



Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

**Alektinib kao monoterapija za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim, ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica /engl. Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)/: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 22/2018.**

Prilagodba EUnetHTA JA3 zajedničke procjene zdravstvene tehnologije “Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)”, Project ID: PTJA03, na nacionalnu razinu

Ožujak 2018. godine



Naziv: Alektinib kao monoterapija za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim, ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica /engl. Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)/: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 22/2018.

Prilagodba EUnetHTA JA3 zajedničke procjene zdravstvene tehnologije "Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)", Project ID: PTJA03 (<http://eunetha.eu/outputs/wp4-ptja03-alectinib-alecensa-mono-therapy-first-line-treatment-adult-patients-alk-positive-a>), na nacionalnu razinu

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autori: Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

\*E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/baza>

**Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi**

Planinska 13, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

## Sadržaj

<b>Sažetak</b>	5
<b>I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj</b>	9
<b>II Procjena zdravstvene tehnologije: Alektinib kao monoterapija za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim, ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica</b>	11
1. Uvod i metode	11
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	12
2.1. Karcinom pluća	12
2.2. Podatci o morbiditetu i mortalitetu	13
2.3. Karcinom pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC)	16
2.4. Karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC)	17
2.4.1. Podjela NSCLC karcinoma temeljem prisustva odnosno odsustva određenih mutacija	18
2.5. Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica	21
3. Opis zdravstvene tehnologije: Alektinib kao monoterapija za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim, ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica	21
3.1. Alektinib	21
3.2. Tehnologije usporedbe: krizotinib i ceritinib	22
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	25
4.1. Okvir procjene	25
4.2. Uvod	27
4.3. Zdravstveni problem	27
4.4. Metode	28
4.5. Rezultati	29
4.5.1. Klinička učinkovitost	29
4.5.2. Sigurnost	32
4.5.3. Budući dokazi	33
4.6. Naknada troškova od strane nositelja zdravstvenog osiguranja	33
4.7. Etička, organizacijska, socijalna i pravna načela te uključenost bolesnika	33

4.8. Rasprava	33
4.9. Zaključak	35
5. Troškovi i ekonomske analize	36
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	36
5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza	38
5.3. Hrvatska	38
6. Literatura	39
<b>Dodatak I</b> Sažetak dokaza o kliničkoj učinkovitosti i sigurnosti - tablični prikaz	44
<b>Dodatak II</b> Regulatorni status i naknada troškova od strane nositelja zdravstvenog osiguranja - tablični prikaz	46
<b>Dodatak III</b> Originalni dokument EUnetHTA: Alectinib (Alecensa <sup>®</sup> ) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), Project ID: PTJA03	58

## Sažetak

Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije aktivno je sudjelovala kao ko-autor u međunarodnoj procjeni (EUnetHTA JA3, WP4) relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti zdravstvene tehnologije, lijeka alektiniba (Alecensa<sup>®</sup>) kao monoterapije za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim, ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica. Dokument završne procjene "Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)", objavljen je 22. siječnja 2018. na web stranicama EUnetHTA (<http://eunetha.eu/outputs/wp4-ptja03-alectinib-alecensa-monotherapy-first-line-treatment-adult-patients-alk-positive-a>). Isti se nalazi u prilogu ovog dokumenta.

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija navedeni HTA dokument prilagođen je na nacionalnu razinu, nakon službene zamolbe za procjenom zaprimljenom od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje 2. ožujka 2018.

**Karcinom pluća** maligni je primarni tumor pluća; histološki se dijeli na karcinom pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC) i karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC).

### **Karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC)**

U ovoj skupini je nekoliko podtipova, koji se histološki različito prezentiraju, dok im je klinička prezentacija slična, i svi se od raka pluća malih stanica razlikuju po tome što su u pravilu manje agresivni, pa se češće mogu dijagnosticirati i dok su još lokalizirani. Tri su najčešća podtipa: karcinom pločastih stanica ili planocelularni karcinom; adenokarcinom i karcinom velikih stanica. Ponekad se ne može odrediti koji je histološki podtip NSCLC, pa se govori o NOS-NSCLC (engl. not otherwise specified).

Podjela NSCLC karcinoma temeljem prisustva odnosno odsustva određenih mutacija

NSCLC karcinomi se na genetskoj-molekularnoj razini mogu podijeliti na osnovu prisustva odnosno odsustva određenih mutacija. Jedna je skupina mutacija bitna u kontekstu tehnologija koja se procjenjuju u ovom izvješću.

### **Mutacije ALK (engl. Anaplastic Lymphoma Kinase)**

Kinaza anaplastičnog limfoma (engl. Anaplastic lymphoma Kinase, ALK), poznata i kao ALK tirozin kinaza receptor (engl. ALK tyrosine kinase receptor) ili CD246, je enzim koji je u ljudi kodiran s ALK genom. Mutacija se češće javlja u nepušača, 'light' pušača (manje od 10 kutija godišnje), te je povezana s mlađom dobi. U većini slučajeva ALK mutacije se ne poklapaju s EGFR mutacijama. Nađeno je više različitih varijanti ALK-fuzija, od kojih su neke povezane sa stečenom rezistencijom na terapiju ALK kinaznim inhibitorima.

Učestalost mutacija opisuje se od 3-5%, prema nekim literaturnim podacima oko 2-7%, ovisno o populaciji.

***Procjena ciljne populacije za liječenje monoterapijom alektinibom u 1. liniji liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća ne-malih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. anaplastic lymphoma kinase, ALK) - Hrvatska***

Prema procjeni ciljna populacija u Hrvatskoj za liječenje monoterapijom alektinibom u 1. liniji liječenja shodno odobrenoj indikaciji je oko **36-60 bolesnika godišnje**.

Kad god je moguće, terapija bolesnika s uznapredovalim NSCLC treba biti individualizirana, temeljena na molekularnim i histološkim značajkama tumora. Ukoliko je moguće, prije liječenja, bolesnici bi trebali imati procjenu tumorskog tkiva na prisutnosti EGFR i ALK pokretačkih mutacija.

**Klinička učinkovitost i sigurnost**

***Ciljana terapija uz pozitivnu ALK mutaciju***

**Alektinib u 1. liniji liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća ne-malih stanica pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma**

***U izravnoj usporedbi s krizotinibom***, temeljenoj na visokoj kvaliteti dokaza, alektinib je pokazao statistički značajno povećanje preživljenja bez napredovanja bolesti. Također je povezan i sa statistički značajnim dužim vremenom do napredovanja bolesti u središnji živčani sustav u usporedbi s krizotinibom. Taj je pokazatelj od visokog kliničkog značaja, jer metastaze u središnjem živčanom sustavu i napredovanje bolesti utječu na simptome i na kvalitetu života, kao i na bolesnikovu prognozu. Podaci o ukupnom preživljenom su preliminarni i stoga nije moguće donijeti čvrste zaključke.

***U neizravnoj usporedbi s ceritinibom***, pokazana je prednost alektiniba u odnosu na ceritinib za preživljenje bez napredovanja bolesti, ali zbog nesigurnosti koje se odnose na primjerenost usporedbe, ovaj uočeni rezultat potrebno je smatrati nesigurnim.

U izravnoj usporedbi, stopa ozbiljnih neželjenih događaja i neželjenih događaja koji su doveli do prekida liječenja bila je slična za alektinib i krizotinib. Čini se da alektinib ima povoljniji sigurnosni profil u usporedbi s krizotinibom s obzirom na neželjene događaje koji nisu ozbiljni, a koji utječu na kvalitetu života i teške neželjene događaje (stupnja  $\geq 3$ ). Ovaj navod podupiru niže stope prekida liječenja i smanjenja doze koje su opažene za alektinib u izravnoj usporedbi s krizotinibom. Za alektinib prijavljena je značajno niža stopa proljeva, povraćanja i mučnine. Od neželjenih događaja bilo kojeg stupnja, mialgija i anemija bili su češće kod alektiniba u odnosu na krizotinib.

Dok se zaključci o relativnoj sigurnosti u odnosu na ceritinib trebaju donijeti s opreznom, mrežna meta-analiza i usporedba postojećih profila neželjenih događaja iz Sažetka opisa svojstava lijeka pokazuju ukupno superioran sigurnosni profil alektiniba.

Bolesnici koji su primali alektinib imali su klinički značajno poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem tijekom dužeg vremena u usporedbi s bolesnicima koji su primali krizotinib. Sveukupno, vezano uz kvalitetu života povezanu sa zdravljem, zabilježen je trend koji favorizira alektinib, ali razlika nije bila statistički značajna.

Kako je intervjuiran samo jedan bolesnik nije moguće donijeti općenite zaključke vezane uz stavove i iskustvo bolesnika s ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica.

### **Troškovna učinkovitost**

Rezultati jedne objavljene studije iz 2018. ukazali su na moguću troškovnu učinkovitost alektiniba u odnosu na krizotinib u 1. liniji liječenja bolesnika s ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica u SAD-u, iz perspektive nositelja zdravstvenog osiguranja (platitelja).

Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih.

Rezultati primarnih ekonomskih analiza drugih zemalja nisu primijenjivi na razini Hrvatske. Naime rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene, a prema granicama isplativosti određene države.

U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

Preporuka je staviti alektinib na listu lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje u odobrenim indikacijama, dakle i za 1. liniju liječenja. U izravnoj usporedbi s krizotinibom, temeljenoj na visokoj kvaliteti dokaza, alektinib je pokazao statistički značajno povećanje preživljenja bez napredovanja bolesti. Također je povezan i sa statistički značajnim dužim vremenom do napredovanja bolesti u središnji živčani sustav u usporedbi s krizotinibom. Taj je pokazatelj od visokog kliničkog značaja, jer metastaze u središnjem živčanom sustavu i napredovanje bolesti utječu na simptome i na kvalitetu života, kao i na bolesnikovu prognozu. Podaci o ukupnom preživljenom preliminarni su i stoga nije moguće donijeti čvrste zaključke.

U izravnoj usporedbi, stopa ozbiljnih neželjenih događaja i neželjenih događaja koji su doveli do prekida liječenja bila je slična za alektinib i krizotinib. Čini se da alektinib ima povoljniji sigurnosni profil u usporedbi s krizotinibom s obzirom na neželjene događaje koji nisu ozbiljni, a koji utječu na kvalitetu života i teške neželjene događaje (stupnja  $\geq 3$ ). Za alektinib prijavljena je značajno niža stopa proljeva, povraćanja i mučnine. Od neželjenih događaja bilo kojeg stupnja, mialgija i anemija bili su češće kod alektiniba u odnosu na krizotinib.

Vezano uz kvalitetu života povezanu sa zdravljem, razlika nije bila statistički značajna u odnosu na krizotinib.

Kako je intervjuiran samo jedan bolesnik nije moguće donijeti općenite zaključke vezane uz stavove i iskustvo bolesnika s ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica.

Precizna procjena veličine ciljne populacije u Hrvatskoj nije moguća na osnovu javno dostupnih podataka. Prema procjeni ciljna populacija u Hrvatskoj za liječenje monoterapijom alektinibom u 1. liniji liječenja shodno odobrenoj indikaciji je oko 36-60 bolesnika godišnje.



# I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

## Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kiruških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji u punom opsegu sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Procjena zdravstvenih tehnologija jedna je od djelatnosti Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, propisana Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi (NN 124/11). Navedenim zakonom definirana je uloga Agencije u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“ Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravstvo na prijedlog Agencije.

U suradnji Službe za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting” objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije, <http://aaz.hr/hr/procjena-zdravstvenih-tehnologija/smjernice>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

Sukladno gore navedenom, **djelatnosti na području procjene zdravstvenih tehnologija na nacionalnoj i međunarodnoj razini** od listopada 2009. provodi Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije (Služba za HTA) Agencije.

**Aktivnosti na međunarodnoj razini** provode se od 2010. godine unutar europskih projekata u okviru drugog i trećeg Programa djelovanja Zajednice u području javnog zdravlja (2008. – 2013. i 2014.-2020.), tzv. zajedničkim akcijama: European network for Health Technology Assessment Joint Action 1, 2010-2012; European network for Health Technology Assessment Joint Action 2, 2012-2015; European network for Health Technology Assessment Joint Action 3, 2016-2019.

**Ciljevi međunarodne suradnje na zajedničkim HTA unutar okvira EUnetHTA** su omogućiti zajednički proces i završne dokumente zajedničkih procjena zdravstvenih tehnologija u suradnji europskih HTA ustanova u primjerenom vremenskom razdoblju, bez dupliciranja procjena, a s posljedičnim značajnim povećanjem broja nacionalnih procjena zdravstvenih tehnologija temeljem njihove prilagodbe na nacionalnu razinu; edukacija; diseminacija i jačanje kapaciteta HTA ustanova.

## **II Procjena zdravstvene tehnologije: Alektinib (Alecensa<sup>®</sup>) kao monoterapija za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapređovalim, ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica**

### **1. Uvod i metode**

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje zatražio je procjenu zdravstvene tehnologije vezano uz proširenje indikacije uz lijek alektinib – Alecensa na osnovnoj listi lijekova Zavoda i Popisu posebno skupih lijekova i na prvu liniju liječenja: “Kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s uznapređovalim rakom pluća nemalih stanica pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma: a) kao prva linija; b) prethodno liječenih krizotinibom (KLASA: UP/I-530-02/18-01/32, URBROJ: 338-01-12-18-02, od 27. veljače 2018.). Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, zaprimljene putem pošte 2. ožujka 2018. godine, Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije pripremila je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvene tehnologije pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju obveznu ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici), nedostatak zaposlenika u Službi i nedostatna financijska sredstva.

