



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:**

Xalkori (kryzotynib)

w ramach Programu Lekowego:

**„Leczenie niedrobnokomórkowego
raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-13/2013

Data ukończenia: 29 sierpnia 2013

Wykaz skrótów

AE – Analiza Ekonomiczna wnioskodawcy

AE – ang. *Adverse Event* – zdarzenie niepożądane

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AK – Analiza Kliniczna wnioskodawcy

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWB – Analiza Wpływu na Budżet wnioskodawcy

bd – brak danych

BSC – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie podtrzymujące

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CHEM – chemioterapia

CZN – Cena Zbytu Netto

DOC – docetaksel

ERL – erlotynib

GEF – gefitynib

GEM – gemcytabina

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KRZ – kryzotynib

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

nd – nie dotyczy

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca

PEM – pemetreksed

PK – Punkt Końcowy

PL – Program Lekowy

PLC – Placebo

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie kontrolowane z randomizacją

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

SAE – ang. *Serious Adverse Event* – ciężkie zdarzenie niepożądane

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UCZ – Urzędowa Cena Zbytu

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WIN – winolerbina

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| 1. Podstawowe informacje o wniosku | 6 |
| 2. Problem decyzyjny | 7 |
| 2.1. Przedmiot i historia wniosku..... | 7 |
| 2.2. Wcześniejsze opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii..... | 7 |
| 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych..... | 7 |
| 2.4. Problem zdrowotny..... | 8 |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna..... | 10 |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej..... | 10 |
| 2.5.2. Status rejestracyjny..... | 10 |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją..... | 11 |
| 2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego..... | 12 |
| 3. Ocena analizy klinicznej | 14 |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne..... | 14 |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu..... | 14 |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 18 |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne..... | 19 |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy..... | 20 |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy..... | 20 |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania..... | 20 |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia..... | 20 |
| 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 21 |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 24 |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 25 |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności..... | 25 |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa..... | 27 |
| 3.3.4. Wyniki analizy jakości życia..... | 31 |
| 4. Ocena analizy ekonomicznej | 32 |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne..... | 32 |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy..... | 32 |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 34 |
| 4.4. Wyniki analizy ekonomicznej..... | 37 |
| 4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy..... | 37 |
| 4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy..... | 38 |
| 4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy..... | 38 |
| 4.4.4. Obliczenia własne agencji..... | 39 |
| 5. Ocena analizy wpływu na budżet | 40 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy..... | 40 |
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy..... | 41 |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 44 |

| | |
|---|-----------|
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy | 44 |
| 6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 46 |
| 7. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | 47 |
| 8. Uwagi do zapisów programu lekowego | 47 |
| 9. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii | 47 |
| 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach | 47 |
| 11. Opinie ekspertów..... | 48 |
| 12. Kluczowe informacje i wnioski | 48 |
| 13. Źródła..... | 53 |
| 14. Załączniki | 54 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 13.06.2013 r., MZ-PLA-460-12499-759/LP/13

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

X objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Produkt leczniczy:

- Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsulek, kod EAN: 5909991004507
- Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsulek, kod EAN: 5909991004484

Wnioskowane wskazanie:

W ramach Programu Lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

X lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Xalkori, kryzotynib, 250 mg [redacted]
- Xalkori, kryzotynib, 200 mg [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

X analiza kliniczna

X analiza ekonomiczna

X analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

X analiza racjonalizacyjna

Wnioskodawca:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 13.06.2013, znak MZ-PLA-460-12499-759/LP/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004507
- Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004484

w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą Programu Lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Ostatecznie, dnia 23.07.2013, przekazano do Agencji uzupełnione przez wnioskodawcę analizy, które zostały zweryfikowane przez analityków Agencji:

- Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. [REDACTED]
Warszawa, 19 lipca 2013 r.
- Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 16 lipca 2013 r.
- Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 10 lipca 2013 r.
- Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 10 lipca 2013 r.

2.2. Wcześniejsze opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dotychczas Agencja nie oceniała kryzotynibu we wnioskowanym wskazaniu.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Stanowiska Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacja Prezesa AOTM dotyczące technologii alternatywnych

| Nr i data wydania | Stanowisko RK/RP oraz rekomendacja Prezesa AOTM |
|---|--|
| Docetaksel | |
| Stanowisko RK nr 43/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | Stanowisko RK Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” |
| Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. | <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej korzyść kliniczna ze stosowania docetakselu w leczeniu II linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest dość dobrze udokumentowana. Rozpatrywana terapia jest zalecana przez wszystkie ważne organizacje onkologiczne i finansowana w wielu krajach. Na zasadność utrzymania finansowania tego świadczenia ze środków publicznych wskazują również wnioski z oceny opłacalności. Lek ten ma jednak dużo działań niepożądanych a jego finansowanie – podobnie jak innych terapii stosowanych w leczeniu raka płuca – wiąże się ze znacznymi wydatkami z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, dlatego, w ocenie Rady, celowe jest przeniesienie tej substancji czynnej do programu zdrowotnego. Rekomendacja Prezesa AOTM Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” w II linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” |

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego

| | |
|---|--|
| | <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” w drugiej linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Docetaksel jest skuteczny w leczeniu II linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Również wnioski z analizy kosztowej leku wskazują na zasadność utrzymania finansowania tego świadczenia ze środków publicznych. Kluczowe organizacje onkologiczne zalecają stosowanie docetakselu w terapii, jest on również finansowany w wielu krajach. Ze względu na konieczność monitorowania działań niepożądanych oraz na znaczne wydatki z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem leku, substancja czynna powinna zostać przeniesiona do programu zdrowotnego.</p> |
| Pemetreksed | |
| <p>Stanowisko RP nr 45/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 34/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> | <p>Stanowisko RK Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®)” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”</p> <p>Uzasadnienie: W opinii Rady Konsultacyjnej produkt leczniczy pemetreksed w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w podgrupie chorych zdefiniowanej w proponowanym terapeutycznym programie zdrowotnym, jest opcją bardziej wartościową klinicznie w porównaniu do komparatorów. Analiza podgrup badania RCT porównującego docetaksel do pemetreksedu wykazała, że pemetreksed nieznacznie poprawia przeżycia w porównaniu z docetakselem w II linii leczenia w podgrupie chorych z rakiem gruczołowym i wielkokomórkowym. Nie wykazano natomiast takiego zysku w podgrupie chorych na raka płaskonabłonkowego. Uzasadnia to zastosowanie leku w podgrupie chorych, którą określa program terapeutyczny. Wykazano też lepszą tolerancję hematologiczną w grupie chorych leczonych pemetreksedem (mniej neutropenii 4 stopnia i mniej epizodów gorączki) w porównaniu z chorymi leczonymi docetakselem. Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują na poprawę efektywności kosztowej pemetreksedu w II linii leczenia po uwzględnieniu nowych propozycji cenowych leku, w porównaniu z efektywnością kosztową ocenianą w oparciu o aktualne ceny produktu.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż produkt leczniczy pemetreksed w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w podgrupie chorych zdefiniowanej zgodnie z wnioskowanym programem zdrowotnym, jest opcją bardziej wartościową klinicznie w porównaniu do komparatorów. Analiza podgrup randomizowanego badania klinicznego (RCT) porównującego docetaksel do pemetreksedu wykazała, że pemetreksed nieznacznie poprawia przeżycia w porównaniu z docetakselem w II linii leczenia w subpopulacji chorych z rakiem gruczołowym i wielkokomórkowym. Nie wykazano natomiast takiego efektu w podgrupie chorych na raka płaskonabłonkowego. Wykazano również lepszą tolerancję hematologiczną w grupie chorych leczonych pemetreksedem (mniej neutropenii 4 stopnia i mniej epizodów gorączki), w porównaniu z chorymi leczonymi docetakselem. Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują na poprawę efektywności kosztowej pemetreksedu w II linii leczenia po uwzględnieniu propozycji cenowych przyjętych przez Ministra Zdrowia w dniu wydania niniejszej rekomendacji.</p> |

2.4. Problem zdrowotny

Definicja

Przedmiotem niniejszej analizy jest rak niedrobnokomórkowy płuca (ang. *non-small lung cancer*, NDRP), który rozpoznawany jest w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc). Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%)
- gruczołowy (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%)
- wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) (Szczeklik 2011)

Patomechanizm

NDRP może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. Onkogeny mogące mieć wpływ na rozwój NDRP to m.in. mutacje genu EGFR oraz KRAS. (PTOK/PUO 2011) W ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę na występowanie u pacjentów z NDRP o histologii głównie gruczołowej rearanżacji genu ALK. Szacuje się, że rearanżacja ta występuje w przypadku ok. 3-5% NDRP o histologii głównie gruczołowej. (Camidge 2012)

Wyniki niedawno przeprowadzonego badania na 1 683 pacjentach z NDRP wykazały, że rearanżacja w genie ALK i mutacje w genie EGFR i KRAS wzajemnie się wykluczają. (Ganoir 2013)

Raka płuca z rearanżacją ALK obserwuje się częściej u młodszych oraz niepalących pacjentów. (Shaw 2013)

Objawy i rokowanie

U większości chorych charakterystycznymi objawami są kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenia płuc, ból w klatce piersiowej. Naciekanie guza na sąsiednie struktury lub przerzuty do odległych narządów powodują szereg powikłań i zaburzeń metabolicznych. Może występować również osłabienie oraz utrata wagi. (Szczeklik 2011)

Wszystkie wymienione objawy nie są jednak charakterystyczne wyłącznie dla nowotworu płuca, stąd NDRP nierzadko diagnozowany jest już w III lub IV stopniu zaawansowania. Jest to przyczyną złego rokowania chorych na NDRP. Ponadto, zaawansowane stadium choroby (m.in. IV stopień wg TNM) uniemożliwia podjęcie radykalnego leczenia. (Szczeklik 2011, PTOK/PUO 2011)

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. (Szczeklik 2011) Występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc skasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2001 – 2010.

