Redacted text block]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do programu lekowego

Proponowane zapisy proponowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca brygatynibem (ICD-10 C34)” powinny zostać włączone do treści funkcjonującego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” stanowiącego załącznik B.6 do obwieszczenia Ministra Zdrowia.

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.

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, z czego wszystkie były pozytywne. W rekomendacjach tych zwraca się głównie uwagę na to, że brygatynib stanowi kolejną opcję leczenia możliwą do zastosowania wśród pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ wcześniej nieleczonych inhibitorem ALK.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1 grudnia 2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.676.2020.9.PB, PLR.4500.677.2020.9.PB, PLR.4500.678.2020.9.PB, PLR.4500.679.2020.9.PB, data wpływu do AOTMiT: 01.12.2020 r.), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Alunbrig (brigatinibum) we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, 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. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 20/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Alunbrig (brigatinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca brygatynibem (ICD-10 C 34)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Alunbrig (brigatinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca brygatynibem (ICD-10 C 34)”.
2. Raport nr OT.4331.51.2020 pn. „Wniosek o objęcie refundacją leku Alunbrig (brygatynib) we wskazaniu: »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)« Analiza weryfikacyjna”.