Ekonomске analize samo su dio HTA procjena. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti radi nepostojanja stručnjaka za iste. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

**Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije aktivno je sudjelovala kao ko-autor u međunarodnoj procjeni (EUnetHTA JA3, WP4) relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti zdravstvene tehnologije, lijeka alektiniba (Alecensa<sup>®</sup>) kao monoterapije za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapređovalim, ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica. Dokument završne procjene “Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)”, objavljen je 22. siječnja 2018. na web stranicama EUnetHTA (<http://eunetha.eu/outputs/wp4-ptja03-alectinib-alecensa-monotherapy-first-line-treatment-adult-patients-alk-positive-a>). Isti se nalazi u prilogu ovog dokumenta.**

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija navedeni HTA dokument prilagođen je na nacionalnu razinu, nakon službene zamolbe za procjenom zaprimljenom od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje 2. ožujka 2018.

**2. Bolest u kojoj se primjenjuje navedena zdravstvena tehnologija** (Izvor: Afatinib, erlotinib, gefitinib, krizotinib i pemetreksed u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica (engl. Afatinib, erlotinib, gefitinib, crizotinib and pemetrexed in patients with non-small-cell lung cancer, NSCLC): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 12/2015.)

### **2.1. Karcinom pluća**

Karcinom pluća maligni je primarni tumor pluća; histološki se dijeli na karcinom pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC) i karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC).

#### ***Rizični čimbenici***

Pušenje

Najvažniji čimbenik rizika za rak pluća općenito je pušenje, odnosno duhan. Pušenje lula i cigara nosi veći rizik od pušenja cigareta, iako je pušenje cigareta uobičajenije. Što osoba duže i količinski više puši, rizik je veći, ali se pokazalo da je dužina vremena pušenja važnija od količine. U skladu s tim, početak pušenja u mlađoj dobi nosi veći rizik nego u zrelijoj odnosno starijoj. Prestanak pušenja smanjuje rizik u odnosu na nastavak pušenja. Pasivno pušenje također predstavlja faktor rizika, ali je rizik manji nego za osobno pušenje.

#### ***Prevalencija pušenja u Hrvatskoj***

U Hrvatskoj su otprilike 33% muškaraca, te 21% žena pušači, a prevalencija pušenja se razlikuje među regijama. Prema podacima Global Tobacco Surveillance System Data (GTSSData), 2011. je u Hrvatskoj pušilo 27% mladih osoba (13-15 godina), i to 26,7% mladića, te 27% djevojaka (Global Youth Tobacco Survey, 2011), a 2005. 36,6% studenata medicine, i to 35,9% studenata i 37,2% studentica (Global Health Professions Student Survey, 2005).

Ostali čimbenici rizika

Dokazani su još neki čimbenici rizika, ali ga oni povećavaju puno manje u usporedbi s pušenjem. To su izlaganje plinovima radona, različitim tvarima (azbest), zatim zagađenje zraka, prijašnje bolesti pluća (npr. tuberkuloza, infekcija bakterijom *Chlamydia Pneumoniae*), pozitivna obiteljska anamneza, prijašnja terapija drugih vrsta raka (poput raka dojke, limfoma, raka testisa), prijašnji karcinom vezani uz pušenje (karcinomi glave i vrata), te stanja oslabljene imunosti (npr. AIDS ili nakon transplantacije organa).

#### ***Čimbenici rizika prema histološkim podtipovima***

Ključni čimbenik rizika koji se veže uz rak pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC), te uz planoncelularni NSCLC je pušenje pa se puno češće javlja u pušača, dok se adenokarcinom javlja i u nepušača (Cancer Research UK).

Obzirom da je u mlađim dobnim skupinama proporcija žena u incidenciji raka pluća za oba spola veća, te je veća proporcija žena u skupini pacijenata s NSCLC-om koji nikad nisu pušili,

što je različito od općih epidemioloških odrednica oboljelih od raka pluća, sve se više nameće mogućnost da se radi o posebnom kliničkom entitetu NSCLC, s drugačijim genetičkim i biološkim odrednicama.

### ***Simptomi bolesti***

Simptomi raka pluća razlikuju se ovisno o lokalizaciji tumora i stupnju proširenosti.

Simptomi vezani uz lokalnu progresiju

U sasvim ranoj fazi, moguće je da je karcinom potpuno asimptomatski. Lokalnom progresijom tumora mogu se razviti simptomi poput kašlja, otežanog disanja, boli u prsima, te iskašljavanja krvi i sukrvica (hemoptiza). U slučaju da je tumor zahvatio živac, mogu se javiti simptomi, kao primjerice bol u ramenu koja se širi niz ruku (tzv. Pancoastov sindrom) ili paralize glasnica. Ako tumorski proces zahvati jednjak, može doći do otežanog gutanja (disfagije), a ako opstruira velike dišne puteve, može uzrokovati kolaps dijela pluća, te posljedičnu infekciju (pneumoniju ili apsces) kolabiranog dijela pluća.

Simptomi vezani uz metastaze

Ako dođe do metastaziranja, javljaju se simptomi ovisno o lokalizaciji metastaza kao što su bol u kostima (kod metastaza u kosi), ili neurološki simptomi (kod metastaza u mozak).

Paraneoplastički simptomi

Ako tumorske stanice proizvode hormonima slične tvari javljaju se paraneoplastički simptomi. Češće se javljaju kod SCLC (najčešće se javlja Cushingov sindrom), ali mogući su i NSCLC-a (najčešće proizvode tvari slične paratireoidnom hormonu, pa se javlja povišena razina kalcija u krvi).

Nespecifični simptomi i simptomi vezani uz terapiju

Neki simptomi, poput slabosti, umora i gubitka težine, mogu se naći kod većine karcinoma, pa tako i kod bolesnika s rakom pluća. Nadalje, kao pacijenata koji primaju terapiju također se mogu javiti nuspojave vezane uz navedenu.

Psihološki simptomi

Svi navedeni simptomi mogu imati, a najčešće i imaju, psihološke posljedice kod bolesnika. Često se javlja i depresija (u 56% hrvatskih pacijenata oboljelih od NSCLC).

## **2.2. Podatci o morbiditetu i mortalitetu**

### ***Procjene EUCAN-a***

Prema procjenama EUCANA-a (<http://eco.iarc.fr/eucan/>), u odnosu na druge Europske zemlje, Hrvatska je imala srednje visoku incidenciju i mortalitet od karcinoma pluća u žena, za razliku od većine susjednih zemalja gdje su i incidencija i mortalitet bili viši u odnosu na ostatak kontinenta. Kod muškaraca su i incidencija i mortalitet bili među najvišima u Europi,

sa sličnim stopama kao u susjednim zemljama. Hrvatska je s dobno standardiziranom stopom incidencije u muškaraca (Europska populacija) od 85,4 te dobno standardiziranom stopom mortaliteta (Europska populacija) od 80,2 bila na 6. mjestu u Europi i za incidenciju i za mortalitet (iza Mađarske, Makedonije, Srbije, Poljske i Crne Gore).

Prema procjenama EUCANA, rak pluća je najčešći tumor kod muškaraca, a treći najčešći kod žena, iza karcinoma dojke i kolona. Za karcinom pluća je omjer mortaliteta i incidencije lošiji nego za većinu drugih karcinoma. Kod muškaraca je prema EUCANU udio karcinoma pluća i bronha u incidenciji svih karcinoma u Hrvatskoj u 2012. bio 18,51%, a u mortalitetu 27,39%. Kod žena je udio u incidenciji svih karcinoma u Hrvatskoj u 2012. bio 7,44%, ali je udio u mortalitetu bio 12,03%.

### **Podaci Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo**

Prema podacima Biltena br. 37 Registra za rak, HZJZ-a ([http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012\\_final.pdf](http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012_final.pdf)), u 2012. bilo je 2046 muškaraca i 674 žene oboljele od karcinoma traheje, bronha i pluća (ukupno 2720), dok je 2106 muškaraca, te 679 žena umrlo od karcinoma traheje, bronha i pluća. U muškaraca je to bio najčešći karcinom u Hrvatskoj (18% svih karcinoma), dok je kod žena bio treći najčešći (7% svih karcinoma u žena) iza karcinoma dojke i karcinoma debelog crijeva. U razdoblju od 2008.-2011. broj novih slučajeva godišnje s karcinomom traheje, bronha i pluća kretao se od 2534 do 2922 bolesnika (2008. n=2534; 2009. n=2936; 2010. n=2677; 2011. n=2922). U Registru za rak navedeni karcinom se registrira zbrajanjem podataka karcinoma traheje (MKB-10 šifra C33) te karcinoma bronha i pluća (MKB-10 šifra C34). U muškaraca je prema pokazateljima kvalitete histološki verificirano 55%, a kod žena 50% karcinoma traheje, bronha i pluća. Precizna procjena veličine ciljne populacije stoga nije moguća na osnovu javno dostupnih podataka. Stope incidencije u 2012. godini raka traheje (C33) na 100000 stanovnika bile su 0,2 za muškarce, te 0,1 za žene, dok je stopa incidencije raka bronha i pluća (C34) bila 98,8 za muškarce, te 30,2 za žene. Više stope za oba spola registrirane su u starijim dobnim skupinama, i u svim dobnim skupinama više u muškaraca nego u žena. U podacima Registra za rak također se navodi i broj i postotak novih slučajeva raka bronha i pluća prema stadiju (klasificira se kao lokaliziran, regionalne metastaze u limfne čvorove, udaljene metastaze, te nepoznat stadij) u 2012. godini. Iako su podaci limitirani činjenicom da je za 32% novoregistriranih karcinoma bronha i pluća kod muškaraca, te 38% kod žena stadij nepoznat, čini se da se većina karcinoma bronha i pluća u Hrvatskoj dijagnosticira u stadiju s regionalnim ili udaljenim metastazama.

Spol	Ukupno	Lokaliziran		Regionalne metastaze		Udaljene metastaze		Nepoznato	
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Muški	2042	162	6,7	541	29,1	676	36,5	661	32,4
Ženski	671	54	9,1	136	23,0	225	38,0	256	38,2

**Preživljenja** se razlikuju ovisno o histološkom tipu, te stadiju u kojem je tumor dijagnosticiran, kao i terapiji koja je primjenjena.

Također se razlikuju između pojedinih država, a petogodišnja preživljenja smatraju se ključnim mjerilom učinkovitosti sustava u skrbi za pojedini malignom. Prema rezultatima EURO CARE-5 studije, petogodišnje preživljenje za karcinom pluća (agregirani podaci za sve histološke podtipove) u Hrvatskoj je bilo 14,8%, što je više od europskog prosjeka, te također više od većine zemalja u regiji. Usporedbe s odabranim zemljama su prikazane u donjoj tablici.

Petogodišnje dobno standardizirano relativno preživljenje pacijenata s rakom pluća dijagnosticiranih u razdoblju od 2000. do 2007., odabrani podaci EURO CARE- 5 studije.

Zemlja	Petogodišnje dobno standardizirano relativno preživljenje (95% CI)
Europski prosjek*	13,% (12.9-13.1%)
Hrvatska	14,8% (14.2-15.5%)
Austrija	16,7% (16.1-17.2%)
Bugarska	6,2% (5.8-6.7%)
Češka	11,55% (11.0-11.9%)
Slovačka	10,3% (9.6-11.0%)
Slovenija	10,7% (9.9-11.6%)

\*Izračunato 'population weighted means of the country-specific relative survival estimates'

Na europskoj razini je dob bila važan prediktor preživljenja, koje je variralo od 24,3% (23.4–25.1%) za dobne skupine 15-44 do samo 7,9% (7.7-8.1%) za pacijente starije od 75 godina.

Europski prosjek preživljenja je značajno porastao na 13,4% (13.2-13.6%) u zadnjem razdoblju koje se promatralo (2005.-2007.), u odnosu na najranije razdoblje (1999.-2001.) kad je bilo 11,6% (11.4-11.8%).

### ***Trendovi i projekcije stopa incidencije i mortaliteta u budućnosti***

U razdoblju od 1988. do 2008. trendovi dobno standardiziranih stopa incidencije i mortaliteta bili su u padu u muškaraca mlađih od 70 godina, i to prosječno 1,3% godišnje za incidenciju, te od 1,1% za mortalitet. Tzv. Joinpoint analiza trendova našla je tri joinpointa, odnosno točke prekretnice u mortalitetu kod muškaraca. Od 1988. do 1992. mortalitet je pao, pa rastao (nije značajno) do 1998., nakon čega je ponovno počeo padati do 2008.

Kod žena starijih od 40, s druge strane trendovi incidencije i mortaliteta su u porastu, i to prosječno 1,75 godišnje za incidenciju, a 1,9% za mortalitet. Nađen je jedan joinpoint za mortalitet, u 1994., do kada je mortalitet pao, a zatim je počeo rasti do 2008.

Hrvatski trendovi su slični onima u većini Europskih zemalja za isto razdoblje, u kojima je zabilježen pad kod muškaraca, a porast kod žena. I za incidenciju i za mortalitet su trendovi u zadnjih 10 godina (2000.-2010.) povoljniji nego kod većine zemalja u regiji (za Hrvatsku - 2,8% godišnje incidencija i - 0,8% mortalitet kod muškaraca, te - 1,8% incidencija kod žena godišnje). Mortalitet kod žena je jedini u porastu (3,1%), slično kao u okolnim zemljama.

*Predikcije GLOBOCAN 2012 baze podataka za oba spola do 2035. godine*

Prediktivne analize GLOBOCAN 2012 baze podataka (<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>) koje uzimaju u obzir demografske učinke i procjene stopa incidencije i mortaliteta u 2012. predviđaju da će 2035. godine broj oboljelih od raka pluća u Hrvatskoj narasti na 3629 za oba spola (2757 muškaraca i 872 žene), a broj umrlih na 3333 (2595 muškaraca i 738 žena).

### **Procjena posljedica raka pluća**

Nema preciznih i pouzdanih procjena posljedica raka pluća, odnosno NSCLC-a na hrvatsko društvo. Prema on-line analizi u Global Burden of Disease (GBD) baze podataka Instituta za metriku i evaluaciju zdravlja (Institute for Health Metrics and Evaluation) Sveučilišta u Washingtonu, <http://www.healthdata.org/>, rak pluća je u 2010. bio treći vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj, te treći po redu uzrok najvećeg broja YLL-a (engl. Years of Life Lost) (iza ishemijske bolesti srca i inzulta), što se ne mijenja od 1990., dok za prva dva uzroka padaju broj smrti i YLLs.