Tabela 2. Zachorowalność na raka płuc w Polsce do 2010 roku, dane KRN (ICD10: C34)

| Płeć (M/K) | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Mężczyźni | 15454 | 15173 | 15762 | 15705 | 15248 | 15157 | 14659 | 14130 | 14703 | 14794 |
| Kobiety | 4242 | 4380 | 4781 | 4610 | 4797 | 5075 | 5250 | 5319 | 5900 | 6038 |
| Ogółem | 19696 | 19553 | 20543 | 20315 | 20045 | 20232 | 19909 | 19449 | 20603 | 20832 |

Tabela 3. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2010 roku, dane KRN (ICD10: C34)

| Płeć (M/K) | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Mężczyźni | 16351 | 16689 | 16301 | 16523 | 16522 | 16623 | 16556 | 16855 | 16354 | 16187 |
| Kobiety | 4218 | 4519 | 4688 | 4627 | 4933 | 5108 | 5552 | 5623 | 5945 | 6161 |
| Ogółem | 20569 | 21208 | 20989 | 21150 | 21455 | 21731 | 22108 | 22478 | 22299 | 22348 |

W literaturze brak jest dokładnych danych o epidemiologii NDRP z rearanżacją w genie ALK, w tym takich, które mówią o pacjentach potencjalnie kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią zgodnie z zapisami proponowanego PL (m.in. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka; nowotwór w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia na podstawie badań obrazowych; potwierdzenie progresji choroby po uprzednim leczeniu systemowym (chemioterapia wielolekowa z udziałem pochodnej platyny lub monoterapia)). Wg Konsultanta Krajowego ds. Onkologii Klinicznej, prof. Macieja Krakowskiego, do którego zwrócono się z prośbą o opinie w trakcie opracowywania niniejszej AWA, „w Polsce liczba chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK wynosi 900 (...). Liczba chorych z wskazaniami do stosowania kryzotynibu w ramach drugiej linii leczenia w stadium zaawansowanym i po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii – przy uwzględnieniu kryteriów projektu lekowego programu – wynosi około 100 rocznie.”

Leczenie

O wyborze metody terapeutycznej decyduje ocena zaawansowania choroby. Obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M) z wykorzystaniem skali TNM. Według siódmej klasyfikacji TNM wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak ukryty, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T, każde N, M1).

Chorych w stopniu I, II i części w stopniu IIIA poddaje się leczeniu chirurgicznemu (doszczętna resekcja płuca), rozważona może być także radioterapia czy chemioterapia pooperacyjna, ewentualnie przedoperacyjna. Gorzej rokujący pacjenci w stopniu IIIA oraz lepiej rokujący pacjenci w stopniu IIIB powinni

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego

otrzymać radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie pacjentów gorzej rokujących w stopniu IIIB oraz w stopniu IV ma charakter wyłącznie paliatywny i stosuje się u nich chemioterapię, inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR w przypadku pacjentów EGFR-pozytywnych, paliatywną radioterapię lub leczenie objawowe. W pierwszoliniowym leczeniu systemowym zazwyczaj wykorzystuje się schematy chemioterapii oparte na związkach platyny.

Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej terapii. (PTOK/PUO 2011) Szczegóły odnośnie leczenia pacjentów z NDRP z potwierdzoną progresją choroby po uprzednim leczeniu opisane zostały w roz. 3.1.2.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|--|--|
| Nazwa, postać farm., opakowanie, EAN13 | Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsulek, kod EAN: 5909991004507 Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsulek, kod EAN: 5909991004484 |
| Substancja czynna | Kryzotynib |
| Droga podania | Doustnie |
| Mechanizm działania | Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. <i>Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met</i>). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK i c-Met w testach biochemicznych, oraz hamuje fosforylację i modulowane, zależne od kinazy, fenotypy w testach komórkowych. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) lub amplifikacja locus genu ALK lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych ALK. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach in vivo. (ChPL Xalkori) |

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|--|---|
| Procedura rejestracyjna | Centralna, warunkowe dopuszczenie do obrotu (szczegóły patrz pod tabelą) |
| Data wydania I pozw. na dopuszczenie do obrotu | 23 październik 2012 r. |
| Wnioskowane zgodne z ChPL | Leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer). |
| Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu | Zalecany schemat dawkowania to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę produktu XALKORI należy zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku, gdy konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki można ją zmodyfikować do 250 mg raz na dobę, po uwzględnieniu indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji. |
| Wszystkie inne zarejestrowane wskazania | BRAK |
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na kryzotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. |
| Lek sierocy (TAK/NIE) | NIE |

Decyzją komisji Europejskiej, produkt leczniczy Xalkori uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu. Warunki tego dopuszczenia oraz terminy przewidziane na ich realizację przedstawione są w tabeli poniżej.

Tabela 6. Warunki dopuszczenia do obrotu Xalkori i terminy na ich realizację

| Warunek | Termin na realizację |
|--|----------------------|
| Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć Raport Kliniczny z badania A8081007, który jest oczekiwany w 1. kwartale 2013. Raport ten powinien zawierać szczegółową analizę wyników leczenia <i>post-progression</i> , jak również skuteczność i dane wyjściowe wg rasy (kaukaska/azjatycka) w grupach leczenia. | 1 kwartał 2013 |
| Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć uaktualnione dane dotyczące bezpieczeństwa (SAE i zgony) oraz skuteczności (PFS, OS) dla obu badań 1001 i 1005. Podmiot odpowiedzialny powinien porównać i wyjaśnić ewentualne różnice w OS dla kryzotyribu w 3 badaniach (1001, 1005 i 1007). | |
| Podmiot odpowiedzialny powinien złożyć przegląd dotyczący bezpieczeństwa dla ciężkich zaburzeń wątroby ze wszystkich dostępnych głównych badaniach kryzotyribu (w tym 1001, 1005 i 1007). | |
| Podmiot odpowiedzialny musi dostarczyć dane z badania porównawczego (A8081007) w celu odpowiedzenia na pytanie dotyczące porównania stosunku korzyści do ryzyka dla kryzotyribu (PFS/OS/ORR/bezpieczeństwo) vs. chemioterapia u pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC wg rozpoznania histologicznego (gruczolakorak vs. inne rozpoznanie). (ChPL Xalkori) | |

Jak widać powyżej, warunki dopuszczenia do obrotu obejmują konieczność analizy i raportowania wyników niezakończonych badań klinicznych (rekrutujących nadal pacjentów lub nierekrutujących, ale dla których nie są dostępne ostateczne wyniki). Termin na ich realizację wskazuje przy tym na możliwość wprowadzenia zmian w dokumentacji rejestracyjnej w niedługim czasie, najprawdopodobniej jeszcze w 2013 roku. Jakkolwiek, na czas zakończenia prac nad niniejszą AWA, brak było informacji o aktualizacji dostępnych danych rejestracyjnych.

Ponadto, wymienione powyżej badania rejestracyjne są tożsame z badaniami wyszukаныmi i ocenionymi w ramach niniejszej analizy (patrz poniżej roz. 3.3.).

Zauważyć również należy, że Xalkori został zarejestrowany w leczeniu ALK+ NDRP bez wskazania konkretnego typu histologicznego, jednak zarówno raport EPAR Xalkori, jak i ChPL Xalkori wskazują, że dostępne dane dotyczące pacjentów z rozpoznaniem ALK+ NDRP innego niż gruczolakorak są ograniczone – kliniczna korzyść może być mniejsza w tej podgrupie pacjentów, co należy wziąć pod uwagę przed podjęciem decyzji dotyczącej indywidualnego leczenia. (EPAR Xalkori, ChPL Xalkori)

Xalkori, ze względu na swój profil bezpieczeństwa, objęty jest Planem Minimalizacji Ryzyka. W ramach tego planu podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do dostarczania personelowi medycznemu broszur informacyjnych zawierających opis zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń, jak i karty ostrzegawczej dla pacjenta. Lek objęty jest też dodatkowym monitorowaniem (symbol czarnego trójkąta w ChPL i Ulotce dla Pacjenta).

Xalkori został także zarejestrowany warunkowo przez FDA w sierpniu 2011 roku we wskazaniu: leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP ALK+. (FDA Labelling Xalkori) Warunki dopuszczenia do obrotu w USA obejmują, tak jak w przypadku rejestracji w Europie, przeprowadzenie i przedstawienie wyników RCT 3 fazy – 1007. Końcowy raport z tego badania spodziewany jest na czerwiec 2014 roku. Ponadto, FDA wskazało, że konieczne jest przeprowadzenie innego RCT 3 fazy – 1014. W badaniu tym porównany ma być kryzotyrib z pemetrekselem i cisplatyną lub pemetrekselem i karboplatiną (schematy dwulekowe) u wcześniej nieleczonych chorych na NDRP ALK+. Końcowy raport z tego badania spodziewany jest na czerwiec 2016 roku. Uzyskana rejestracja na terenie USA oparta była na dostępnych do sierpnia 2011 roku wynikach badań 1001 oraz 1005. (FDA Summary Review)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 7. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

| | |
|---|----------------|
| Cena zbytu netto | |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Program Lekowy |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | |

Wg dostarczonego wniosku refundacyjnego w pkt. 24 'Określenie wskazań, w których lek ma być refundowany', „Xalkori® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim (z obecną rearanżacją w genie kinazy chłoniaka anaplastycznego) niedrobnokomórkowym rakiem płuca”. Zatem nie ma uściślenia do konkretnego typu histologicznego NDRP ALK+. Takie pojawia się natomiast w

zapisach proponowanego Programu Lekowego – wg tego programu konieczne jest „rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka” (patrz roz. 2.5.3.1).

2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 8. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

| | |
|-------------------------------|------------|
| Nazwa programu | [REDACTED] |
| Cel programu | [REDACTED] |
| Kryteria kwalifikacji | [REDACTED] |
| Kryteria wyłączenia | [REDACTED] |
| Dawkowanie i sposób podawania | [REDACTED] |
| Badania przy kwalifikacji | [REDACTED] |

| | |
|---------------------------------------|--|
| | |
| Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia | |
| Monitorowanie skuteczności leczenia | |
| Określenie czasu leczenia w programie | |

Wyżej opisany PL dla Xalkori, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, funkcjonowałby równolegle do „Programu lekowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. W ramach tego programu w II linii leczenia możliwymi do stosowania substancjami czynnymi są: erlotynib, docetaksel i pemetreksed.