Oba spola

Nema preciznih i pouzdanih procjena posljedica raka pluća, odnosno NSCLC-a na hrvatsko društvo. On-line analizom u Global Burden of Disease (GBD) baze podataka Instituta za metriku i evaluaciju zdravlja (Institute for Health Metrics and Evaluation) Sveučilišta u Washingtonu, <http://www.healthdata.org/search-gbd-data>, rak pluća u 2010. u Hrvatskoj uzrokovao je 54,830 DALY-a (engl. Disability-Adjusted Life Year) (11,094 DALY-a u žena, 43,735 DALY-a u muškaraca), te 54,271 YLL (10, 974 YLL u žena, te 43,295 YLL u muškaraca). 1990. u Hrvatskoj rak pluća uzrokovao je 55,635 YLL, što je zatim naraslo na 59,814 YLL u 1995., 60,049 YLL u 2000., te 58,641 YLL u 2005., a onda palo na 54,830 YLL u 2010. Veći broj DALY-a i YLL od raka pluća je bio u muškaraca u većini dobnih skupina.

### **2.3 Karcinom pluća malih stanica (engl. small cell lung cancer, SCLC)**

Javlja se u otprilike 10-20% svih oboljelih od karcinoma pluća. Vrlo je agresivan i često se dijagnosticira u uznapredovaloj fazi.

#### **Karcinom pluća malih stanica**

<b>Stadij bolesti</b>	<b>5-godišnje preživljenje, %</b>
Ograničena bolest	20%
Proširena bolest	<5%



## 2.4 Karcinom pluća ne-malih stanica (engl. non small cell lung cancer, NSCLC)

U ovoj skupini je nekoliko podtipova, koji se histološki različito prezentiraju, dok im je klinička prezentacija slična, i svi se od raka pluća malih stanica razlikuju po tome što su u pravilu manje agresivni, pa se češće mogu dijagnosticirati i dok su još lokalizirani. Tri su najčešća podtipa:

1. Karcinom pločastih stanica ili planocelularni karcinom
2. Adenokarcinom
3. Karcinom velikih stanica je karakteriziran velikim stanicama pod mikroskopom, i obično je agresivniji od prva dva podtipa NSCLC-a.

Ponekad se ne može odrediti koji je histološki podtip NSCLC-a pa se govori o NOS-NSCLC-u (engl. Not otherwise specified).

2011. godine preporučena je nova klasifikacija adenokarcinoma pluća zbog nekoliko razloga: adenokarcinom ili NSCLC "not otherwise specified, NOS" trebaju biti testirani na EGFR mutacije zbog predviđanja terapijskog odgovora na EGFR inhibitore tirozin kinaze; histologija adenokarcinoma je prediktivni čimbenik za poboljšani ishod uz terapiju pemetreksedom; skvamozni karcinom predstavlja rizični faktor za krvarenje opasno po život uz terapiju bevacizumabom.

### Karcinom pluća ne-malih stanica, TNM-klasifikacija 7. izdanje

Stadij bolesti	TNM-klasifikacija 7. izdanje	5-godišnje preživljenje, %
IA	T1a-T1bN0M0	73
IB	T2aN0M0	58
IIA	T1a-T2aN1M0 ili T2bN0M0	46
IIB	T2bN1M0 ili T3N0M0	36
IIIA	T1a-T3N2M0 ili T4N0-1M0	24
IIIB	T4N2M0 ili T1a-T4N3M0	9
IV	Bilo koji T bilo koji N M1a ili M1b	<5%

M0 bez udaljenih metastaza; M1 udaljene metastaze

Histopatološki podtip može biti pouzdano dijagnosticiran na citološkim nalazima u 75% slučajeva. Dijagnoza NSCLC-NOS (eng. Non-Small-Cell Lung Cancer- Not Otherwise Specified) češća je u citološkim nalazima nego li u (kirurških) biopsija. Analiza mutacija, poput EGFR (epidermalni faktor rasta) analize, može uspješno biti provedena u više od 90% citoloških uzoraka.

### **2.4.1. Podjela NSCLC karcinoma temeljem prisustva odnosno odsustva određenih mutacija**

NSCLC karcinomi se na genetskoj-molekularnoj razini mogu podijeliti na osnovu prisustva odnosno odsustva određenih mutacija. Jedna je skupina mutacija bitna u kontekstu tehnologije koja se procjenjuju u ovom izvješću.

#### **Mutacije ALK (engl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*)**

Kinaza anaplastičnog limfoma (engl. Anaplastic lymphoma kinase, ALK), poznata i kao ALK tirozin kinaza receptor (engl. ALK tyrosine kinase receptor) ili CD246, je enzim koji je u ljudi kodiran s ALK genom. ALK inhibitori su potencijalni antikancerogeni lijekovi koji djeluju na tumore s ALK varijacijama kao što je EML4-ALK translokacija. Fuzijski gen između EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) i ALK je u nekim slučajevima odgovoran za stvaranje NSCLC.

Radi se o mutaciji receptorske tirozin kinaze koja je promijenjena u različitim karcinomima, uključujući i NSCLC. Vjeruje se da dolazi do fuzije ALK u različitim kombinacijama, što dovodi do povećane kinazne aktivnosti i aktivacije staničnih puteva uključenih u stanični rast i proliferaciju. Češće se javlja u nepušača, 'light' pušača (manje od 10 kutija godišnje) te je povezana s mlađom dobi. U većini slučajeva se ALK mutacije ne poklapaju s EGFR mutacijama. Nađeno je više različitih varijanti ALK-fuzija, od kojih su neke povezane sa stečenom rezistencijom na terapiju ALK kinaznim inhibitorima.

Učestalost u karcinomima pluća opisuje se od 3-5%, prema nekim literaturnim podacima oko 2-7%, ovisno o populaciji.

#### **Procjena ciljne populacije s ALK pozitivnim mutacijama**

Precizna procjena veličine ciljne populacije u Hrvatskoj nije moguća na osnovu javno dostupnih podataka.

#### ***Procjena ciljne populacije za liječenje monoterapijom alektinibom u 1. liniji liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća ne-malih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. anaplastic lymphoma kinase, ALK)***

Prema dolje navedenoj procjeni ciljna populacija u Hrvatskoj za liječenje monoterapijom alektinibom u 1. liniji liječenja shodno odobrenoj indikaciji je oko **36-60 bolesnika godišnje**.

Obrazloženje: U Hrvatskoj se godišnje dijagnosticira oko 2700 novih bolesnika s karcinomom pluća (prosječna vrijednost broja novih slučajeva u razdoblju od 2008.-2012. godine). Prema literaturnim podacima 85% čine bolesnici s karcinomom pluća nemalih stanica (n=2295). Oko 65%, od tih 2295 bolesnika nalazi se u inoperabilnom stadiju IIIB i IV, dakle kandidati su za primjenu sistemske terapije (n=1491). Oko 35% bolesnika nalazi se u stadiju bolesti I-IIIa (n=945), a od njih će oko 40% razviti uznapredovalu ili metastatsku bolest (n=378). Tako će

prema procjenama oko 1869 bolesnika godišnje biti dostupno za sistemska terapiju. Oko 65% NSCLC čine neskvamozni karcinomi (n=1214 bolesnika); prema literaturnim podacima njih oko 3-5% ima ALK pozitivu mutaciju (n=36-60), uz mogućnost primjene 1. linije liječenja.

### **Molekularni testovi**

Kad god je to moguće, u bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica (NSCLC) trebalo bi procijeniti tumor na prisutnosti pokretačke mutacije. Smjernice College of American Pathologists (CAP), International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) i Association of Molecular Pathologists (AMP) preporučuju analizu bilo primarnog tumora ili metastaze na receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) i kinaze anaplastičnog limfoma (ALK) za sve bolesnike čiji tumor sadrži element adenokarcinoma, bez obzira na kliničke karakteristike pacijenta.

Metode za probir bolesnika s NSCLC na pokretačke mutacije i druge abnormalnosti se kontinuirano razvijaju i ne postoji jedna standardna platforma za testiranje. Općenito, koristi se nekoliko tehnika:

Sekvencioniranje gena je najopsežnija metoda za ispitivanje mutacije. Direktno sekvencioniranje može se koristiti za otkrivanje kada ciljna abnormalnosti nije poznata, ali taj proces može biti skup i dugotrajan. Nadalje, kako bi se otkrila direktnim sekvencioniranjem, mutacija mora biti prilično rasprostranjena među svim stanicama u uzorku tkiva.

Sljedeća generacija sekvencioniranja nadilazi mnoge nedostatke direktnog sekvencioniranja. Ovaj masivni usporedni pristup, oslanjajući se uglavnom na automatizaciju, pohranu podataka i računalnu obradu, omogućuje kvantitativnu analizu rijetkih alela i istodobno vrednovanja više gena ili čak cijelih genoma, ali se još uvijek ne koristi rutinski u kliničkoj praksi.

Alel-specifično testiranje analizira DNA za unaprijed definirane abnormalnosti. Prije poduzimanja potrage za mutiranim alelom, sirova DNA je obično amplificirana korištenjem lančane reakcije polimeraze (PCR), omogućujući detekciju rijetkih signala s većom osjetljivošću. Ova metoda teži biti bržom i jeftinijom, ali samo unaprijed određeni ciljevi mogu biti identificirani. Stoga alel-specifično testiranje ne može biti upotrijebljeno za identifikaciju novih abnormalnosti.

Masena spektrometrija, metoda koja analizira kratke komadiće DNA temeljem njihove mase i može otkriti kada je segment različite molekularne težine nego što se očekivalo, što je jednako mutaciji. Ova metoda također može identificirati samo unaprijed definirane abnormalnosti.

Fluorescentna in situ hibridizacija, engl. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), obično se koristi za otkrivanje genetskih translokacija, amplifikacija i drugih prerazmjesta. Korištenjem FISH metode, DNA probe se koriste za ispitivanje kromosoma na prisutnost ili odsutnost određenog slijeda DNA. Slijedeći denaturacije, fluorescentno obilježena DNA

proba hibridizirana je izravno s kromosomima na pločici (stoga, izraz "in situ" hibridizacija); neposredna detekcija fluorescentnog signala moguća je fluorescentnim mikroskopom.

Uloga imunohistokemije, engl. Immunohistochemistry, IHC se razvija. IHC se smatra alternativom za FISH metodu u ocjenjivanju ALK translokacija. Međutim, IHC se trenutno ne preporučuje za testiranje EGFR pokretačke mutacije dok pozitivni ili negativni rezultati dobiveni s IHC nužno ne koreliraju s prisutnošću ili odsutnošću EGFR mutacije.

Mnogostruka genotipizacija, engl. Multiplexed genotyping - omogućuje ispitivanje cijelog panela genotipova od interesa u jednom vremenu, iz jednog uzorka tkiva, umjesto izvođenja testova redom jedan po jedan. Taj je pristup učinkovit za većinu tkiva, posebno kada se radi o malim uzorcima tumora. Osim toga, mnogostruka genotipizacija je najviše vremenski učinkovit postupak za probir bolesnika i na taj način pospješuje brzo liječenje ili uključivanje u protokol.

Smjernice za molekularno testiranje za izbor pacijenata oboljelih od karcinoma pluća za EGFR i ALK inhibitore tirozin kinaze (Smjernice Koledža američkih patologa, Međunarodnog udruženja za proučavanje karcinoma pluća i Udruge za molekularnu patologiju) daju slijedeće preporuke:

Laboratoriji trebaju koristiti ALK FISH test korištenjem dvostruko-označenih kratkih segmenata DNK, proba(engl. dual-labeled break-apart probes) za odabir pacijenata za ALK TKI terapiju; ALK imunohistokemija, ako je pažljivo validirana, može se smatrati metodologijom probira za odabir uzoraka za ALK FISH testiranje (Razina dokaza: B);

Reverzna transkriptaza-lančana reakcija polimeraze (RT-PCR) se ne preporučuje kao alternativa za FISH u odabiru pacijenata za terapiju ALK inhibitorima (Razina dokaza: B).

FISH - zlatni standard za dijagnosticiranje ALK-pozitivnog NSCLC. Komercijalne break-apart probe uključuju dvije različito obojene (crveno i zeleno) probe s obje strane visoko konzervirane prijelomne točke unutar ALK-a. U ne-preuređenim stanicama, ležeće crvene i zelene probe rezultiraju u žutom (fuzijskom) signalu; u okruženju ALK preslagivanja, ove probe su razdvojene, a promatra se podjela na crvene i zelene signale. Atipični obrasci pregradnje su također identificirani i oni su također osjetljivi na ALK inhibiciju. Amplifikacija samog ALK gena nije prediktivna za odgovor na te agense i ne nosi isto značenje kao preuređenje.

IHC - Multipla monoklonska protutijela su razvijena za korištenje kod IHC otkrivanja ALK fuzijskog onkogeno, i IHC je korištenjem tih antitijela vrlo osjetljiva i specifična metoda. Stoga, IHC potencijalno može biti korišten za probir i dokazivanje prisutnosti ALK pozitivnosti. U Sjedinjenim Američkim Državama, FISH je jedini odobreni test za dijagnosticiranje ALK-pozitivnog NSCLC, a time i FISH treba koristiti za potvrdu rezultata IHC. U Europi, imunohistokemija se naširoko koristi za otkrivanje ALK preuređivanja.

## 2.5. Liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica

### Kirurško liječenje, terapija zračenjem, kemoterapija

Načini liječenja raka pluća ne-malih stanica su: kirurško liječenje, zračenje i kemoterapija.

**Kirurško liječenje** jest opcija liječenja ukoliko se radi tumoru koji se nije proširio izvan pluća. U uznapredovalom stadiju bolesti, kada se tumor proširio izvan samih pluća, palijativni kirurški zahvat može umanjiti nastale komplikacije.

**Terapija zračenjem** ovisno o tipu i veličini tumora te dozi zračenja provodi se sa svrhom zahvaćanja i uništavanja tumorskih stanica u fazi diobe.