Do w/w programu kwalifikowani są chorzy w wieku powyżej 18 lat w stopniu zaawansowania IIIB (III w przypadku kwalifikacji do terapii erlotynibem) i IV, u których stwierdzono mierzalne zmiany nowotworowe oraz u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej co najmniej jedną linię leczenia (w przypadku kwalifikacji do leczenia docetakselem lub pemetreksedem konieczne jest wcześniejsze zastosowanie terapii systemowej w oparciu o związki platyny). Chorzy nie mogą mieć stwierdzonych współistniejących poważnych chorób (szczegółowo wymienionych w opisie programu) i przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo, u chorych nie mogą występować inne ograniczenia (tj. przeciwwskazania kliniczne i stany fizjologiczne jak okres ciąży czy karmienia, które mogłyby ulec zaburzeniu w związku z terapią). Warunkiem kwalifikacji do programu są również prawidłowe wyniki testów określających czynność układu krwiotwórczego, nerek oraz wątroby.

Do terapii erlotynibem kwalifikowani są chorzy z rozpoznaniem gruczolaka (lub nowotworu charakteryzującego się dominacją tego typu komórek) oraz potwierdzoną mutacją genu EGFR.

Do terapii pemetreksedem włączani mogą być chorzy z rozpoznaniem gruczolaka, rakiem wielkokomórkowym lub nowotworem z przewagą wymienionych typów, bez przeciwwskazań do stosowania cisplatyny oraz witamin B12 i kwasu foliowego.

Do leczenia docetaksem włączani mogą być chorzy z każdym typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca, pod warunkiem braku występowania przeciwwskazań do stosowania deksametazonu.

Każdy chory kwalifikowany do terapii daną substancją musi spełniać wszystkie kryteria łącznie (wspólne, dotyczące ogólnych wskaźników stanu zdrowia oraz charakterystyczne, wyszczególnione dla danego rodzaju terapii). (PL NDRP)

Wszystkie uwagi analityków Agencji odnośnie zapisów PL dla KRZ uwzględniające również dane z dostępnych badań klinicznych przedstawione są szerzej w roz. 8.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela poniżej przedstawia przegląd interwencji rekomendowanych wg wytycznych klinicznych. Analitycy Agencji przedstawili te z nich, które są najaktualniejsze i które zostały wydane przez istotniejsze organizacje medyczne w Polsce i na świecie¹.

W przypadku braku specyficznych rekomendacji odnoszących się do leczenia NDRP określonego w proponowanym dla Xalkori PL (o histologii gruczolakoraka lub z przeważającą histologią gruczolakoraka, w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia, z rearanżacją genu ALK po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej (chemioterapia wielolekowa z udziałem pochodnej platyny lub monoterapia)), sięgano po rekomendacje bardziej ogólne, dotyczące II i powyżej linii systemowego leczenia NDRP.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

| Kraj / region Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------------|---|
| USA NCCN 2013 | <p><u>W leczeniu II linii</u> osób chorych o stanie sprawności 0-2 rekomendowane interwencje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaksel - Pemetreksed u chorych na nowotwór inny niż rak płaskonabłonkowy - Ertotynib - Gefityn b - Pochodne platyny +/- bewacyzumab u chorych na nowotwór inny niż rak płaskonabłonkowy i w przypadku leczenia erlotynibem lub kryzotyn bem w I linii* <p>W leczeniu II linii osób chorych o stanie sprawności 3-4 rekomendowane interwencje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ertotynib u chorych z mutacją EGFR; - Gefitynib u chorych z mutacją EGFR; - BSC <p><u>W leczeniu III linii</u> osób chorych o stanie sprawności 0-2 rekomendowane interwencje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaksel - Pemetreksed w raku innym niż płaskonabłonkowy - Ertotynib - Gefityn b |

¹ w AK wnioskodawca przedstawia też inne rekomendacje, starsze lub pochodzące z organizacji o zasięgu lokalnym, ale nie w Polsce, ich zapisy są co do zasady zbieżne z tymi zaprezentowanymi w AWA.

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego

| | |
|-----------------------------------|---|
| | <p>W leczeniu III linii osób chorych o stanie sprawności 3-4 rekomendowane interwencje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erlotynib u chorych z mutacją EGFR; - Gefityn b u chorych z mutacją EGFR; - BSC <p>Po progresji po III linii pacjentom w stanie sprawności 0-2 zaleca się BSC lub udział w badaniu klinicznym, natomiast pacjentom w stanie sprawności 3-4 – tylko BSC.</p> <p>Wszystkie rekomendacje otrzymały kategorii 2A. (NCCN 2013)</p> |
| USA NCI 2012 | <p>Po nieskutecznej chemioterapii opartej na platynie rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaksel - Pemetreksed - Erlotynib po niepowodzeniu terapii opartych łącznie na platynie oraz docetakselu - Gefityn b - Kryzotynib w sytuacji translokacji EML4-ALK (NCI 2012) |
| Europa ESMO 2012 | <p>Wytyczne odnoszą się do leczenia NDRP w stadium IV.</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Pacjenci z kliniczną lub radiologiczną progresją po leczeniu I linii w stanie sprawności 0-2 powinni mieć oferowaną II linie leczenia. Porównywalnymi opcjami terapeutycznymi w II linii leczenia są pemetreksed u chorych na nowotwór inny niż rak płaskonabłonkowy i docetaksel [I, B]. Erlotynib polepszał OS w II i III linii leczenia NDRP u pacjentów z różnymi histologiami niekwalifikującymi się do dalszej chemioterapii, włączając pacjentów o stanie sprawności 3. Erlotynib był porównywalny z pemetreksedem oraz docetaksel u pacjentów opornych na leczenie (progresja w trakcie 4 cykli standardowej chemioterapii opartej na platynie) w badaniu randomizowanym [I, B]. Gefitynib nie był gorszy od docetakselu w dużym RCT, miał lepszy profil bezpieczeństwa i jakość życia. Nieopublikowane dane wskazują na porównywalne efekty pemetreksedu i erlotynbu. Każdy pacjent z aktywną mutacją EGFR powinien otrzymać inhibitory kinazy tyrozynowej nakierowane na EGFR, jeśli nie otrzymywał ich wcześniej [I, A]. W sytuacji stwierdzenia rearanżacji ALK, należy rozważyć zastosowanie kryzotynibu, jeśli nie był stosowany w I linii, jakkolwiek na czas opracowywania wytycznych lek nie był zarejestrowany na terenie EU. Leczenie może być przedłużone, jeśli choroba jest kontrolowana, a toksyczność jest akceptowalna [II, B]</p> <p><u>Kolejne linie leczenia</u></p> <p>W kolejnych liniach leczenia wskazany jest erlotynib u pacjentów EGFR WT (ang. Wild-type), którzy wcześniej nie przyjmowali inhibitorów kinazy tyrozynowej nakierowanych na EGFR o stanie sprawności 0-3 [II, B]. Każdy pacjent z aktywną mutacją EGFR powinien otrzymać inhibitory kinazy tyrozynowej nakierowane na EGFR, jeśli nie otrzymywał ich wcześniej [I, A] (ESMO 2012)</p> |
| Europa ASCO 2011 | <p>Wytyczne odnoszą się do leczenia NDRP w stadium IV.</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych na zaawansowanego NDRP w odpowiednim stanie sprawności, oraz u których nastąpiła progresja choroby w czasie lub po leczeniu I linii schematami opartymi na pochodnych platyny zaleca się stosowanie docetakselu, pemetreksedu, erlotynibu i gefitynibu - brak dowodów na wybór specyficznej opcji terapeutycznej w II linii w oparciu tylko o wiek pacjenta <p><u>III linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jeśli następuje progresja po lub w trakcie II linii leczenia, rekomenduje się stosowanie erlotynibu u pacjentów o stanie sprawności 3, w przypadku, gdy wcześniej nie stosowali erlotynibu lub gefitynibu - brak danych do rekomendacji za lub przeciw stosowaniu leków cytotoksycznych, należy rozważyć leczenie eksperymentalne, udział w badaniu klinicznym lub BSC <p><u>Analizy molekularne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak jest dowodów, aby stosować markery molekularne do wyboru terapii systemowej u pacjentów z przerzutowym NDRP (ASCO 2011) |
| Wielka Brytania NICE 2011** | <p><u>Do leczenia II linii</u> pacjentów rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaksel - Erlotynib (alternatywnie do docetakselu). (NICE 2011) |
| Polska PTOK/PUO 2011 | <p><u>Leczenie II linii</u> może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej terapii. Rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaksel - Pemetreksed u chorych na nowotwór o histologii innej niż raka płaskonabłonkowego - Erlotynib u chorych z mutacją genu EGFR - Gefityn b u chorych z mutacją genu EGFR (PTOK/PUO 2011) |
| Polska PTO 2010 | <p><u>Chemioterapia II linii</u> może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy pod wpływem pierwszorazowego leczenia uzyskali obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia. W leczeniu II linii można zastosować docetaksel lub pemetreksed, natomiast nie ma uzasadnienia stosowanie innych leków. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed — rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel — rak płaskonabłonkowy). U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatinę.</p> <p>W przypadku mutacji genu EGFR leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (erlotynib, gefitynib) w II linii wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii.</p> <p>Niewielka korzyść z dodania bewacyzumab do chemioterapii, przy istotnym zwiększeniu toksyczności leczenia, nie uzasadnia stosowania tego leku w rutynowym postępowaniu u chorych na zaawansowanego NDRP.</p> <p>Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii. (PTO 2010)</p> |