**Kemoterapija** jest primjena lijekova koji uništavaju tumorske stanice zaustavljajući njihov rast i razmnožavanje. Ima sistemski učinak na organizam tako da osim na tumorske stanice djeluje i na zdrave stanice u tijelu, posebno one koje se brzo dijele kao što su stanice koštane srži. Lijekovi se uglavnom primjenjuju u tzv. ciklusima kako bi se u razdoblju njihove ne-primjene omogućilo organizmu da se regenerira.

**Adjuvantna kemoterapija** jest kemoterapija primjenjena kao dodatak kirurškom liječenju i/ili zračenju sa svrhom smanjenja rizika od povrata bolesti.

**Neoadjuvantna kemoterapija** jest ona koja se primjenjuje prije kirurškog zahvata s ciljem smanjenja tumorske mase prije zahvata.

Liječenje raka pluća ne-malih stanica ovisi o stupnju proširenosti bolesti, histološkom tipu tumora te općem stanju bolesnika. Plan liječenja mora donijeti multidisciplinarni tim (torakalni kirurg, radiolog, patolog, pulmolog i onkolog). Smjernice za farmakološko liječenje lokalno uznapredovalog i metastatskog karcinoma pluća ne-malih stanica nalaze se u poglavlju 6.1.1. prvotne procjene.

## 3. Opis zdravstvene tehnologije: alektinib u liječenju karcinoma pluća ne-malih stanica

Korišten je prijevod teksta vezan uz pitanja (tzv. Assessment element questions) unutar originalnog dokumenta gore navedene zajedničke međunarodne procjene: Što je alektinib i zdravstvene tehnologije usporedbe? [B0001]; Za koju indikaciju je alektinib dobio odobrenje za stavljanje lijeka na tržište ili CE oznaku? [A0020]; Koja je potencijalna korisnost alektiniba u odnosu na tehnologije usporedbe? [A0002]

### Alektinib

Alektinib je malomoekulski, aktivan u središnjem živčanom sustavu (eng. central nervous system, CNS), visoko selektivan i potentan pripadnik druge generacije inhibitora kinaze anaplastičnog limfoma (eng. anaplastic lymphoma kinase, ALK) i receptora preinačene

tijekom transfekcije (engl. rearranged during Transfection, RET) tirozin kinaze koji djeluje kao antineoplastik i unosi se peroralnim putem [5].

Alektinib je in vitro i in vivo pokazao aktivnost protiv mutiranih oblika enzima ALK, uključujući

mutacije odgovorne za rezistenciju na krizotinib. Glavni metabolit alektiniba (M4) pokazao je sličnu potentnost i aktivnost in vitro. Pretklinički podaci pokazali su da alektinib nije supstrat P-glikoproteina ni proteina rezistencije raka dojke (engl. Breast cancer resistance protein, BCRP), koji su oba efluksni prijenosnici u krvno-moždanoj barijeri, te stoga može ulaziti u središnji živčani sustav i zadržavati se u njemu. Također, alektinib nije supstrat polipeptidnog prijenosnika organskih aniona (engl. Organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1/B3.

Odobrene indikacije za alektinib su:

- Alektinib je indiciran kao monoterapija za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica (engl. Non small cell lung cancer, NSCLC).
- Alektinib je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica koji su prethodno liječeni krizotinibom.

Potencijalna korisnost alektiniba u odnosu na tehnologije usporedbe (krizotinib i ceritinib, odobrena monoterapija za prvu liniju liječenja ALK-pozitivnog uznapredovalog karcinoma pluća ne-malih stanica u EU) povezana je sa značajno dužim vremenom preživljenja bez napredovanja bolesti, neovisno o tome to jesu li bolesnici imali metastaze u središnjem živčanom sustavu na početku; superiorna učinkovitost u središnjem živčanom sustavu (smanjenje udjela bolesnika s novonastalim ili proširenim metastazama u središnji živčani sustav u 12 mjeseci); smanjenje incidencije neželjenih događaja te veća podnošljivost lijeka prijavljene od strane bolesnika [17].

Glavne značajke zdravstvene tehnologije od interesa kao i tehnologija usporedbe navedene su u tablicama 1. i 2.

### **Tehnologije usporedbe: krizotinib i ceritinib**

Krizotinib i ceritinib odobreni su za prvu liniju liječenja ALK-pozitivnog, uznapredovalog karcinoma pluća ne-malih stanica u EU. Budući da je ceritinib u Europi tek nedavno odobren, europske smjernice objavljene 2016. godine trenutno preporučuju krizotinib kao standard liječenja [8]. Međutim, oba lijeka smatraju se prikladnim tehnologijama usporedbe u odnosu na alektinib za ovu indikaciju.

## Krizotinib

Krizotinib je lijek iz skupine antineoplastika namijenjen liječenju odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica koji je *ALK* ili *ROS1* pozitivan.

Kao monoterapija indiciran je za:

- prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. anaplastic lymphoma kinase, ALK);
- liječenje odraslih bolesnika s prethodno liječenim uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. anaplastic lymphoma kinase, ALK);
- liječenje odraslih s ROS1-pozitivnim uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (NSCLC).

## Ceritinib

Ceritinib je peroralni, visoko selektivan i potentan inhibitor kinaze anaplastičnog limfoma koji pripada farmakoterapijskoj skupini antineoplastika i imunomodulatora. Inhibira autofosforilaciju ALK-a, ALK-om posredovanu fosforilaciju silaznih signalnih proteina i proliferaciju stanica raka ovisnih o ALK-u in vitro i in vivo.

Kao monoterapija indiciran je za:

- prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma;
- liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma koji su prethodno liječeni krizotinibom.

**Tablica 1. Osnovne značajke zdravstvene tehnologije od interesa i tehnologija usporedbe**

	Tehnologija	Tehnologija usporedbe	Tehnologija usporedbe
<b>Nezaštićeni naziv</b>	alektinib	krizotinib	ceritinib
<b>Zaštićeni naziv</b>	Alecensa	Xalkori	Zykadia
<b>Djelatna tvar</b>	alektinib hidroklorid	krizotinib	ceritinib
<b>Farmaceutski oblik/ci</b>	Tvrde kapsule 150 mg	Tvrde kapsule 200 mg Tvrde kapsule 250 mg	Tvrde kapsule 150 mg
<b>ATK oznaka</b>	L01XE36	L01XE16	L01XE28

**Kratica:** ATK= Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova; EMA=Europska Agencija za lijekove.

Izvori: Alecensa SmPC (EMA), posljednja izmjena: 11.1.2018; Xalkori SmPC (EMA), posljednja izmjena: 22.8.2017; Zykadia SmPC (EMA), posljednja izmjena 31.8.2017.

**Tablica 2. Način uzimanja i doziranje zdravstvene tehnologije od interesa i tehnologija usporedbe**

	<b>Tehnologija: alektinib</b>	<b>Tehnologija usporedbe: krizotinib</b>	<b>Tehnologija usporedbe: ceritinib</b>
<b>Način primjene</b>	Peroralno. Tvrde kapsule potrebno je progutati cijele i ne smiju se otvarati niti otapati. Moraju se uzimati s hranom.	Peroralno. Kapsule treba progutati cijele, najbolje s vodom, a ne smiju se drobiti, otapati niti otvarati. Mogu se uzimati s hranom ili bez nje.	Peroralno. Kapsule se trebaju uzimati peroralno, jedanput na dan, svakoga dana u isto vrijeme. Trebaju se progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati ili drobiti. Kapsule se moraju uzimati na prazan želudac te se najmanje dva sata prije i jedan sat nakon uzimanja doze ne smije ništa jesti.
<b>Veličina pakiranja</b>	224 (4 pakiranja po 56) tvrde kapsule 56 tvrdih kapsula 240 tvrde kapsule	Krizotinib 200 mg: 60 tvrdih kapsula u boci/kutiji. Krizotinib 250 mg: 60 tvrdih kapsula u boci/kutiji.	Višestruka pakiranja koja sadrže 150 (3 pakiranja po 50) tvrdih kapsula i jedinična pakiranja koja sadrže 40 tvrdih kapsula.
<b>Doziranje</b>	Preporučena doza alektiniba je 600 mg (četiri kapsule od 150 mg) dvaput na dan s hranom (ukupna dnevna doza od 1200 mg). Dozu alektiniba treba smanjivati u koracima od 150 mg dvaput na dan u skladu s podnošljivošću. Detalji povezani sa prilagođavanjem doze, ukoliko je to potrebno, te prekidu uzimanja mogu se pronaći u Sažetku opisa svojstava lijeka.	250 mg dvaput na dan (500 mg dnevno); uzima se kontinuirano. Detalji povezani sa prilagođavanjem doze, ukoliko je to potrebno, te prekidu uzimanja mogu se pronaći u Sažetku opisa svojstava lijeka.	Preporučena doza ceritiniba je 750 mg koja se uzima jedanput na dan, svakoga dana u isto vrijeme. Najveća preporučena doza je 750 mg dnevno. Detalji povezani sa prilagođavanjem doze, ukoliko je to potrebno, te prekidu uzimanja mogu se pronaći u Sažetku opisa svojstava lijeka.
<b>Kontraindikacije</b>	Preosjetljivost na alektinib ili neku od pomoćnih tvari.	Preosjetljivost na krizotinib ili neku od pomoćnih tvari Teško oštećenje jetre	Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
<b>Preporučeno trajanje liječenja</b>	Do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.	Dokle god bolesnik ima kliničku korist od terapije <sup>a</sup> .	Dokle god se uočava klinička korist.

Izvori: Alecensa SmPC (EMA), posljednja izmjena: 11.1.2018; Xalkori SmPC (EMA), posljednja izmjena: 22.8.2017; Zykadia SmPC (EMA), posljednja izmjena 31.8.2017.

<sup>a</sup>Sažetak osnove za odluku o lijeku Xalkori (Canada).



## IV Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života

### Sažetak zajedničke međunarodne procjene “Alektinib (Alecensa) kao monoterapija za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim, ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica”

#### 4.1. Okvir procjene

Tablica 3. Okvir procjene

Opis	Okvir procjene
Populacija	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prva linija liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim, ALK pozitivnim, karcinomom pluća ne-malih stanica</li><li>• ICD-10: C34.xx</li><li>• MeSH izrazi: karcinom, ne-male stanice pluća (C04.588.894.797.520.109.220.249; C08.381.540.140.500; C08.785.520.100.220.500)</li><li>• Validirani test na ALK mutaciju neophodan je za probir bolesnika s ALK pozitivnim NSCLC. Prije početka liječenja alektinibom potrebno je utvrditi ALK-pozitivan status NSCLC-a.</li><li>• Analiza podskupina: bolesnici koji na početku imaju metastaze na mozgu</li></ul>
Intervencija	<ul style="list-style-type: none"><li>• Preporučena doza alektiniba je 600 mg (četiri kapsule od 150 mg) dva puta dnevno, uzeta s hranom (ukupna dnevna doza 1200 mg). Liječenje alektinibom trebalo bi nastaviti dok ne dođe do napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.</li><li>• Alektinib je visoko selektivan i potentan inhibitor ALK i RET tirozinske kinaze.</li></ul>
Tehnologija usporedbe	<ul style="list-style-type: none"><li>• Krizotinib (izravna usporedba), 250 mg dva puta dnevno (ukupna dnevna doza od 500 mg), je selektivan, malomolekulski inhibitor ALK receptorske tirozin kinaze i njezinih onkogenih inačica (tj. ALK-inačica nastalih fuzijom i odabranih mutacija ALK-a)</li><li>• Ceritinib (neizravna usporedba, mrežna meta-analiza), 750 mg jednom dnevno, je visoko selektivan i potentan inhibitor ALK-a</li><li>• Prema odobrenim indikacijama za prvu liniju liječenja</li><li>• Budući da podaci ispitivanja izravne usporedbe alektiniba s ceritinibom nisu dostupni, potrebna je neizravna usporedba – mrežna meta- analiza</li><li>• Obrazloženje: tehnologije usporedbe odabrane su na temelju podataka iz dokumenata podnesenih od strane proizvođača, odgovarajućih EPAR-a [3] [4] i SmPC-a [5-7], kliničkih smjernica [8] [9] i</li></ul>

	EUnetHTA smjernice [10]
<b>Ishodi</b>	<p>Za domenu Klinička učinkovitost:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarni ishod: ukupno vrijeme preživljenja (engl. Overall survival, OS), vrijeme preživljenja bez napredovanja bolesti (engl. Progression-free survival, PFS)</li> <li>• Sekundarni ishodi: vrijeme do napredovanja bolesti u središnji živčani sustav (engl. Time to CNS progression); stopa objektivnog odgovora (engl. Objective response rate, ORR); kvaliteta života povezana sa zdravljem (engl. Health-related quality of life, HRQoL); ostali ishodi važni bolesnicima (engl. Other patient-reported outcomes); stopa objektivnog odgovora središnjeg živčanog sustava (engl. CNS objective response rate); trajanje odgovora središnjeg živčanog sustava (engl. CNS duration of response)</li> </ul> <p>Za domenu Sigurnost:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neželjeni događaji (engl. adverse events, AE) Bilo koji neželjeni događaji (engl. Any AEs); ozbiljni neželjeni događaji (engl. Serious adverse event, SAE); najučestaliji neželjeni i ozbiljni neželjeni događaji; smrt kao ozbiljan neželjeni događaj; prekid liječenja zbog neželjenih događaja; neželjeni događaji koji dovode do smanjenja doze; neželjeni događaji od posebnog interesa/neželjeni događaji GRADE stupnja 3 ili većeg</li> </ul> <p>Obrazloženje: Ishodi su odabrani na temelju preporuka kliničkih smjernica [9, 11] i EUnetHTA smjernica [12].</p>
<b>Dizajn ispitivanja</b>	<p>Učinkovitost:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizirana kontrolirana ispitivanja</li> </ul> <p>Sigurnost:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizirana kontrolirana ispitivanja</li> <li>• Nerandomizirana kontrolirana ispitivanja (ukoliko je primjenjivo)</li> <li>• Prospektivne studije s ili bez kontrolne skupine (ukoliko je primjenjivo)</li> <li>• Podaci o nadzoru lijeka poslije stavljanja na tržište koji se odnose na neželjene događaje povezane s alektinibom (ukoliko je primjenjivo)</li> </ul> <p>Organizacijska, etička, socijalna i pravna načela (ukoliko je potrebno):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kvalitativne i kvantitativne studije, izvješća ili mišljenja u skladu s EUnetHTA Core Modelom 3.0 [13]</li> </ul> <p>Uključene su studije samo na engleskom jeziku.</p>

Kratice: ALK= kinaza anaplastičnog limfoma; CNS= središnji živčani sustav (engl. Central nervous system); EPAR= Europsko javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku (engl. European public assessment report); ICD= Međunarodna klasifikacija bolesti (eng. International Classification of Diseases); MeSH= predmetna odrednica (engl. Medical Subject Headings); NMA= mrežna meta analiza (engl. Network meta-analysis); NSCLC= karcinom pluća ne-malih stanica (engl. Non-small cell lung cancer); RET= onkogen preinačen tokom transfekcije (engl. Rearranged during transfection); SAE= ozbiljni neželjeni događaj (engl. Serious adverse event); SmPCs= sažetak karakteristika lijeka (engl. Summaries of product characteristics).