* - wytyczne NCCN 2013 zalecają stosowanie kryzotynibu w I linii leczenia u pacjentów z chorobą zaawansowaną lub przerzutową, jeśli wykazują rearanżację ALK, ** - wydana w sierpniu 2013 roku rekomendacja NICE wskazuje, że kryzotynib nie powinien być stosowany u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją w genie ALK. Główną przyczyną negatywnej rekomendacji jest brak efektywności kosztowej terapii. Ponadto, pomimo tego, iż NICE uznaje, że kryzotyn b w porównaniu z chemioterapią wydłuża

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego

przeżycie to jednocześnie stwierdza, że nie można ocenić dokładnie wielkości uzyskanego efektu. Przyczyną jest brak ostatecznych wyników dla przeżycia całkowitego i konstrukcja badania (ang. one-way cross-over), umożliwiająca przejście chorych z grupy chemioterapii do grupy kryzotyn bu po progresji choroby. Rekomendacja ta w kontekście refundacyjnym opisana jest także w roz. 9 niniejszej AWA

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zgodnie stwierdzają, że w II linii leczenia NDRP zalecaną terapią jest leczenie docetakselem, pemetrekselem w przypadku raka niepłaskonabłonkowego oraz erlotynibem lub gefitynibem (obydwa ostatnie u chorych z mutacją EGFR). Polskie wytyczne PTO 2010 zalecają rozważenie zastosowania schematów dwulekowych zawierających cisplatynę. W części nowszych wytycznych jako opcja terapeutyczna wymieniany jest także kryzotynib u chorych z rearanżacją w genie ALK. W III linii, jeśli taka w ogóle jest zalecana, rekomenduje się zazwyczaj terapię erlotynibem, niekiedy również gefitynibem lub BSC.

Tabela poniżej przedstawia przegląd interwencji stosowanych u wcześniej leczonych pacjentów cierpiących na NDRP ALK+ w opinii ankietowanych ekspertów.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu wcześniej leczony NDRP ALK+ w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

| Ekspert | Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię | Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce |
|---|---|--|---|--|---|
| Prof. M. Krzakowski – KK ds. Onkologii Klinicznej | Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii polega najczęściej na stosowaniu monoterapii pemetreksedem lub docetakselem (pemetreksed – bardziej uzasadniony w gruczolakoraku, docetaksel – bardziej uzasadniony w raku płaskonabłonkowy) lub inhibitora tyrozynowej kinazy EGFR pod warunkiem obecności mutacji w genie <i>EGFR</i> . Mutacja w genie <i>EGFR</i> wyklucza obecność rearanżacji genu <i>ALK</i> i wzajemnie, a więc – w praktyce – chorzy z obecnością drugiego z wymienionych zaburzeń otrzymują chemioterapię w ramach drugiej linii leczenia. Liczbę chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy otrzymują chemioterapię drugiej linii, można oszacować na około 1000 rocznie. | Stosowanie kryzotynibu w ramach drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym zastąpić może – w części przypadków – chemioterapię pemetreksedem. | Najtańszą technologią medyczną stosowaną w drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym jest chemioterapia docetakselem, przy czym w gruczolakoraku bardziej uzasadnione jest stosowanie pemetreksedu (znacznie wyższy koszt niż w przypadku docetakselu). | Najskuteczniejszą technologią medyczną, która może być wykorzystana w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii, jest kryzotynib | W opracowaniu Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego (Gdańsk 2013 rok) kryzotynib jest zalecany w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii.* |

* - na czas opracowywania niniejszej AWA analitykom Agencji nie były dostępne cytowane wytyczne

Dodatkowo, analitycy Agencji uzyskali opinie od [REDAKTOWANO] na temat rearanżacji ALK, m.in. w aspekcie metod jej wykrywania. Opinia ta ma następujące brzmienie:

„Gen ALK (...) koduje białko należące do klasy receptorów o aktywności tyrozynowej. Gen ten często ulega translokacjom. Translokacje ALK obserwuje się w około 40 do 60% chłoniaków anaplastycznych, chłoniaków B – komórkowych, beurobastomas i myofibroblastic tumor. Partnerami powstającego w wyniku translokacji genu fuzyjnego jest co najmniej siedem różnych genów.

Najczęstszym partnerem genu ALK jest zlokalizowany na tym samym 2 chromosomie gen NPM (80% obserwowanych translokacji).

W niedrobnokomórkowym raku płuca (histopatologicznie adenocarcinoma) partnerem fuzyjnym ALK jest gen ELM4. Ten rodzaj fuzji występuje u 3-5% chorych. Chorzy posiadający gen fuzyjny ELM4/ALK zapadają na raka płuca 10-15 lat wcześniej. Ten typ raka płuca częściej występuje u nie palaczy. (...) Podanie inhibitora wymaga wykazania obecności genu hybrydowego i/lub nadaktywności kinazy ALK.

W Polsce można się spodziewać maksymalnie około 200-300 przypadków ALK-dodatniego raka płuca w skali roku. Dane literaturowe porównujące klasyczną chemioterapię z terapią kryzotynibem wskazują na ponad dwukrotny zysk w stosunku do odsetka odpowiedzi obiektywnych na korzyść terapii celowanej przy zachowaniu warunków selekcji opartych głównie na metodzie FISH i prawie dwukrotne wydłużenie czasu do progresji choroby.

Wstępną selekcją pacjentów, którzy poddani będą badaniu FISH na obecność translokacji.

- Chorzy z rozpoznaniem gruczolaka,
- Wiek poniżej 52 roku życia,
- Kobiety,
- Rasa żółta,
- Osoby nigdy nie palące lub palące niewiele.

Ponieważ jedynie u 8% pacjentów posiadających translokację ALK/EML4 mogą współistnieć mutacje w RAS i w EGFR wykonywanie badania statusu tych genów można uznać za kryterium selekcji wstępnej.

Metodą oznaczania obecności translokacji ALK/EML4, obecnej w nielicznej grupie nowotworów płuca (3-5% wszystkich przypadków), jest z wyboru metoda FISH. Jest to metoda dobrze opanowana przez większość Zakładów Patologii i/lub Pracowni Diagnostyki Molekularnej. Jest ona bowiem metodą stosowaną dosyć powszechnie przy oznaczaniu badania amplifikacji HER2 w rakach piersi.

Inne metody, a w szczególności duża prostsza metoda RT-PCR cechuje się mniejszą czułością głównie dlatego, że w obrębie złącza możliwe są różne warianty połączeń między odpowiednimi eksonami obu genów. To z kolei stawia przed diagnostą problem doboru odpowiedniego panelu starterów dla wykrycia wszystkich możliwych połączeń i znacząco podraża koszt wykonania testu.

Metoda immunohistochemiczna, której zasada polega na pomiarze aktywności kinazy ALK oparta jest o stosowanie odpowiednich przeciwciał. Jest to metoda stosunkowo prosta, wielce obiecująca, ale przy braku odpowiednio wystandaryzowanych przeciwciał nie jest jeszcze dopuszczona do stosowania.

Warunkiem koniecznym dla skutecznego wykonywania selekcji pacjentów z wykorzystaniem metody FISH jest, aby laboratorium wykonujące tego typu testy miało wystarczające doświadczenie w wykonywaniu tej metody. Uważam, że przy stosunkowo niewielkiej populacji, która nadawać się będzie do leczenia kryzotynibem optymalnym rozwiązaniem byłoby wytypowanie kilku referencyjnych laboratoriów wykonujących tego typu testy. Takie laboratoria powinny wystandaryzować warunki uznawania wyniku jako ALK-dodatni (np. przez podanie liczby komórek z translokacją na 50 obserwowanych komórek lub poddawanie wartości procentowej – przykładowo nie mniej niż 20% komórek z translokacją)”.
[REDAKTOWANO]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zestawienie komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z nich oraz komentarz Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

| Komparator w AK | Uzasadnienie wnioskodawcy | Komentarz oceniającego |
|-----------------|--|--|
| Pemetreksed | - Aktualna praktyka kliniczna w Polsce – Program Lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” | Wybór zasadny wobec zapisów rekomendacji klinicznych oraz sytuacji refundacyjnej w Polsce w II linii leczenia NDRP ALK+ [redacted] Zauważyć należy, że w II linii PEM byłby najprawdopodobniej komparatorem pierwszego wyboru ze względu na fakt, że zgodnie z ChPL Amilta oraz zapisami PL dla DOC/PEM wskazany/możliwy do zastosowania jest w NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej. Wprowadzie KRZ zarejestrowany jest do stosowania w NDRP bez wskazania typu histologicznego, ale jak wskazują zapisy proponowanego dla KRZ PL, do leczenia mają być kwalifikowani pacjenci, u których występuje „rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka”. Na tej podstawie można przypuszczać, że KRZ będzie stosowany w pierwszej kolejności w miejsce PEM, a w drugiej DOC – w przypadku DOC w PL DOC/PEM nie ma zawężenia na konkretny typ histologiczny NDRP. |
| Docetaksel | - Opinie ekspertów klinicznych | Dodatkowe uwagi – patrz zapisy pod tabelą. |

W ramach rozważań, wnioskodawca wykluczył stosowanie refundowanego w Polsce w II linii ERL w związku z faktem, iż ERL stosowany jest u pacjentów z mutacją EGFR, a dostępne dowody naukowe wskazują, że występowanie tej mutacji wyklucza jednoczesne występowanie rearanżacji ALK. Wprowadzie część rekomendacji klinicznych nie wskazuje, że do zastosowania ERL konieczne jest przeprowadzenie testu na obecność mutacji EGFR, jednak taki wymóg pojawia się w programie lekowym, w ramach którego ERL jest refundowany. Według analityków Agencji wykluczenie inhibitorów EGFR jest wobec tego uzasadnione.

Ponadto, polskie wytyczne PTO 2010 wskazują na możliwość zastosowania w II linii schematów chemioterapii zawierających związki platyny. Zarówno PL DOC/PEM, jak i PL dla KRZ wymagają, by kwalifikowali się do nich pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii zawierającej związek platyny, jednak w praktyce istnieje wiele schematów dwu- lub wielolekowych, które obejmują podanie związków platyny. Wydaje się zatem, że dla KRZ schematy z platyną mogłyby być komparatorem, o ile wykorzystywałyby obok platyny inne, wcześniej niestosowane substancje (np. jeśli w I linii zastosowano cisplatynę z winorelbina, w II można byłoby zastosować cisplatynę z etopozydem itp.). Jakkolwiek, schematy zawierające związki platyny byłyby najprawdopodobniej terapią rozpatrywaną po DOC i PEM, bo te dwie terapie są najczęściej wskazywane przez wytyczne w II linii leczenia, wobec czego pominięcie ich przez wnioskodawcę jako komparator dla KRZ nie stanowi istotnego ograniczenia analizy.

Zapisy PL dla KRZ nie ograniczają możliwości zastosowania leku tylko do II linii, tak jak jest to opisane w PL dla DOC i PEM. Wobec tego możliwe jest zastosowanie KRZ również w III linii u pacjentów spełniających kryteria włączenia. Analiza rekomendacji klinicznych wskazuje, że w III linii leczenia (jeśli taka w ogóle jest rekomendowana) można rozważyć zastosowanie m.in. erlotynibu lub BSC. Erlotynib nie mógłby być komparatorem dla KRZ z powodów przedstawionych powyżej, zatem w III linii leczenia komparatorem dla KRZ mogłoby być BSC. Prawdopodobne jest także, że u takiego pacjenta można byłoby rozważyć stosowanie chemioterapii o składzie wcześniej niewykorzystanym, aczkolwiek rekomendacje kliniczne wprost tego nie zalecają (m.in. ASCO z 2011 roku wskazuje, że w III linii brak rekomendacji zarówno za jak i przeciw stosowaniu cytostatyków i należy rozważyć leczenie eksperymentalne, udział w badaniu klinicznym lub BSC).

Rekomendacje nie odnoszą się do możliwości prowadzenia IV i dalszych linii leczenia NDRP.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca zidentyfikował 1 przegląd systematyczny pCODR 2012. Wyszukiwanie analityków Agencji potwierdziło jego istnienie.

Należy zauważyć, iż do w/w przeglądu włączono tylko badania jednoramienne. Przegląd ten nie uwzględnia dostępnego podczas przygotowywania AWA badania RCT Shaw 2013. W związku z powyższym należy uznać go za niekompletny i nieaktualny w odniesieniu do przedłożonego wniosku refundacyjnego. Dalsze

jego omawianie, jak również porównywanie wyników z przeglądem wnioskodawcy, jest zatem w opinii analityków Agencji niecelowe.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca korzystał z baz: Medline (Ovid), Embase (Ovid) i Cochrane Library. Wyniki wyszukiwania przedstawione w AK obejmowały okres do dnia 25.10.2012. Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie, zgodnie z wytycznymi Agencji.

Po zweryfikowaniu strategii wnioskodawcy i drobnych korektach na jej podstawie jeden analityk Agencji (■) przeprowadził własne weryfikacyjne przeszukiwanie pomocnicze w bazach Medline oraz Cochrane z zastosowaniem filtra 'Human'. Do daty odcięcia danych wskazanej przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano innych badań niż te ostatecznie włączone do AK. Przeszukiwanie aktualizacyjne – od daty odcięcia danych wnioskodawcy do dnia 07.08.2013 – przyniosło jedno RCT Shaw 2013. Badanie to zostało wyszukane przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień zgodnie z zapisami Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań i włączone do AK ostatecznie ocenianej przez analityków Agencji.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela poniżej przedstawia kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wraz z uwagami analityków Agencji.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|--|--|---|
| Populacja | wcześniej leczeni chorzy na NDRP z rearanzacją w genie ALK | inna niż w kryteriach włączenia | brak |
| Interwencja | kryzotynib w dawce zgodnej z ChPL Xa kori | inna niż w kryteriach włączenia | brak |
| Komparatory | - docetaksel i pemetreksed - brak w przypadku badań jednoramiennych | inna niż w kryteriach włączenia | Docetaxel i pemetreksed - wybór zasadny w II linii leczenia dla pacjentów o sprawności w stopniu 0 – 1, dla pacjentów o sprawności w stopniu 2 komparatorem dla KRZ może być BSC lub chemioterapia. Dodatkowo w III linii leczenia dla KRZ alternatywą mogłaby być BSC (patrz roz. 3.1.2.). |
| Punkty końcowe | wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. czas przeżycia całkowitego, jakość życia chorych, czas przeżycia wolny od progresji, odpowiedź na leczenie | nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp. | brak |
| Typ badań | badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania eksperymentalne lub obserwacyjne bez grupy kontrolnej (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa). W przypadku badań jednoramiennych włączane będą tylko takie, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych | przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, opracowania poglądowe | brak |
| Inne kryteria | publ kacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; badania opublikowane w postaci pełnego tekstu oraz abstrakty (w przypadku braku publ. pełnotekstowej) | publ kacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski | Ze względu na niską wartość dowodową, abstrakty nie powinny być włączane do analizy |

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa KRZ wnioskodawca włączył jedno niezaślepienie, dwuramiennie RCT – PROFILE 1007 – porównujące KRZ vs CHEM (PEM lub DOC). W badaniu tym, w przypadku pacjentów z grupy CHEM w momencie stwierdzenia progresji choroby, istniała możliwość przejścia do jednoramiennego badania PROFILE 1005, w którym stosowano KRZ. Jest to zatem badanie z procedurą *one-way cross-over*. Badanie to w analizie wnioskodawcy prezentowane jest jako główne w ocenie efektywności klinicznej KRZ, z czym zgadzają się analitycy Agencji.

Dodatkowo, analizę bezpieczeństwa wnioskodawca poszerzył o dane z dwóch jednoramiennych badań nad KRZ – PROFILE 1001 oraz PROFILE 1005, co w opinii analityków Agencji można uznać za prawidłowe. W odniesieniu do tego ostatniego, wnioskodawca informacje uzyskiwał głównie z abstraktów, co stanowi niewątpliwie ograniczenie jego analizy. W niniejszej AWA analitycy Agencji przedstawili także dane na temat skuteczności pochodzące z obu badań, również jako dane dodatkowe. Warto zauważyć, że badania PROFILE 1001 oraz PROFILE 1005 były głównymi badaniami rejestracyjnymi dla KRZ na terenie EU.

Analizując dostępne dane analitycy Agencji opierali się na publikacjach pełnotekstowych na temat badania PROFILE 1007 (Shaw 2013, Suplementarny Appendix to Shaw 2013) oraz PROFILE 1001 (Camidge 2012), a także raporcie EPAR Xalkori i danych zawartych na stronie internetowej www.clinicaltrials.gov. W przypadku, gdy źródła podawały dane z różnych okresów obserwacji, do ostatecznej analizy i prezentacji w niniejszej AWA wybierano te najbardziej aktualne. Ma to szczególne znaczenie ze względu na fakt, że chociaż w badaniu PROFILE 1007 zakończono rekrutację, to jednak podlega ciągłej ocenie ze względu na fakt, że nie wszystkie punkty końcowe zostały osiągnięte, natomiast badania PROFILE 1001 oraz PROFILE 1005 są nadal w toku i rekrutują pacjentów. O ile było to możliwe, sięgano także po te dane, które dotyczą pacjentów z populacji całkowicie zgodnej z ocenianym wnioskiem refundacyjnym.

Opracowując AWA nie brano pod uwagę danych z abstraktów. Ponadto, część informacji autorzy AK uzyskali od zamawiającego lub z innych źródeł i nie przedstawili ich analitykom Agencji, wobec tego nie zostały one poddane analizie i włączone do niniejszej AWA (np. o metodologii badań, dodatkowej analizie OS badania PROFILE 1007).