## **4.2. Uvod**

Cilj je procijeniti relativnu kliničku učinkovitost i sigurnost alektiniba kao monoterapije u prvoj liniji liječenja odraslih bolesnika s uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica (engl. Non-small cell lung cancer, NSCLC), pozitivnim na kinazu anaplastičnog limfoma (engl. Anaplastic lymphoma kinase, ALK), u usporedbi s krizotinibom i ceritinibom.

### **Opis tehnologije procjene i zdravstvene tehnologije usporedbe**

Alektinib (Alecensa®) je potentan, visoko selektivan, inhibitor anaplastične limfomne kinaze (ALK) aktivan u središnjem živčanom sustavu koji se uzima oralno. Kao monoterapija, indiciran je u prvoj liniji liječenja odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica te za liječenje odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim karcinomom pluća ne-malih stanica koji su prethodno liječeni krizotinibom [B0001, A0020]. Alektinib je pokazao aktivnost protiv mutantnih oblika ALK-a, uključujući mutacije odgovorne za rezistenciju na krizotinib te se može samostalno distribuirati i zadržati unutar središnjeg živčanog sustava [B0001].

Krizotinib i ceritinib također su odobreni kao monoterapija u prvoj liniji liječenja ALK-pozitivnog uznapredovalog karcinoma pluća ne-malih stanica na području Europske unije (EU). S obzirom da je ceritinib tek nedavno odobren u gore navedenom pogledu, Europske smjernice objavljene 2016. godine kao standard njege u ovome trenutku preporučuju krizotinib. Međutim, oba lijeka smatraju se prikladnim tehnologijama usporedbe za alektinib u prvoj liniji liječenja [B0001, A0020].

Navedena korist alektiniba vezana je uz značajno duži period preživljenja bez progresije bolesti (engl. Progression-free survival, PFS) bez obzira na to jesu li bolesnici imali metastaze u središnjem živčanom sustavu na početku; superiornu učinkovitost u središnjem živčanom sustavu (smanjenje broja bolesnika s novim ili progresivnim metastazama u središnjem živčanom sustavu nakon 12 mjeseci); nižu učestalost neželjenih događaja i veću toleranciju koju su navodili bolesnici [B0002].

Prisutnost genetskih defekata koji utječu na ALK ('ALK-pozitivni' status) prethodno mora biti potvrđena odgovarajućim metodama [B0008].

## **4.3. Zdravstveni problem**

Karcinom pluća je najučestaliji oblik karcinoma tijekom nekoliko proteklih desetljeća te je ujedno najčešći uzrok smrti povezanih s karcinomom u svijetu. Karcinom pluća ne-malih stanica je najčešći tip karcinoma pluća, no molekularna analiza omogućuje daljnju podjelu karcinoma pluća. ALK-pozitivni karcinom pluća ne-malih stanica češći je u osoba koje nikada nisu pušile, u određenom histološkom podtipu (tj. adenokarcinomima) te kod mlađih bolesnika (prosječna dob u kojoj je postavljena dijagnoza iznosi 52-58 godina) [A0002].

S obzirom da su karcinomi pluća asimptomatski tijekom dugog vremenskog razdoblja, obično se dijagnosticiraju u kasnoj fazi. Stoga je očekivano trajanje života bolesnika s uznapredovalim ili metastaziranim karcinomom pluća ne-malih stanica vrlo kratko. Manje od 5% takvih bolesnika živi su 5 godina nakon dijagnoze, a obično preživljavaju samo oko 8 do 10 mjeseci [A0004].

Za bolesnike s ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica dostupne su specifične terapije usmjerene na ALK. U ovom trenutku, standardna terapija u Europi je terapija krizotinibom, ali se još uvijek redovito bilježi razvoj metastaza u mozgu [A0025]. U Europskoj uniji procjenjuje se da je u 2012. godine bilo oko 313.000 novih slučajeva i 270.000 smrtnih slučajeva povezanih s karcinomom pluća. Od navedenih bolesnika, njih oko 11.000 do 12.000 bilo bi prikladno za tretman specifičnom terapijom usmjerenom na ALK kao inicijalnom terapijom [A0023].

#### **4.4. Metode**

Kao polazna točka upotrijebljen je dio EUnetHTA dokumenta „Pharmaceutical evidence submission“, podnesenog od strane proizvođača.

Za domene Klinička učinkovitost i Sigurnost, sustavno pretraživanje literature, prema unaprijed definiranoj strategiji pretraživanja, provedeno je od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u veljači 2017. i to u ključnim kliničkim elektroničkim bazama podataka (Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL], Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE], Cochrane Database of Systematic Reviews [CDSR], MEDLINE, Embase, MEDLINE u procesu i elektronske publikacije prije tiskanja na PubMed-u), a koje su kritički procijenili autori ove procjene. Strategiju pretraživanja koja je relevantna za MEDLINE bazu podataka autori ove procjene reproducirali su za PubMed bazu podataka. Ažuriranje pretraživanja literature provedeno je u listopadu 2017. godine: nije pronađeno niti jedno dodatno relevantno randomizirano kontrolirano ispitivanje.

Provedeno je ručno pretraživanje konferencijskih sažetaka glavnih sastanaka o onkologiji i karcinomima pluća (2014.-2016.), referentnih popisa uključenih publikacija te relevantnih sustavnih pregleda i meta-analiza za razdoblje od 2012. nadalje. Slijedeći registri kliničkih ispitivanja pretraženi su u siječnju 2017. godine: ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>), World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>) te EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>).

Autori su u prosincu 2017. proveli zasebno pretraživanje za potrebe ažuriranja kliničkih smjernica (Guidelines International Network, National Guideline Clearinghouse, TRIP Database te ručna pretraga).

Domene Zdravstveni problem i trenutna upotreba tehnologije te Opis i tehničke karakteristike tehnologije sažete su samo opisno. Podaci korišteni u domenama Klinička

učinkovitost i Sigurnost izvučeni su iz dokumenta podnešenog od strane proizvođača, a potvrđeni su od strane autora. Rizik pristranosti na razini studija i razini ishoda za randomizirana kontrolirana ispitivanja nezavisno su procijenili ko-autori uz pomoć alata Cochrane Risk of Bias dok je kvaliteta dokaza ocijenjena primjenom GRADE metodologije. Osim spomenutog, od strane proizvođača provedena je neizravna usporedba primjenom Bucher-ove metode i mrežne meta-analize (engl. Network meta-analysis, NMA) te su iste kritički procijenjene od strane autora pomoću dokumenta tehničke podrške Jedinice za podršku odlučivanju Nacionalnog instituta za izvrsnost zdravstva i skrbi (engl. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [ 1] (Dodatak 6. Neizravne usporedbe - statistički aspekti, u originalnom dokumentu na engleskom jeziku).

Jedan bolesnik kojemu je nedavno dijagnosticiran ALK-pozitivan karcinom pluća ne-malih stanica i koji je liječen tijekom četiri tjedna terapijom krizotinibom bio je voljan pružiti relevantni uvid o utjecaju bolesti i najvažnijim krajnjim ishodima kroz intervju telefonom u trajanju od jednog sata.

#### **4.5. Rezultati**

##### **Dostupni dokazi**

Procjena kliničke učinkovitosti i sigurnosti temelji se prvenstveno na tri randomizirana klinička ispitivanja faze III kontrolirana aktivnim lijekovima:

- ALEX (alektinib u usporedbi s krizotinibom),
- ASCEND-4 (ceritinib u usporedbi s kemoterapijom) i
- PROFIL 1014 (krizotinib u usporedbi s kemoterapijom).

ALEX studija tako daje izravnu usporedbu između alektiniba i krizotiniba, dok su rezultati iz ASCEND-4 i PROFIL 1014 studija korišteni u mrežnoj meta-analizi, koja je također uključivala i rezultate iz ALEX studije kako bi se omogućila usporedba s drugom tehnologijom usporedbe, ceritinibom. Osim navedenoga, izvršena je i analiza osjetljivosti u koju su uključeni rezultati iz PROFIL 1029 studije (krizotinib u usporedbi s kemoterapijom).

##### **4.5.1. Klinička učinkovitost**

Za procjenu kliničke učinkovitosti alektiniba u prvoj liniji liječenja ALK-pozitivnog uznapreovalog karcinoma pluća ne-malih stanica korištene su i izravne i neizravne usporedbe. Krizotinib i ceritinib, oba odobrena u prvoj liniji liječenja ALK-pozitivnog uznapreovalog karcinoma pluća ne-malih stanica, utvrđeni su su kao najrelevantnijii lijekovi usporedbe.

Za usporedbu između alektiniba i krizotiniba, dostupni su izravni podaci neposredne usporedbe iz kliničke studije ALEX. Za alektinib i ceritinib ne postoje izravne usporedbe, ali neizravna usporedba je provedena preko krizotiniba i kemoterapijskih protokola liječenja

kroz studije ALEX, ASCEND-4 i PROFIL 1014. No, napominje se da su u studiji ASCEND-4 primjenjena 4 ciklusa terapije pemetreksedom plus cisplatina ili karboplatina, nakon kojih je uslijedila terapija održavanja pemetreksedom; dok je u studiji PROFIL 1014 bilo dopušteno do 6 ciklusa istog protokola liječenja, ali nije postojala terapija održavanja pemetreksedom. Razlike u udjelu bolesnika s metastazama u središnjem živčanom sustavu, važnim prognostičkim čimbenikom, postoje također između studija uključenih u mrežnu meta-analizu.

Zbog uključenih nesigurnosti i mogućih ovisnosti u pogledu pretpostavki heterogenosti rezultata u mrežnoj meta-analizi, ovi rezultati uzeti su u obzir s oprezom.

### ***Ukupno preživljenje (engl. Overall survival, OS) [D0001]***

#### *Alektinib u odnosu na krizotinib (ALEX)*

Na graničnoj točki prikupljanja podataka, umrlo je 23% bolesnika u skupini bolesnika liječenih alektinibom i 27% bolesnika u skupini bolesnika liječenih krizotinibom, uz 1-godišnju stopu preživljenja od, redom, 84.3% i 82.5% s omjerom rizika (HR) od 0.76 (95% interval pouzdanosti, CI, 0.48, 1.20,  $p = 0.2$ ). Medijan ukupnog preživljenja nije dostignut niti u jednoj skupini bolesnika u kliničkom ispitivanju. Analiza preživljenja planirana je nakon 50% bolesnika s događajem [2].

#### *Alektinib u odnosu na ceritinib (mrežna meta-analiza)*

Nije utvrđena statistički značajna razlika ukupnog preživljenja između alektiniba i ceritiniba u neusklađenoj mrežnoj meta-analizi; HR 0.85 (95% vjerodostojni interval, CrI, 0.41, 1.73).

### ***Progresija bolesti [D0006]***

#### *Alektinib u odnosu na krizotinib (ALEX)*

Ispitivanje je postiglo svoju primarnu mjeru ishoda u primarnoj analizi, pokazujući statistički značajno povećanje preživljenja bez progresije bolesti (engl. Progression-free survival, PFS) utvrđeno procjenom istraživača. U ukupnoj populaciji nije dostignut medijan preživljenja bez progresije bolesti (procijenjeno od strane istraživača) za alektinib (95% CI, 17.7 mjeseci do nije procjenjivo) u odnosu na 11.1 mjeseci za krizotinib (95% CI, 9.1, 13.1 mjeseci); HR 0.47 (95% CI, 0.34, 0.65,  $p < 0.0001$ ).

Od neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva ocijenjeno preživljenje bez progresije bolesti bilo je značajno duže kod liječenja alektinibom nego kod liječenja krizotinibom (medijan preživljenja bez progresije bolesti 25.7 mjeseci (95% CI, 19.9 mjeseci, nije procijenjivo) u usporedbi s 10.4 mjeseca (95% CI, 7.7, 14.6 mjeseci); HR za progresiju bolesti ili smrt 0.50 (95% CI, 0.36, 0.70,  $p < 0,001$ ) [1].

Vrijeme do progresije metastaza u središnjem živčanom sustavu bilo je znatno dulje kod liječenja alektinibom nego kod liječenja krizotinibom u populaciji predviđenoj za liječenje

(uzročno-specifični HR 0.16, (95% CI, 0.10, 0.28),  $p < 0.001$ ); u 18 bolesnika (12%) u alektinib grupi zabilježena je pojava napredovanja metastaza u središnjem živčanom sustavu, u usporedbi sa 68 bolesnika (45%) u krizotinib grupi.