Charakterystykę wszystkich włączonych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| ID badania | Metodyka / Interwencje | Populacja | Punkty końcowe |
|---|--|---|--|
| Badanie główne | | | |
| <p>PROFILE 1007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p> <p>Publikacje: Shaw 2013, Supplementary Appendix Shaw 2013</p> <p><u>Źródła internetowe:</u> CT 1007</p> | <p>RCT otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe porównujące KRZ vs CHEM (PEM lub DOC) z procedurą one-way cross-over z ramienia CHEM do badania 1005, gdzie stosowano tylko KRZ</p> <p>Rekrutacja pacjentów: 02.2010 – 02.2012 Data odcięcia danych/zebrania wystarczających danych dla oceny PFS: 30.03.2012, wówczas mediana follow-up dla OS dla KRZ = 12,2 mieś., dla CHEM = 12,1 mieś.</p> <p>Badanie w toku, ale nie rekrutuje już pacjentów</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KRZ p.o. 250 mg 2x/dz. w 21 dniowych cyklach • DOC i.v. 75 mg/m² p.c. w dniu 1. 21 dniowego cyklu • PEM i.v. 500 mg/m² p.c. w dniu 1. 21 dniowego cyklu u pacjentów z rakiem o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa <p>Leczenie kontynuowano do stwierdzenia progresji zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1., nieakceptowalnej toksyczności, rezygnacji pacjenta z badania lub śmierci. Mediana liczby cykli terapii wynosiła 11 w grupie KRZ oraz 4 w grupie CHEM.</p> <p>Liczebność grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KRZ N=174 (1 pacjent nie otrzymał leku) • CHEM N=174 (3 pacjentów nie otrzymało leku, ostatecznie DOC N=72, PEM N=99) <p>Analiza: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) oraz AT (as-treated – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali min. 1 dawkę leku)</p> | <p><u>Kryteria włączenia, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie NDRP lokalnie zaawansowanym lub z przerzutami ALK+ ocenionym centralnie testem diagnostycznym break-apart FISH - wiek >18 lat - progresja choroby po 1 wcześniejszej chemioterapii opartej na schematach zwierających platynę - guzy mierzalne zgodnie z RECIST v1.1 - stopień sprawności wg ECOG od 0 do 2 - chorzy ze stabilnymi przerzutami do mózgu wcześniej leczeni lub nieleczeni, ale asymptomatyczni <p><u>Kryteria wykluczenia, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie KRZ - równoległe uczestnictwo w innym badaniu klinicznym | <p>I-rzędowe PK: PFS, w tym ocena radiologiczna w wykonaniu zaślepionego IRF II-rzędowe PK: mediana OS, 6-miesięczny OS, 1-roczy OS, ORR, DCR (CR+PR+SD) w 6 mieś. i 1 roku, DR, TTR, bezpieczeństwo, wyniki raportowane przez pacjentów</p> <p>PFS – czas od randomizacji do progresji zgodnie z RECIST v.1.1. w ocenie IRF lub śmierci, cokolwiek wystąpi wcześniej OS – czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</p> <p>Ocena radiologiczna przeprowadzana była na wejściu do badania (baseline) oraz co 6 tyg. do wykazania progresji zgodnie z RECIST v. 1.1.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wykonywana była zgodnie z CTCAE v. 4.0. od podpisania przez pacjenta formularza świadomej zgody do min. 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.</p> <p>Wyniki raportowane przez pacjentów oceniane były za pomocą kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 na wejściu do badania, 1 dnia każdego cyklu oraz na zakończeniu badania.</p> <p>Stwierdzono, że aby z 90% mocą statystyczną testu (test jednostronny, $\alpha=0,025$) uzyskać zwiększenie PFS na poziomie 56% w grupie KRZ w porównaniu do grupy CHEM, jego mediana musiałaby wynieść ok. 7 mieś. w grupie KRZ i ok. 4,5 mieś. w grupie CHEM. Obliczono, że uzyskanie takiego efektu będzie można zaobserwować, gdy dojdzie do min. 217 zdarzeń (progresji choroby lub zgonu). Założony próg liczby tych zdarzeń został osiągnięty w marcu 2012 roku (wówczas uzyskano ich łącznie 227) i 30.03.2012 było datą odcięcia dla danych PFS, do której odnoszą się wszystkie wyniki przedstawione w publikacji Shaw 2013.</p> <p>W przypadku OS stwierdzono, że aby z 80% mocą statystyczną testu uzyskać wzrost tego punktu w grupie KRZ o 44% w porównaniu do grupy CHEM, należy zaobserwować co najmniej 241 zdarzeń (zgonów). Oszacowano, że taka liczba zdarzeń zostanie osiągnięta po 21 miesiącach od daty odcięcia danych dla PFS (ok. końca 2015 roku)</p> |
| Badania dodatkowe | | | |
| <p>PROFILE 1001</p> <p><u>Źródło</u></p> | <p>Badanie kliniczne jednoramienne, wielośrodkowe nad bezpieczeństwem, farmakokinetyką, farmakodynamiką i aktywnością przeciwnowotworową KRZ u pacjentów z nowotworami złośliwymi</p> | <p><u>Kryteria włączenia dla pacjentów z NDRP, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek >18 lat - mierzalny nie NDRP w III lub IV stadium zaawansowania, z rearanzacją w genie ALK | <p>I-rzędowe PK: ORR w ocenie badaczy Inne PK: TTR, DR, DCR, PFS, 6-miesięczny i 1 roczny OS</p> <p>Ocena radiologiczna przeprowadzana była na wejściu do badania</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| <p>finansowania: Pfizer</p> <p>Publikacje: Camidge 2012, EPAR Xalkori</p> <p>Źródła internetowe: CT 1001</p> | <p>Rekrutacja pacjentów z ALK+ NDRP: 08.2008-05.2011 Okres obserwacji: data odcięcia danych dla ORR: 01.06.2011, wówczas mediana czasu leczenia 43,1 tyg. Aktualizacja danych dla PFS i OS: 02.01.2012</p> <p>Badanie w toku, rekrutuje pacjentów, planowana data zakończenia i analizy danych: 07.2015</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kryzotynib (p.o.) 250 mg 2x/dz. w cyklach 28 dniowych <p>Liczebność grupy ALK+ NDRP na dzień 01.06.2011: 149, w tym 24 pacjentów uprzednio nieleczonych i 6 pacjentów bez właściwych scanów na wejściu do badania. Ostatecznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacja RE (dla oceny skuteczności – ang. Response Evaluation): pacjenci ALK+ NDRP wcześniej leczeni i poddani ocenie pod kątem odpowiedzi radiologicznych: 121 populacja SA (dla oceny bezpieczeństwa – ang. Safety Assessment): wszyscy pacjenci ALK+ NDRP: 149 <p>Liczebność ciągle powiększa się, wg rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) planowane jest włączenie 475 osób. Data rozpoczęcia badania : kwiecień 2006</p> | <p>stwierdzoną na podstawie badania FISH</p> <ul style="list-style-type: none"> - prawidłowa funkcja narządów - poziom sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. <p>Pacjenci z wynikiem 2 dopuszczeni do badania za zgodą badacza i sponsora</p> <ul style="list-style-type: none"> - poprawa po wszystkich, z wyjątkiem łysienia, ostrych, związanych z poprzednim leczeniem efektów toksycznych do stopnia 1 lub niższego <p><u>Kryteria wykluczenia, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie systemowego leczenia przeciwnowotworowego, radioterapii, przebyta operacja w okresie 2 tygodni przed wejściem do badania - wcześniejsze leczenie skierowane na ALK - wcześniejsza wysokodawkowa chemioterapia wymagająca terapii ratującej krwiotwórcze komórki macierzyste - przerzuty do mózgu, ucisk na rdzeń kręgowy, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, rakowatość opon mózgu i rdzenia, chyba że odpowiednio leczone i pacjent neurologicznie stabilny przez min. 2 tyg. | <p>(baseline) oraz co 8 tyg. do wykazania progresji zgodnie z RECIST v. 1.0. z potwierdzeniem CR po 4 tyg. Populacja RE – poddana ocenie radiologicznej – pacjenci, którzy dostali min. 1 dawkę leku, mieli ocenę radiologiczną na wejściu do badania oraz przynajmniej jedną min. 6 tyg. po wejściu do badania, po wzięciu min. 1 dawki leku lub którzy zostali usunięci z badania, mieli progresję lub zmarli bez przeprowadzenia obrazowania min. 6 tyg. po pierwszej dawce leku. Pacjenci, którzy zostali usunięci z badania, mieli progresję lub zmarli uznawani byli za nieodpowiadających na leczenie. Pacjenci, którzy wykazali progresję mogli kontynuować leczenie KRZ, jeśli lekarz prowadzący uznał to za stosowne.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wykonywana była zgodnie z CTCAE v. 3.0. co 2 tyg. przez pierwsze 8 tyg. leczenia, następnie co 4 tyg. do 10 cyklu leczenia</p> |
| <p>PROFILE 1005</p> <p>Źródło finansowania: Pfizer</p> <p>Publikacje: EPAR Xalkori</p> <p>Źródła internetowe: CT 1005</p> | <p>Badanie kliniczne jednoramienne, wieloośrodkowe nad zastosowaniem KRZ u pacjentów z ALK+ NDRP</p> <p>Badanie w toku, rekrutuje pacjentów, planowana data zakończenia i analizy danych: 06.2014</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kryzotynib (p.o.) 250 mg 2x/dz. w cyklach 28 dniowych <p>Liczebność ciągle powiększa się, wg rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov) planowane jest włączenie 1100 osób. Data rozpoczęcia badania : styczeń 2010</p> | <p><u>Kryteria włączenia, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek >18 lat - NDRP histologicznie lub cytologicznie potwierdzony, zmiany mierzalne lub niemierzalne - stwierdzona rearanżacja ALK - pacjenci zrandomizowani do grupy CHEM w badaniu PROFILE 1007, którzy przerwali terapię z powodu progresji choroby <p><u>Kryteria wykluczenia, m.in.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie skierowane na ALK - brak wcześniejszego leczenia systemowego, chemioterapią lub anty-EGFR - równoległy udział w innym badaniu klinicznym | <p>I-rzędowe PK: ORR, bezpieczeństwo II-rzędowe PK: OS, PFS, TTR, DR, DCR, farmakokinetyka, oznaczenia molekularne i inne</p> |

PFS – Progression Free Survival – czas bez progresji choroby, OS – overall Survival – przeżycie całkowite, ORR – Objective Response Rate – odsetek odpowiedzi na leczenie, suma odpowiedzi częściowych (PR – Partial Response) i całkowitych (CR – Complete Response), IRF – Independent Radiologic Review – niezależna pracownia radiologiczna, TTR – time to response – czas do progresji, DR – duration of response – czas trwania odpowiedzi, DCR – disease control rate – odsetek kontroli=CR+PR+SD

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca zidentyfikował następujące ograniczenia włączonych badań:

- wyniki badania PROFILE 1007 nie są ostateczne (badanie w toku), co ogranicza ich wiarygodność
- w uzupełniającej analizie bezpieczeństwa kryzotyribu wykorzystano wyniki nieopublikowanego badania jednoramiennego (badanie PROFILE 1005), którego wyniki opisano w wielu abstraktach, przy czym okresy obserwacji oraz liczebność populacji jest w nich zróżnicowana, co obniża ich wiarygodność
- w badaniu PROFILE 1001 część populacji (16%) nie była zgodna ze zdefiniowaną a priori populacją docelową, tj. byli to chorzy wcześniej nieleczeni
- w badaniu PROFILE 1007 oceniano profil bezpieczeństwa CRIZ i CHEM dla różnych okresów leczenia (w grupie CRIZ leczenie trwało około 33 tygodnie, a w grupie CHEM około 12 tygodni)

Oprócz powyższych (za wyjątkiem ostatniego wskazanego przez wnioskodawcę, dla którego komentarz analityków Agencji znajduje się w roz. 3.3.3.) analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia dostępnych prób klinicznych:

- istnieją dwa podstawowe ograniczenia głównego, porównawczego badania PROFILE 1007: było ono prowadzone w układzie otwartym oraz zastosowano w nim procedurę *one-way cross-over*. Brak zaślepienia zarówno badaczy, jak i pacjentów w sposób istotny może rzutować na ocenę efektywności klinicznej badanych interwencji, jak również na wyniki pomiaru jakości życia chorych. Należy mieć to na uwadze oceniając zaprezentowane wyniki (wyjątkiem są wyniki oceny radiologicznej, w związku z tym również PFS, które były oceniane przez niezależny, zaślepiiony komitet radiologiczny). W odniesieniu procedury *one-way cross-over*, czyli zmiany terapii z CHEM na KRZ u pacjentów, którzy wykazali progresję, jej zastosowanie znacznie utrudnia jednoznaczną interpretację wyników dla najistotniejszego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite (mediana OS pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do grupy CHEM zawiera wyniki zarówno tych osób, które po niepowodzeniu CHEM nie stosowały, jak i tych, które zaczęły stosować KRZ). Problematiczne jest również umożliwienie pacjentom kontynuowania leczenia zarówno KRZ lub CHEM w przypadku wykazania progresji, jeśli w opinii badacza takie postępowanie mogło przynieść korzyść. W takiej sytuacji najwiarygodniejszych danych dostarcza porównanie PFS. Możliwość zmiany terapii CHEM na KRZ lub kontynuowania zadanego leczenia po progresji utrudnia także interpretację wyników bezpieczeństwa. Szerszy komentarz na ten temat znajduje się w roz. 3.3.3.
- dostępne źródła dla dwóch dodatkowych, jednoramiennych badań – PROFILE 1001 oraz PROFILE 1005 – na czas opracowywania niniejszej AWA podawały często dane (charakterystyki i/lub wyniki) dla różnych liczebnie populacji, zazwyczaj w związku z faktem, że badania te nadal rekrutowały pacjentów. Znacznie ogranicza to możliwości interpretacji uzyskanych wyników.
- w badaniu PROFILE 1001 obecność rearanżacji ALK nie była potwierdzana centralnie, jak było to robione w badaniu PROFILE 1007 (dla badania PROFILE 1005 – brak danych dla pacjentów, którzy nie pochodzili z badania PROFILE 1007). Nie jest zatem pewne, czy wszyscy włączeni pacjenci rzeczywiście taką rearanżację wykazywali.
- w publikacjach do badań PROFILE 1001 – Camidge 2012 i EPAR Xalkori, oraz PROFILE 1005 – EPAR Xalkori, brak jest informacji, aby ocena radiologiczna wykonywana była przez niezależny komitet radiologiczny, jak było to robione w badaniu PROFILE 1007. W związku z tym przedstawione wyniki z dwóch w/w badań pochodzą z oceny badaczy. Z dokumentu rejestracyjnego FDA wynika jednak, że na potrzeby ewaluacji rejestracyjnej aplikant dostarczył ocenę radiologiczną z badań PROFILE 1001 oraz PROFILE 1005 wykonaną przez niezależny komitet radiologiczny – wykazano w niej wyniki o kilka procent niższe od oceny badaczy. (FDA Summary Review)
- jak wskazuje raport EPAR Xalkori, w protokole badania PROFILE 1001 w czasie jego trwania wprowadzono dużo zmian (ang. amendment), dotyczących np. sposobu monitorowania przeżycia, postaci leku (zmiana kapsułek na tabletki) czy dopuszczania pacjentów z przerzutami do mózgu. Może to prowadzić do heterogeniczności włączonej populacji dodatkowo utrudniając interpretację uzyskanych wyników.
- do badania PROFILE 1001 oraz PROFILE 1005 rekrutowani byli pacjenci, którzy przeszli różną liczbę wcześniejszych linii leczenia – np. w badaniu PROFILE 1001 pacjentów po ≥ 3 wcześniejszych liniach było 46 na 149. Wyniki natomiast dla tych badań podane są bez rozdziału na konkretne linie, w których stosowany był KRZ. Trudno je zatem interpretować łącznie z wynikami badania PROFILE 1007, gdzie wszyscy pacjenci z ramienia KRZ przyjmowali ten lek w drugiej linii.

Podsumowując, na czas opracowywania niniejszej AWA dostępne **wyniki** z włączonych do przeglądu systematycznego badań na temat wnioskowanej technologii **nie są ostateczne**. Ponadto, **badania te cechują się ograniczeniami istotnie utrudniającymi interpretację**, co będzie miało zastosowanie również w momencie uzyskania ich wyników ostatecznych.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przeprowadził syntezy ilościowej ze względu na brak odpowiedniej liczby badań. W syntezie jakościowej wnioskodawca wyliczył iloraz szans (OR) oraz, jeśli wynik był istotny statystycznie, różnice ryzyka (RD) i parametr NNT. Analitycy Agencji wyliczyli i podali w AWA ryzyko względne (RR), które w ich opinii jest łatwiejsze do interpretacji od OR. Niezależnie od istotności statystycznej wyliczyli również RD. Szacowania przeprowadzone zostały w programie RevMan v. 5.1.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

PROFILE 1007

Do badania włączono 347 chorych – 173 do grupy KRZ i 174 do grupy CHEM. W obu grupach ok. 44% chorych stanowili mężczyźni, a mediana wieku wynosiła ok. 50 lat. Ok. 50% osób w obu grupach było rasy kaukaskiej, ok. 45% stanowili Azjaci. Ponad 60% chorych w każdej z grup stanowiły osoby nigdy niepalące tytoniu, a ok. 30% to byli palacze. Ocena typu histologicznego nowotworu wykazała, że większość w obu grupach (ok. 95%) uczestników badania stanowiły osoby, u których zdiagnozowano raka gruczołowego. Stopień sprawności wg ECOG oceniono na 0 do 1 pkt. u ponad 90% chorych, natomiast przerzuty do mózgu odnotowano u ok. 35% chorych w każdej z grup. Powyżej 90% chorych w chwili włączenia do badania miała raka z przerzutami, pozostały odsetek pacjentów miał raka uogólnionego miejscowo. Charakterystyka rozdzielna chorych z grup PEM i DOC nie odbiegała znacznie od charakterystyki dla wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy CHEM.

W publikacji Shaw 2013 przedstawiono dane uzyskane do 30 marca 2012 r. Wiadomo, że tego dnia w grupie KRZ leczenie otrzymywało 85 chorych (49%), a w grupie CHEM – 28 (16%). 58 pacjentów w grupie KRZ oraz 17 w grupie CHEM kontynuowało leczenie pomimo spełnienia kryteriów RECIST odnośnie progresji choroby, mediana takich terapii 'po progresji' wyniosła 15,9 tyg. (zakres: 2,9 – 73,4) i 6,9 (zakres: 6,0 – 42,0), odpowiednio.

Jak wskazano wcześniej, w przypadku progresji choroby u pacjentów w grupie CHEM dopuszczano możliwość zmiany leczenia na KRZ (ang. one-way cross-over) w ramach jednoramiennego badania PROFILE 1005. W momencie przedstawienia wyników w publikacji Shaw 2013, 112 (64,4%) chorych z grupy CHEM zmieniło leczenie na KRZ, a 34 pacjentów (20%) przerwało leczenie CHEM i nie rozpoczęło leczenia KRZ, włączając 13 pacjentów, którzy zmarli w czasie podawania CHEM lub przed rozpoczęciem follow-up.

PFS i OS

Wyniki PFS i OS prezentuje tabela poniżej.

Tabela 14. PFS i OS w badaniu PROFILE 1007

| Punkt końcowy | KRZ | CHEM | HR (95% CI) |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| | Mediana (95% CI) [m-ce] | | |
| PFS w analizie ITT | 7,7 (6,0 – 8,8) | 3,0 (2,6 – 4,3) | 0,49 (0,37 – 0,64), p<0,001 |
| PFS w analizie AT | 7,7 (bd) | PEM: 4,2 (bd) | 0,59 (0,43 – 0,80), p<0,001 |
| | | DOC: 2,6 (bd) | 0,30 (0,21 – 0,43), p<0,001 |
| OS w analizie ITT pośredniej* | 20,3 (18,1 – no) | 22,8 (18,6 – no) | 1,02 (0,68 – 1,54), p=0,54 |
| Punkt końcowy | % (95% CI) | | p |
| 6-miesięczny OS | 86,8 (80,4 – 91,2) | 83,8 (77,0 – 88,7) | bd |
| 12-miesięczny OS | 69,5 (60,6 – 76,8) | 71,8 (63,3 – 78,7) | bd |

* - na czas odcięcia i analizy danych – 30.03.2012 – dla OS uzyskano 40% (49 w grupie KRZ i 47 w grupie CHEM) z docelowej liczby zdarzeń koniecznych do oszacowania założonej przewagi KRZ nad CHEM (44% wzrost OS w grupie KRZ względem CHEM); no – nie osiągnięto

PFS został również oceniony w podgrupach: wiek (≥ 65 r.ż./ < 65 r.ż.), płeć chorych, pochodzenie etniczne (nie-Azjaci/Azjaci), palenie tytoniu (niepalący/palący lub były palacz), histologia raka (gruczołowy/nie gruczołowy), status ECOG (0 i 1/2), obecność przerzutów do mózgu (tak/nie) oraz wcześniejsza terapia EGFR (tak/nie). Przewaga KRZ nad CHEM została wykazana bez względu na płeć chorych, pochodzenie etniczne, palenie tytoniu oraz status ECOG. Znamiennej statystycznie przewagę KRZ nad CHEM wykazano w podgrupie chorych < 65 r.ż., z rakiem gruczołowym, bez przerzutów do mózgu oraz u tych, u których wcześniej nie prowadzono terapii EGFR. Przy analizie uzyskanych wyników należy mieć na uwadze, że

pacjentów w podgrupach w wieku ≥ 65 r.ż., z histologią inną niż gruczolowa oraz z wcześniejszą terapią EGFR, czyli tych, w których nie wykazano przewagi KRZ na CHEM, było mało – poniżej 50 osób. Przewagi istotnej statystycznie KRZ nad CHEM nie wykazano też u pacjentów z przerzutami do mózgu, przy czym liczebność tej podgrupy była już większa – 120 osób.