Učinak liječenja općenito je bio ujednačen u svim podskupinama. Preživljenje bez progresije bolesti bilo je ujednačeno za bolesnike s metastazama u središnjem živčanom sustavu na početku (HR 0.40, (95% CI, 0.25, 0.64)); medijan preživljenja bez progresije bolesti za alektinib nije bio procjenjiv (95% CI, 9.2 mjeseci do nije procjenjivo), medijan preživljenja bez progresije bolesti za krizotinib 7.4 mjeseci (95% CI, 6.6, 9.6 mjeseci) i za bolesnike bez metastaza u središnjem živčanom sustavu na početku (HR 0.51, (95% CI, 0.33, 0.80)); medijan preživljenja bez progresije bolesti za alektinib nije procjenjiv (95% CI, nije procjenjiv do nije procjenjiv); medijan preživljenja bez progresije bolesti za krizotinib 14.8 mjeseci, (95% CI, 10.8, 20.3 mjeseci), što ukazuje na veću korist alektiniba u odnosu na krizotinib u obje podskupine (dokument podnesen od strane proizvođača).

Relativna korist preživljenja bez progresije bolesti bila je niža u podskupinama aktivnih pušača i bolesnika s ECOG (engl. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) statusom 2, premda mali broj bolesnika u tim podgrupama onemogućava donošenje bilo kakvih čvrstih zaključaka [1].

#### *Alektinib u odnosu na ceritinib (mrežna meta-analiza)*

Statistički značajno duže preživljenje bez progresije bolesti u pogledu 95% vjerodostojnih intervala (eng. Credible intervals, CrI) uočeno je za alektinib u odnosu na ceritinib u mrežnoj meta-analizi, HR 0.41 (95% CrI, 0.25, 0.67). Ovaj je nalaz bio je dosljedan u podskupini bolesnika s metastazama u središnjem živčanom sustavu na početku, mrežna meta-analiza HR 0.30 (95% CrI, 0.13, 0.71). Rezultati bi trebali biti interpretirani s oprezom zbog uključenih neizvjesnosti.

#### ***Kvaliteta života povezana s zdravljem [D0012, D0013]***

##### *Kvaliteta života*

Uočen je trend koji daje prednost alektinibu u odnosu na krizotinib u pogledu općeg zdravstvenog stanja/zdravstvene kvalitete života prema navodima bolesnika (engl. Health-related quality of life, HRQoL) (HR 0.72, 95% CI, 0.38, 1.39). Sveukupno, bolesnici u alektinib skupini ispitivanja izvijestili su o klinički značajnom poboljšanju zdravstvene kvalitete života i poboljšanju u slučaju većeg broja simptoma karcinoma pluća tijekom dužeg vremenskog trajanja nego što je to bio slučaj kod bolesnika u krizotinib skupini ispitivanja, ali razlike nisu bile statistički značajne.

Niti jedan podatak nije bio dostupan za HRQoL iz mrežne meta-analize za alektinib u odnosu na ceritinib.

#### 4.5.2. Sigurnost

Rezultati za sigurnost lijeka temelje se na ALEX ispitivanju i studijama uključenim u mrežnu meta-analizu. Nadalje, stopa neželjenih događaja navedena je prema Sažetcima opisa svojstava lijekova (SmPCs) i to redom za lijekove Alecensa (alektinib), Xalkori (krizotinib) i Zykadia (ceritinib). Stope navedene u Sažetcima opisa svojstava lijekova odražavaju uspostavljeni sigurnosni profil Europske agencije za lijekove (EMA-e) i temelje se na svim relevantnim studijama pri odobrenoj dozi. Najčešći ( $\geq 20\%$ ) neželjeni događaji zabilježeni za alektinib bili su konstipacija (35%), edem (30%; uključujući periferni edem, edem, generalizirani edem, edem očnog kapka, periorbitalni edem, edem lica i lokalizirani edem) te mialgija (28%; uključujući mialgije i bol u mišićima i kostima).

U usporedbi stopa neželjenih događaja u Sažetcima opisa svojstava lijekova te bez razmatranja dužeg medijana duljine trajanja liječenja za alektinib, stope su bile niže za alektinib nego za krizotinib i ceritinib za dijareju (redom 16%, 54% i 82%), povraćanje (redom 11%, 51% i 63%), mučninu (redom 19%, 57% i 75%) i umor (nije utvrđen kao neželjeni događaj, odnosno redom 30% i 48%). To su neželjeni događaji koji utječu na toleranciju lijeka i svakodnevnu kvalitetu života.

Druge reakcije koje mogu utjecati na kvalitetu života uključuju, na primjer, edem, koji nije bio utvrđen kao neželjeni događaj za ceritinib, ali je bio uobičajen kod liječenja alektinibom (30%) i krizotinibom (47%) ili mialgija, koja je zabilježena samo kod alektiniba (28%).

Pneumonitis/intersticijska plućna bolest također je bila rjeđa kod liječenja alektinibom nego kod liječenja krizotinibom i ceritinibom (redom 0.7%, 3% i 2%).

Sva tri lijeka uzrokovala su anemiju (15% -17%), a krizotinib je također izazvao neutropeniju (22%). Međutim, niti jedna infekcija nije utvrđena kao neželjeni događaj prilikom liječenja krizotinibom.

Učestalost poremećaja vida bila je slična za alektinib i ceritinib, sa stopama od 7% do 9%, ali je stopa bila znatno viša za krizotinib (63%).

Poremećeni jetreni laboratorijski nalazi najrjeđe su bili zabilježeni za alektinib, uz napomenu da je teško provesti usporedbu koja se temelji na različitim stavkama u sažetcima opisa svojstava lijeka.

Učestalost teških jetrenih reakcija bila je u velikoj mjeri slična kod svih lijekova (oštećenje jetre uzrokovana lijekom 0.7% (alektinib), zatajenje jetre <1% (krizotinib) i hepatotoksičnost 1,1% (ceritinib).

Bradikardija je bila manje učestala kod ceritiniba (2%) u usporedbi s alektinibom (9%) i krizotinibom (13%). Za razliku od alektiniba, i krizotinib i ceritinib su povezani s produljenjem QT intervala (redom 4% i 10%). To može imati potencijalno ozbiljne posljedice, uključujući



iznenadnu smrt, ali takvi su ishodi vrlo rijetki. Rizik od produljenja QT intervala utječe na liječenje bolesnika i može iziskivati pomnije praćenje nekih od njih.

Osip se pojavio u 18% bolesnika liječenih alektinibom, 13% bolesnika liječenih krizotinibom i 20% bolesnika liječenih ceritinibom.

Fotosenzitivnost je utvrđena kao neželjeni događaj uslijed liječenja alektinibom (9%), ali ne i za druga dva ALK inhibitora.

Stope neželjenih događaja koje su dovele do prekida liječenja bile su redom 11%, 13% i 11%.

Stope neželjenih događaja koje dovode do prekida doze bile su redom 19%, 25% i 69%. Mrežna meta-analiza ukazuje na prisutnost znatno manjeg broja neželjenih događaja stupnjeva 3 ili 4 kod liječenja alektinibom u odnosu na ceritinib, a nisu zabilježene značajne razlike u prekidu liječenja zbog neželjenih događaja.

#### **4.5.3 Budući dokazi**

Rezultati ukupnog preživljenja iz ispitivanja ALEX bit će zabilježeni pri stopi događaja od 50%.

#### **4.6. Naknada troškova od strane nositelja zdravstvenog osiguranja**

Odluka o statusu naknade troškova za lijek alektinib, kao monoterapije u prvoj liniji liječenja, u različitim zemljama EU bit će donesena na nacionalnoj razini nakon proširenja indikacije.

#### **4.7. Etička, organizacijska, socijalna i pravna načela i uključenost bolesnika**

Nisu uočeni posebni aspekti koji se odnose na etičke, organizacijske, društvene ili pravne aspekte ili aspekte pacijenata iz Kontrolne liste procjene relativne učinkovitosti (engl. Rapid REA).

##### *Uključenost bolesnika*

Jedan bolesnik koji je bio uključen u ovu procjenu naglasio je da su najvažniji problemi vezani za liječenje karcinoma pluća ne-malih stanica produljenje života novim lijekom, smanjenje broja nuspojava te izostanak financijskih troškova za bolesnika.

#### **4.8. Rasprava**

Najznačajnija ograničenja ove procjene bila su dostupnost samo preliminarnih podataka o ukupnom preživljenju za izravnu usporedbu alektiniba i krizotiniba, te velika nesigurnost za neizravnu usporedbu alektiniba s ceritinibom.

Prema podacima kliničkog ispitivanja ALEX korištenje alektiniba je rezultirao statistički značajnim povećanjem preživljenja bez napredovanja bolesti u usporedbi s krizotinibom. Dok medijan preživljenja bez napredovanja bolesti nije bio postignut u skupini koja je uzimala alektinib, za preživljenje bez napredovanja bolesti procijenjeno od strane proizvođača,

neovisno ocjenjivačko povjerenstvo (engl. Independent review committee, IRC) pokazalo je razliku u medijanima od 15.3 mjeseca (25.7 mjeseci u odnosu na 10.4 mjeseci).

Vezano uz druge ishode, za sekundarni ishod - vrijeme napredovanja bolesti u središnji živčani sustav također je pokazana superiornost alektiniba u odnosu na krizotinib. Taj je pokazatelj od visokog kliničkog značaja, jer metastaze u središnjem živčanom sustavu i napredovanje bolesti utječu i na simptome i na kvalitetu života, kao i na bolesnikovu prognozu. Stopa objektivnog odgovora je viša kod alektiniba (83% u odnosu 76%), iako razlika nije statistički značajna. Međutim, trajanje odgovora bilo je znatno dulje za alektinib, pri čemu je većina odgovora bila u tijeku (medijan još nije dosegnut u odnosu na 11.1 mjesec u skupini koja je uzimala krizotinib,  $p < 0,0001$ ).

Kod izravne usporedbe alektiniba i krizotiniba, kvaliteta dokaza za većinu ishoda je visoka (preživljenje bez napredovanja bolesti, stopa objektivnog odgovora, vrijeme do napredovanja bolesti u središnji živčani sustav), umjerena za glavne ishode vezane uz sigurnost te vrlo niska za ishod povezan s kvalitetom života (tj. vrijeme do pogoršanja rezultata cjelokupnog zdravlja prema upitniku EORTC QLQ-30). Posljednji spomenuti ishod povezan je s visokim rizikom pristranosti zbog ispitivanja otvorenog tipa i niskih početnih vrijednosti ispunjenih upitnika na početku ispitivanja. Primarni rezultati za preživljenje bez napredovanja bolesti procijenjeni od strane istraživača bili su u skladu s onima maskiranih neovisnih recenzenata, što upućuje na nedostatak pristranosti u procjenama istraživača.

Budući da populacija u kliničkom ispitivanju ALEX u biti odgovara populaciji s ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica, može se pretpostaviti da su raspoloživi dokazi primjenjivi.

U neizravnoj usporedbi alektiniba i ceritiniba, rezultati su izvedeni iz mrežne meta-analize prema modelu fiksnih učinaka. Zbog ograničenog broja studija nije bilo prilagodbe karakteristika bolesnika na razini studija.

Jednak broj neželjenih događaja bilo kojeg stupnja je prijavljen za alektinib i krizotinib (97% u fazi III randomiziranog ispitivanja ALEX. Ozbiljni neželjeni događaji bili su prisutni sličnom stopom kod bolesnika u obje terapijske skupine (29% za krizotinib, 28% za alektinib).

U kliničkom ispitivanju ALEX učestalost neželjenih događaja koji su doveli do prekida liječenja bila je slična za alektinib u odnosu na krizotinib (11% u odnosu na 13%). Bolesnici u skupini koja je primala alektinib bili su duže izloženi liječenju (17.9 mjeseci u odnosu na 10.7 mjeseci za krizotinib), ali su imali brojčano nižu učestalost prekida liječenja i smanjenja doze te nižu učestalost neželjenih događaja stupnja 3 ili višeg (41% u odnosu na 50% u skupini koja je primala krizotinib).

Jedini ozbiljni neželjeni događaji za koje je učestalost bila viša u skupini koja je primala alektinib ( $\geq 2\%$  razlike) bili su akutno oštećenje bubrega (3% za alektinib u odnosu na 0% za krizotinib) i plućne infekcije (2% u odnosu na 0%). Vezano uz neželjene događaje bilo kojeg

stupnja, mialgija (16% u odnosu na 2%) i anemija (20% prema 5%) bile su češće u skupini koja je primala alektinib u odnosu na skupinu koja je primala krizotinib.

Čini se da alektinib ima povoljniji sigurnosni profil u usporedbi s krizotinibom s obzirom na neželjene događaje koji nisu ozbiljni, a koji utječu na kvalitetu života, kao što su mučnina, proljev i povraćanje. Ovaj dojam također je u skladu s uočenim nižim stopama prekida liječenja i smanjenja doze.

Neizravna usporedba alektiniba i ceritiniba provedena je pomoću mrežne meta-analize i usporedbe utvrđenih stopa neželjenih događaja prema onima iz Sažetka opisa svojstava lijeka. Obje analize pokazuju sveukupni superiorni profil sigurnosti za alektinib u odnosu na ceritinib, uz izuzetak nekoliko neželjenih događaja koji nisu ozbiljni. Zbog visokog stupnja nesigurnosti koji je povezan s bilo kojom neizravnom usporedbom, nije moguće donijeti čvrst i službeni zaključak. Na temelju raspoloživih podataka, mogla bi se smatrati razumnom pretpostavka da ukupna sigurnost alektiniba barem nije lošija od one za ceritinib.

Bolesnik uključen u ovu procjenu istaknuo je da su najvažnija pitanja povezana s liječenjem karcinoma pluća ne-malih stanica produljenje života novim lijekom, manje nuspojava i pokrivanje troškova liječenja bez financijskog utjecaja na bolesnike.

U ovu procjenu zdravstvene tehnologije uključen je samo jedan bolesnik, a ne Udruga bolesnika, što je ograničavajući faktor. Time nedostaje šire mišljenje bolesnika s ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica, posebno onih sa specifičnim plućnim simptomima te onih koji su primali terapiju krizotinibom duže vremena. Spomenuti čimbenici mogli su utjecati na iskustvo bolesnika vezano uz bolest i liječenje te na odgovore vezane uz određena pitanja.

#### **4.9. Zaključak**

U izravnoj usporedbi s krizotinibom, temeljenoj na visokoj kvaliteti dokaza, alektinib je pokazao statistički značajno povećanje preživljenja bez napredovanja bolesti. Također je povezan i sa statistički značajnim duljim vremenom do napredovanja bolesti u središnji živčani sustav u usporedbi s krizotinibom. Taj je pokazatelj od visokog kliničkog značaja, jer metastaze u središnjem živčanom sustavu i napredovanje bolesti utječu na simptome i na kvalitetu života, kao i na bolesnikovu prognozu. Podaci o ukupnom preživljenom su preliminarni i stoga nije moguće donijeti čvrste zaključke.

U neizravnoj usporedbi, pokazana je prednost alektiniba u odnosu na ceritinib za preživljenje bez napredovanja bolesti, ali zbog nesigurnosti koje se odnose na primjerenost usporedbe, ovaj uočeni rezultat potrebno je smatrati nesigurnim.

U izravnoj usporedbi, stopa ozbiljnih neželjenih događaja i neželjenih događaja koji su doveli do prekida liječenja bila je slična za alektinib i krizotinib. Čini se da alektinib ima povoljniji sigurnosni profil u usporedbi s krizotinibom s obzirom na neželjene događaje koji nisu

ozbiljni, a koji utječu na kvalitetu života i teške neželjene događaje (stupnja  $\geq 3$ ). Ovaj navod podupiru niže stope prekida liječenja i smanjenja doze koje su opažene za alektinib u izravnoj usporedbi s krizotinibom. Za alektinib prijavljena je značajno niža stopa proljeva, povraćanja i mučnine. Od neželjenih događaja bilo kojeg stupnja, mialgija i anemija bili su češće kod alektiniba u odnosu na krizotinib.

Dok se zaključci o relativnoj sigurnosti u odnosu na ceritinib trebaju donijeti s opreznom, mrežna meta-analiza i usporedba postojećih profila neželjenih događaja iz Sažetka opisa svojstava lijeka pokazuju ukupno superioran sigurnosni profil alektiniba.

Bolesnici koji su primali alektinib imali su klinički značajno poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem tijekom dužeg vremena u usporedbi s bolesnicima koji su primali krizotinib. Sveukupno, vezano uz kvalitetu života povezanu sa zdravljem, zabilježen je trend koji favorizira alektinib, ali razlika nije bila statistički značajna.

Kako je intervjuiran samo jedan bolesnik nije moguće donijeti općenite zaključke vezane uz stavove i iskustvo bolesnika s ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica.

## **5. Troškovi i ekonomske analize**

### **5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu**

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA, Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA, Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis, BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije.

Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

*Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)*

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje CEA odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (ICER) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim ICER-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje  $v$  označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom.

U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

### *Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)*

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

### **5.2. Sažetak publikacija ekonomskih analiza** (Carlson JJ et al. Cost Effectiveness of alectinib vs. crizotinib in first-line ALK+ advanced NSCLC. *PharmacoEconomics*. 2018;36:495-504.)

Rezultati **Carlsona i sur., 2018.**, ukazali su na moguću troškovnu učinkovitost alektiniba u odnosu na krizotinib u 1. liniji liječenja bolesnika s ALK-pozitivnim karcinomom pluća ne-malih stanica u SAD-u iz perspektive nositelja zdravstvenog osiguranja (platitelja): ICER od 39.312,00 US\$/QALY.

### **5.3. Hrvatska**

Ekonomske analize samo su dio HTA procjena. Provode se nakon dokaza relativne kliničke učinkovitosti i sigurnosti. Primarne potpune ekonomske analize kao što su analiza troška i učinkovitosti (engl. CEA) ili analiza troška i probitaka (engl. CUA) nisu zakonski obvezne u RH, a ne mogu se niti provesti zbog nepostojanja stručnjaka za iste. Zbog nedostatnog zakonskog okvira i nedostatnih financijskih sredstva nije moguće angažirati niti međunarodne stručnjake za provedbu istih. Rezultati primarnih ekonomskih analiza drugih zemalja nisu primijenjivi na razini Hrvatske. Naime rezultati primarnih analiza troškovne učinkovitosti različiti su ovisno o državama gdje su navedene analize provedene, a prema granicama isplativosti određene države. U RH zakonski je obvezna samo studija utjecaja na proračun Zavoda (engl. BIA), koja se inače provodi tek nakon prethodno učinjene primarne potpune ekonomske analize (CEA ili CUA).

Regulatorni okvir u Hrvatskoj omogućava sklapanje posebnog ugovora između podnositelja prijedloga (za stavljanje lijeka na liste lijekova HZZO-a i na popis posebno skupih lijekova) i HZZO-a kojim se uređuju odnosi financiranja za taj lijek.

## VI Literatura

Izvor: EUnetHTA JA3 zajednička procjena zdravstvene tehnologije "Alectinib (Alecensa®) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)", Project ID: PTJA03 (<http://eunetha.eu/outputs/wp4-ptja03-alectinib-alecensa-monotherapy-first-line-treatment-adult-patients-alk-positive-a>)

1. Ades AE, Caldwell DM, Reken S, et al. Evidence synthesis for decision making 7: a reviewer's checklist. *Med Decis Making*. 2013;33(5):679-91.
2. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-38.
3. EMA. European Public Assessment Report, Zykadia. 2017.
4. EMA. European Public Assessment Report, Xalkori. 2016.
5. EMA. SmPC Alecensa 2017 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004164/human\\_med\\_002068.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004164/human_med_002068.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)]
6. EMA. SmPC Xalkori. 2017.
7. EMA. SmPC Zykadia. 2017.
8. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
9. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer. *National Comprehensive Cancer Network*; 2017.
10. European Network for Health Technology Assessment. Guideline Comparators and Comparisons: Direct and indirect comparisons. 2015.
11. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv1-iv21.
12. EUnetHTA. Levels of Evidence - Applicability of evidence for the context of a relative effectiveness assessment. 2015.
13. EUnetHTA. HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness. 2015.
14. Stinchcombe T, Sholl LM, Wang XF, et al. An analysis of the prevalence of HER2 and KRAS mutations, and ALK rearrangements and clinical outcomes in Cancer and Leukemia Group B [CALGB (Alliance)] trial 30406 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15\_suppl):8039-.

15. Zhang L HY, Hu Z, et al. Biomarker analysis of a randomized, controlled, multicenter clinical trial comparing pemetrexed/cisplatin and gemcitabine/cisplatin as first line treatment for advanced nonsquamous non small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013;8(2):330.
16. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):239-46.
17. F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD. Alectinib (Alecensa) for the first-line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer. Final submission file Version 2.0. 2017.
18. Higgins P, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration; 2011.
19. Medicines PGSTfHo. [Available from: <https://www.htai.org/interestgroups/patient-and-citizen-involvement/resources/for-patients-and-patient-groups/>].
20. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77.
21. EMA. Summary of opinion (post authorisation). Alecensa alectinib. On 12 October 2017 2017 [Available from: [http://www.google.se/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUK Ewjmpvfq77YAhuOmbQKHSZoAEAQFggoMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fema%2Fpages%2Fincludes%2Fdocument%2Fopen\\_document.jsp%3FwebContentId%3DW500236608&usq=AOvVaw2X0IRry\\_4vmyheDwLKEmh9](http://www.google.se/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUK Ewjmpvfq77YAhuOmbQKHSZoAEAQFggoMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fema%2Fpages%2Fincludes%2Fdocument%2Fopen_document.jsp%3FwebContentId%3DW500236608&usq=AOvVaw2X0IRry_4vmyheDwLKEmh9)].
22. EMA. European Public Assessment Report, Alecensa, Procedure No.EMA/H/C/004164/II/0001 Alecensa 2017 [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_Variation/human/004164/WC500241099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_Variation/human/004164/WC500241099.pdf)]. ]
23. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, et al. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(2):300-6.
24. Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2371-6.
25. Carnio S, Novello S, Mele T, et al. Extending survival of stage IV non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2014;41(1):69-92.
26. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):36-54.
27. Roskoski R, Jr. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition. *Pharmacol Res*. 2013;68(1):68-94.



28. Committee for Medicinal Products for Human Use. Alecensa Assessment Report. European Medicines Agency; 2016. Contract No.: Procedure No.EMA/H/C/004164/0000.
29. Gerber DE, Gandhi L, Costa DB. Management and future directions in non-small cell lung cancer with known activating mutations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e353-65.
30. Iacono D, Chiari R, Metro G, et al. Future options for ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;87(3):211-9.
31. Bai RY, Dieter P, Peschel C, et al. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase of large-cell anaplastic lymphoma is a constitutively active tyrosine kinase that utilizes phospholipase C-gamma to mediate its mitogenicity. *Mol Cell Biol*. 1998;18(12):6951-61.
32. Bai RY, Ouyang T, Miething C, et al. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase associated with anaplastic large-cell lymphoma activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt antiapoptotic signaling pathway. *Blood*. 2000;96(13):4319-27.
33. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(10):685-700.
34. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
35. Summary Review Application Number 208434Orig1s000 (2015).
36. Moran T, Quiroga V, Gil Mde L, et al. Targeting EML4-ALK driven non-small cell lung cancer (NSCLC). *Transl Lung Cancer Res*. 2013;2(2):128-41.
37. Ali A, Goffin JR, Arnold A, et al. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol*. 2013;20(4):e300-6.
38. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer. A systematic research review. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(2):137-53.
39. Tishelman C, Degner LF, Rudman A, et al. Symptoms in patients with lung carcinoma: distinguishing distress from intensity. *Cancer*. 2005;104(9):2013-21.
40. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2014;4:248.
41. Guerin A, Sasane M, Zhang J, et al. Brain metastases in patients with ALK+ nonsmall cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ*. 2015;18(4):312-22.
42. Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(6):716-22.

43. Peters S, Bexelius C, Munk V, et al. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:139-62.
44. Ediebah DE, Coens C, Zikos E, et al. Does change in health-related quality of life score predict survival? Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial. *Br J Cancer.* 2014;110(10):2427-33.
45. Quinten C, Martinelli F, Coens C, et al. A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer.* 2014;120(2):302-11.
46. Sloan JA, Zhao X, Novotny PJ, et al. Relationship between deficits in overall quality of life and non-small-cell lung cancer survival. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1498-504.
47. Iyer S, Roughley A, Rider A, et al. The symptom burden of non-small cell lung cancer in the USA: a real-world cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2014;22(1):181-7.
48. Iyer S, Taylor-Stokes G, Roughley A. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer.* 2013;81(2):288-93.
49. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3673-9.
50. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):661-8.
51. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(12):1807-14.
52. McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neurol Int.* 2013;4(Suppl 4):S236-44.
53. International Agency for Research on Cancer. Cancer Fact Sheets: Lung Cancer 2017 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheetscancers?cancer=11&type=0&sex=0>].
54. GLOBOCAN. Total lung cancer incident population in 2012. 2012 [Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx?cancer=lung](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung)].
55. Tamura T, Kiura K, Seto T, et al. Three-Year Follow-Up of an Alectinib Phase I/II Study in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: AF-001JP. *J Clin Oncol.* 2017;JCO2016705749.
56. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10072):917-29.

57. Solomon BJ, Mok T. First-line crizotinib in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):782.
58. Gadgeel S PS, Mok T, et al. . Alectinib vs crizotinib in treatment naive ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. *Annals of Oncology*. 2017.
59. Latimer NR. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with PatientLevel Data. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
60. White IR. Uses and limitations of randomization-based efficacy estimators. *Statistical methods in medical research*. 2005;14(4):327-47.
61. Iwama E, Goto Y, Murakami H, et al. Alectinib for patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer and a poor performance status (Lung Oncology Group in Kyushu 1401). *J Thorac Oncol*. 2017.
62. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with <em>ALK</em>-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2017.
63. Glenny AM, Altman DG, Song F, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005;9(26):1-134, iii-iv.

**Dodatak I** (Izvor: EUnetHTA JA3 zajednička procjena zdravstvene tehnologije “Alectinib (Alecensa®) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)”, Project ID: PTJA03 (<http://eunetha.eu/outputs/wp4-ptja03-alectinib-alecensa-monotherapy-first-line-treatment-adult-patients-alk-positive-a>))

**Tablica 4. Sažetak rezultata za alectinib u usporedbi s krizotinibom, primarna analiza 9. veljače 2017.**

Ishod	Predviđeni apsolutni učinci (95% CI)		Relativni učinak (95% CI)	Broj sudionika (broj studija)	Kvaliteta dokaza	Komentari
	Rizik za alectinib	Rizik za krizotinib				
<b>Ukupno preživljenje (OS)</b>	1-godišnja stopa preživljenja 84.3%	1-godišnja stopa preživljenja 82.5%	HR 0.76 (0.48, 1.20); p=0.24	303 (1)	Niska	Nepotpuni podaci (privremena analiza). U graničnoj točki prikupljanja podataka umrlo je 23% bolesnika u alectinib skupini i 27% bolesnika u krizotinib skupini s 1-godišnjom stopom preživljenja od, redom, 84,3% i 82,5%. Medijan ukupnog preživljenja (OS) nije dostignut niti u jednoj skupini ispitivanja. Analiza preživljenja bila je planirana nakon 50% događaja.
<b>Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)</b>	Medijan: nije procjenjivo (17.7 mjeseci do nije procjenjivo)	Medijan: 11.1 mjeseci (9.1–13.1 mjeseci)	HR 0.47 (0.34, 0.65); p<0.0001	303 (1)	Visoka	Preživljenje bez progresije bolesti procijenjeno od strane istraživača bilo je u skladu s neovisno procijenjenim preživljenjem bez progresije bolesti.
<b>Objektivna stopa odgovora (ORR)</b>	82.9% (76.0%–88.5%)	75.5% (67.8%–82.1%)	—	303 (1)	Visoka	—
<b>Vrijeme do progresije u središnjem živčanom</b>	Stopa događaja u vidu progresije u središnjem	Stopa događaja u vidu progresije u središnjem	Uzrok-specifičan HR: 0.16 (0.10, 0.28);	303 (1)	Visoka	—

<b>sustavu</b>	živčanom sustavu: 18 (od 152, 12%)	živčanom sustavu: 68 (od 151, 45%)	p<0.0001			
<b>Ukupan udio bolesnika s ≥1 neželjenim događajem</b>	97%	97%	—	303 (1)	Umjerena	Ispitivanje otvorenog tipa (open label)
<b>Ukupan udio bolesnika s ozbiljnim neželjenim događajem</b>	28%	29%	—	303 (1)	Umjerena	Ispitivanje otvorenog tipa (open label)
<b>Vrijeme do pogoršanja u EORTC QLQ-C30 globalnom zdravstvenom rezultatu</b>	—	—	HR 0.72 (0.38, 1.39); p =0.326	197 (1)	Vrlo niska	Mali broj završenih upitnika na početku; ispitivanje otvorenog tipa (open label)

**Kratice:** CI = interval pouzdanosti; CNS = središnji živčani sustav; EORTC = Europska organizacija za istraživanje i liječenje raka; HR = omjer rizika; NE = nije procjenjivo; ORR = objektivna stopa odgovora; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti.

**Dodatak II REGULATORNI STATUS I NAKNADA TROŠKOVA OD STRANE NOSITELJA ZDRAVSTVENOG OSIGURANJA** (Izvor: EUnetHTA JA3

zajednička procjena zdravstvene tehnologije "Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)", Project ID: PTJA03 (<http://eunetha.eu/outputs/wp4-ptja03-alectinib-alecensa-monotherapy-first-line-treatment-adult-patients-alk-positive-a>)

**Tablica 5. Regulatorni status**

Zemlja/regija	Institucija koja je izdala odobrenje	Status odobrenja	Verbatim predviđene indikacije(a)	Datum odobrenja	Vrsta odobrenja (u punom opsegu, uvjetno, s iznimkom)	Pušten u promet da/ne	Broj odobrenja za stavljanje u promet (ukoliko je dostupno)
<b>ALEKTINIB</b>							
Japan	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency		Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib	04.07.2014.		Da	
Europa	European Medicines Agency		Alektinib kao monoterapija je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC prethodno liječenim krizotinibom  Alektinib kao monoterapija je indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC	16.02.2017.  21.12.2017.	U punom opsegu	Pušten u promet u većini zemalja Europske unije s indikacijom „neuspjeh liječenja krizotinibom“	
SAD	US Food and Drug		Alektinib je inhibitor kinaze indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim metastatskim NSCLC čija je bolest	11.12.2015.	U punom opsegu	Da	

	Administration		<p>napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib.</p> <p>Indikacija je odobrena ubrzanim odobrenjem temeljenim na stopi tumorskog odgovora i trajanju odgovora.</p> <p>Nastavak odobrenja za ovu indikaciju može biti uvjetovan provjerom i opisom kliničke koristi u potvrdnim ispitivanjima.</p> <p><sup>a</sup> Alektinib kao monoterapija je indiciran za prvu liniju liječenja odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC</p>	06.11.2017.			
Švicarska	Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic)		<p>Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib</p> <p>Predložena indikacija:<sup>b</sup> Alektinib je indiciran za prvu liniju liječenja bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC</p>	26.01.2017.		Da	
Izrael	Ministry of Health Pharmacy Department		<p>Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib</p>	17.04.2016.		Da	
Kanada	Health Canada		<p>Alecensaro (alektinib) kao monoterapija je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim</p>	29.09.2016.		Da	

			(nepodesnim za kurativnu terapiju) ili metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib				
Južna Koreja	Ministry of Food and Drug Safety		Liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su bili prethodno liječeni krizotinibom. Učinkovitost alektiniba se temeljila na stopi odgovora i trajanju odgovora; nisu dostupni podaci o povećanju duljine preživljenja	26.10.2016.		Da	
Kuvajt	Ministry of Health, Drug & Food Control		Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib	24.11.2016.		Da	
Hong Kong	Drug Office, Department of Health		Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib	09.12.2016.		Da	
Tajvan	Taiwan Food and Drug Administration		Alektinib je inhibitor kinaze indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib <sup>c</sup>	27.02.2017.		Da	
Australija	Therapeutics Goods Administration		Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib	14.03.2017		Da	



			Predložena indikacija: <sup>d</sup> Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC				
Singapur	Health Sciences Authority		Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib	24.04.2017.		Da	
Indija	Central Drugs Standard Control Organization		Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib	30.06.2017		Da	
Tajland	Thai Food and Drug Administration		Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib	03.08.2017.		Da	
Argentina	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica		Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib	28.08.2017.		Da	
Ujedinjeni Arapski Emirati	Ministry of Health and Prevention		Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib	07.09.2017.		Da	

Turska	Medicines and Medical Devices Agency		Alektinib kao monoterapija je indiciran do progresije za liječenje odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim metastatskim NSCLC prethodno liječenih krizotinibom	17.09.2017.		Da	
Saudijska Arabija	Food and Drug Authority		Alektinib je indiciran za liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib	25.09.2017.		Da	
<b>Terapije usporedbe</b>							
<b>KRIZOTINIB</b>							
SAD			Liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim NSCLC koji su ALK-pozitivni detekcijom prema testu odobrenom od Food and Drug Administration	08.2011.	Ubrzano odobrenje		
Kanada			Kao monoterapija za korištenje u bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim (nepodesnim za kurativnu terapiju) ili metastatskim NSCLC	04.2012.	Notice of compliance with Conditions  Sponzor mora podastrijeti dodatne studije za potvrdu kliničke koristi		

Europska unija			Liječenje odraslih sa prethodno liječenim ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC	10. 2012.	Uvjetno odobrenje		
Brazil			Liječenje bolesnika s uznapredovalim NSCLC čiji su tumori ALK pozitivni	02.2016.			
<b>CERITINIB</b>							
SAD			Liječenje bolesnika s ALK-pozitivnim metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib  Indikacija u prvoj liniji liječenja: Liječenje bolesnika s metastatskim ALK-pozitivnim NSCLC	Prvo odobrenje: 04.2014.  Datum odobrenja u prvoj liniji: 05.2017	Ubrzano odobrenje		
Kanada			Liječenje kao monoterapija u bolesnika s ALK-pozitivnim lokalno uznapredovalim (nepodesnim za kurativnu terapiju) ili metastatskim NSCLC čija je bolest napredovala na terapiji krizotinibom ili koji ne podnose krizotinib	03.2015.	Notice of compliance with Conditions  Sponzor mora podastrijeti dodatne studije da potvrdi kliničku korist		
Europska unija			Indikacija: Kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC prethodno liječenih krizotinibom  Indikacija u prvoj liniji liječenja: kao	05.2015.  Datum	Uvjetno odobrenje		

			monoterapija odraslih bolesnika s ALK- pozitivnim uznapredovalim NSCLC	odobrenja u prvoj liniji: 06.2017			
<p>Tablica je zanovljena 19.01.2018.</p> <p><b>Skraćenice:</b> NSCLC = engl. non-small cell lung cancer, karcinom pluća ne-malih stanica.</p> <p>Izvor: [17]</p> <p><sup>a</sup> Prioritetni pregled odobren od US Food and Drug Administration za indikaciju prve linije.</p> <p><sup>b</sup> Ubrzani postupak, tzv. fast track, odobren od strane Swissmedic za indikaciju prve linije.</p> <p><sup>c</sup> Ova indikacija je odobrena ubrzanim (engl. accelerated) odobrenjem temeljenim na stopi tumorskog odgovora i trajanju odgovora. Nastavak odobrenja za ovu indikaciju može biti uvjetovan provjerom i opisom kliničke koristi u potvrdnim ispitivanjima</p> <p><sup>d</sup> Prioritetni pregled odobren od Therapeutics Goods Administration za indikaciju prve linije.</p> <p><sup>e</sup> Trenutna indikacija se temelji na stopi tumorskog odgovora i trajanju odgovora. Nastavak odobrenja za ovu indikaciju može biti uvjetovan provjerom i opisom kliničke koristi u potvrdnim ispitivanjima</p>							

**Tablica 6. Pregled statusa naknade troškova od strane nositelja zdravstvenog osiguranja za alektinib u indikaciji nedjelotvornosti krizotiniba u odabranim europskim zemljama i lijekova usporedbe za odobrenu indikaciju** (Izvor: EUnetHTA JA3 zajednička procjena zdravstvene tehnologije “Alectinib (Alecensa®) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)”, Project ID: PTJA03 (<http://eunetha.eu/outputs/wp4-ptja03-alectinib-alecensa-monotherapy-first-line-treatment-adult-patients-alk-positive-a>))

Zemlja i organizacija izdavanja	Status povrata sredstava	Sažetak (povrat sredstava) preporuka i ograničenja	Sažetak razloga za preporuke, odbijanja i ograničenja
<b>Alektinib – druga linija liječenja ALK-pozitivnog NSCLC</b>			
Austrija –Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB)	U tijeku		
Belgija –Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV-INAMI)	U tijeku		
Bugarska Bulgaria National Council for Price and Reimbursement of Medicinal Product	Pripremanje podnošenja zahtjeva		
Hrvatska – Croatian Health Insurance Fund (Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje; HZZO)	U tijeku		
Republika Češka Czech Republic - State Institute for Drug Control (SUKL)	Nije procjenjivano		
Danska - Danish Medicines Council (Laegemiddelstyrelsen)	Povrat sredstava		
Velika Britanija - National Institute for Health and Care Excellence, NICE)	U tijeku		
Estonija – Estonian Health Insurance Fund (Eesti Haigekassa)	U tijeku		
Austrija –Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB)	U tijeku		
Finska – Pharmaceutical Pricing Board (Lääkkeiden	U tijeku		

hinalautakunta), HILA)			
Francuska - Haute Autorité de Santé (HAS)	U tijeku		
Njemačka - Gemeinsamer Bundesausschuss (G BA)	U tijeku	Povrat sredstava u punom opsegu dok je procjena u tijeku	
Grčka – National Organisation for Medicines	U tijeku		
Mađarska – National Health Insurance Fund of Hungary (OEP)	U tijeku		
Irska - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	U tijeku		
Italija - Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	U tijeku		
Latvija - State Agency of Medicines (SAM)	Pripremanje podnošenja zahtjeva		
Litva - Compulsory Health Insurance Fund (CHIF)	Pripremanje podnošenja zahtjeva		
Luksemburg - Ministère de la Sécurité Sociale	Povrat sredstava		
Nizozemska – ZorgInstituut	Povrat sredstava		
Norveška – Norwegian Medicines Agency	U tijeku		
Poljska – Ministry of Health (Ministerstwo Zdrowia, MZ)	U tijeku		
Portugal - National Authority of Medicines and Health Products (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., INFARMED)	U tijeku		
Rumunjska - National Agency of Medicines and Medical Devices	Zahtjev još nije podnesen		
Škotska (Scottish Medicines Consortium, SMC)	U tijeku		
Slovačka - Ministry of Health (Ministerstvo zdravotníctva)	Pripremanje podnošenja zahtjeva		
Slovenija - Health Insurance Institute of Slovenia (Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, ZZZS)	U tijeku		
Španjolska - Ministry of Health, Social Services and Equality (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales	U tijeku		

e Igualdad)			
Švedska - The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV)	Povrat sredstava	Povrat sredstava je ograničen na odrasle bolesnike s ALK-pozitivnim uznapredovalim NSCLC prethodno liječenih krizotinibom	
Švicarska - Federal Office of public health (Bundesamt für Gesundheit, BAG)	Povrat sredstava		
Wales – All Wales Medicines Strategy Group, (AWMSG))	U tijeku		
<b>Krizotinib – Druga linija ALK-pozitivnog NSCLC</b>			
Belgija	Da		
Bugarska	Da		
Hrvatska	Da		
Danska	Da		
Finska	Da		
Francuska	Da		
Njemačka	Da		
Grčka	Da		
Irska	Da		
Italija	Da		
Nizozemska	Da		
Poljska	Da		
Portugal	Da		
Slovenija	Da		
Švedska	Da		
Španjolska	Da		
Švicarska	Da		
Velika Britanija	Da		
<b>Zemlja i organizacija izdavanja</b>	<b>Status povrata sredstava</b>	<b>Sažetak (povrat sredstava) preporuka i ograničenja</b>	<b>Sažetak razloga za preporuke, odbijanja i ograničenja</b>

<b>Krizotinib – prva linija liječenja ALK-pozitivnog NSCLC</b>			
Hrvatska	Da		
Danska	Da		
Francuska	Da		
Njemačka	Da		
Grčka	Da		
Irska	Da		
Italija	Da		
Luksemburg	Da		
Nizozemska	Da		
Norveška	Da		
Slovenija	Da		
Španjolska	Da		
Švedska	Da		
Velika Britanija	Da		
<b>Ceritinib – druga linija liječenja ALK-pozitivnog NSCLC ili u slučaju neuspjeha krizotiniba</b>			
Austrija	Da		
Belgija (3L only)	Da		
Danska	Da		
Francuska	Da		
Njemačka	Da		
Grčka	Da		
Irska	Da		
Italija	Da		
Nizozemska	Da		
Slovenija	Da		
Švedska	Da		
Velika Britanija	Da		
Austrija	Da		



<b>Ceritinib – prva linija liječenja ALK-pozitivnog NSCLC</b>			
Danska	Da		
Njemačka	Da		
Grčka	Da		
Nizozemska	Da		
Švedska	Da		
Velika Britanija	U tijeku u NICE -u		
Izvor: [17] Ova Tablica je zanovljena 19. siječnja 2018.			

**Dodatak III Originalni dokument EUnetHTA: Alectinib (Alecensa<sup>®</sup>) as monotherapy for the first line treatment of adult patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), Project ID: PTJA03**