Ocena radiologiczna

Wyniki oceny radiologicznej prezentuje tabela poniżej.

Tabela 15. Wyniki oceny radiologicznej w badaniu PROFILE 1007

| Punkt końcowy w analizie ITT | KRZ n/173 (%) | CHEM n/174 (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) |
|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| ORR | 113 (65) (95% CI: 58 – 72) | 34 (19) (95% CI: 14 – 26) | 3,34 (2,43 – 4,61) | 0,46 (0,37 – 0,55) | 2,2 (1,8 – 2,7) |
| CR | 1 (1) | 0 (0) | 3,02 (0,12 – 73,14) | 0,01 (-0,01 – 0,02) | 173 (46,2 – nd) |
| PR | 112 (65) | 34 (20) | 3,31 (2,4 – 4,57) | 0,45 (0,36 – 0,54) | 2,2 (1,8 – 2,7) |
| SD | 32 (18) | 63 (36) | 0,51 (0,35 – 0,74) | -0,18 (-0,27 – -0,09) | 5,6 (3,7 – 11,7) |
| PD | 11 (6) | 60 (34) | 0,18 (0,10 – 0,34) | -0,28 (-0,36 – -0,20) | 3,5 (2,8 – 5,0) |
| Brak możliwości oceny | 17 (10) | 17 (10) | 1,01 (0,53 – 1,90) | 0,00 (-0,06 – 0,06) | 1770 (15,8 – nd) |
| DCR w 6 tygodniu | 141 (81) (95% CI: 75 – 87) | 96 (55) (95% CI: 47 – 63) | 1,50 (1,3 – 1,74) | 0,26 (0,17 – 0,36) | 4 (3 – 6) |
| DCR w 12 tygodniu | 111 (64) (95% CI: 56 – 71) | 67 (38) (95% CI: 31 – 46) | 1,7 (1,37 – 2,10) | 0,26 (0,15 – 0,36) | 4 (3 – 7) |
| Punkt końcowy w analizie AT | KRZ n/172 (%) | PEM n/99 (%) | RR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) |
| ORR | 113 (66) (95% CI: 58 – 73) | 29 (29) (95% CI: 21 – 39) | 2,23 (1,61 – 3,09) | 0,36 (0,25 – 0,47) | 2,8 (2,1 – 4,1) |
| | | DOC n/71 (%) | | | |
| | | 5 (7) (95% CI: 2 – 16) | 9,28 (3,96 – 21,74) | 0,58 (0,49 – 0,68) | 1,7 (1,5 – 2,0) |

Dodatkowo, w odniesieniu do mediany czasu do wystąpienia OR przedstawiono informację, że w analizie ITT w grupie KRZ wyniosła ona 6,3 tyg. (zakres: 4,4 – 48,4 tyg.), a w grupie CHEM 12,6 tyg. (zakres: 5,0 – 37,1 tyg.).

Ponadto wg publikacji Shaw 2013 dla pacjentów, którzy zmarli lub wykazali progresję wykazano, że w analizie ITT mediana DR w grupie KRZ wyniosła 32,1 tyg. (zakres: 2,1 – 72,4 tyg.), natomiast w grupie CHEM – 24,4 tyg. (zakres: 3,0 – 43,6 tyg.). Informacje na stronie www.clinicaltrials.gov podają natomiast, że mediana DR w grupie KRZ wyniosła 36 tyg. (95% CI: 29,1 – 43,6), a w grupie CHEM – 24,4 tyg. (95% CI: 15 – 36).

Dostępne źródła nie podają szacowań statystycznych dla w/w parametrów czasu (m.in. HR).

Badania dodatkowe

PROFILE 1001

Do badania włączono ostatecznie 149 chorych na ALK+ NDPR, z czego 24 (16%) osoby nie były poddane wcześniejszym terapiom. Mediana wieku dla wszystkich 149 chorych wynosiła 52 lata, 49% stanowili mężczyźni, 64% osób było rasy białej, 28% azjatyckiej, 9% – innej. W 97% przypadków stwierdzono gruczolakoraka. 88% pacjentów wykazywała sprawność w skali ECOG na poziomie 0 lub 1 pkt.

Do daty odcięcia danych dla oceny odpowiedzi radiologicznych mediana czasu trwania leczenia dla wszystkich pacjentów wyniosła 43,1 tyg. (zakres: 0,1 – 138,6), a leczenie kontynuowało 82 pacjentów (55%).

Ostatecznie odpowiedź radiologiczną można było ocenić u 121 pacjentów wcześniej leczonych. Na dzień 01.06.2011 wyniki były następujące:

- ORR: 73 pacj. (62%, 95% CI: 51,0 – 69,1), w tym CR: 3 pacj. (2,5%) i PR: 70 pacj. (60%),
- SD przez min. 6 tyg.: 37 pacj. (31%), PD: 5 pacj. (4%), wczesna śmierć (w ciągu 6 tyg. od pierwszej dawki leku): 4 pacj. (3%), nieoceniających: 2 pacj. (2%)

- mediana TTR: 7,9 tyg. (zakres: 2,1 – 39,6)
- mediana DR: 48,1 tyg. (95% CI: 35,7 – 64,1)

PFS oceniono na 125 pacjentach (o 4 więcej niż w analizie odpowiedzi radiologicznych, dla tych pacjentów brak było właściwych scanów umożliwiających taką ocenę). Na dzień 02.10.2012 mediana PFS wyniosła 9,2 mieś. (95% CI: 7,3 – 12,7).

OS oceniono na 130 pacjentach (populacja oceniana pod kątem PFS i dodatkowo zrekrutowanych 5 pacjentów). Na dzień 02.01.2012 mediana OS dla dostępnych danych wyniosła 29,6 mieś. (95% CI: 18,0 – 6-mieś. OS wyniósł 87,7% (95% CI: 80,6 – 92,3), a 1-roczyzny OS – 72,3% (63,5 – 79,2).

PROFILE 1005

W raporcie EPAR Xalkori dostępna jest charakterystyka dla 261 pacjentów. Na jej podstawie można stwierdzić, że rozkład płci osób włączonych był mniej więcej równy, mediana wieku wyniosła 52 lata, 58% pacjentów było rasy białej, 37% azjatyckiej, 3% czarnej, 2% – innej. 92% pacjentów miało chorobę lokalnie przerzutową, reszta miejscowo zlokalizowaną, 93% rozpoznań histologicznych stanowił gruczolakorak. 26% pacjentów miało 0 pkt. w skali ECOG, 56% 1 pkt. Wszyscy pacjenci dostali przed KRZ przynajmniej jedno leczenie systemowe – 10% jedno, 35% dwa, 55% – powyżej 3. Terapia systemowa najczęściej oparta była na związkach platyny (87%).

Odpowiedź radiologiczną oceniono u 133, 255 i 340 pacjentów. Wyniki dla 340 pacjentów są następujące:

- ORR: 156 pacj. (46%, 95% CI: 40,5 – 51,3), w tym: CR: 4 pacj. (1%) i PR: 152 pacj. (45%),
- SD przez min. 6 tyg.: 129 (38%), PD: 26 pacj. (8%), wczesna śmierć w ciągu 6 tyg. od pierwszej dawki leku: 16 pacj. (5%), nie określono: 13 pacj. (4%)
- mediana TTR: 6,1 tyg. (zakres: 4,9 – 30,4)
- liczba pacjentów z PD lub zmarłych po odpowiedzi: 35/156 (22%)
- mediana DR: 42,9 tyg. (95% CI: 36,1 – 49,7)
- DCR (CR+PR+SD) w 6 tyg.: 285 pacj. (84%) (95% CI: 79,5 – 87,6)
- DCR w 12 tyg.: 204 pacj. (60%) (95% CI: 54,6 – 65,2)

Najaktualniejszą medianę PFS podano dla populacji 261 pacjentów i wyniosła ona 8,1 mieś. (95% CI: 6,8 – 9,7).

1-roczyzny OS wyniósł 61% (95% CI: 49 – 71), nie podano jednak, dla jakiej liczebnie populacji liczono ten parametr.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PROFILE 1007

Profil bezpieczeństwa KRZ i CHEM został oceniony w analizie AT, zatem dla 343 pacjentów: 172 w grupie KRZ i 171 w grupie CHEM.

Zarówno autorzy publikacji Shaw 2013, jak i wnioskodawca w swojej AK stwierdzają, że ograniczeniem dostępnych danych jest fakt, że zdarzenia niepożądane dla KRZ i CHEM raportowano z różnych okresów leczenia: w grupie KRZ mediana czasu podawania leku wynosiła 31 tygodni, a w grupie CHEM 12 tygodni. Analitykom Agencji trudno się zgodzić z takim podejściem, ponieważ w rzeczywistej praktyce klinicznej, tak jak też zostało to zdefiniowane w protokole badania PROFILE 1007, leczenie pacjentowi podaje się zazwyczaj do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, rezygnacji z leczenia lub śmierci. Natomiast twierdzenie autorów publikacji Shaw 2013 oraz wnioskodawcy sugeruje, że aby wiarygodnie porównać bezpieczeństwo dwóch różnych (!) terapii, należałoby je bez względu na inne okoliczności podawać pacjentom przez ten sam okres czasu.

Analiza bezpieczeństwa badania PROFILE 1007 często przedstawia łącznie dane zebrane do progresji z danymi zebranymi po progresji. O ile dane zebrane do progresji nie budzą wątpliwości, bo dotyczą pacjentów stale do tego czasu przyjmujących jedną, przydzieloną w czasie randomizacji terapię (KRZ lub PEM lub DOC), o tyle dane po progresji są problematyczne w interpretacji – jak wskazano powyżej, po progresji pacjenci mogli kontynuować zadane leczenie i część z osób tak zrobiła, a osoby z grupy CHEM mogły poza tym zacząć przyjmować KRZ w ramach innego badania i tak postąpiła większość z nich. Bezpieczeństwo oceniono w analizie AT, zatem u tych osób, które przyjęły min. jedną dawkę leku i jak wskazuje publikacja Shaw 2013 – do 28 dni od podania ostatniej dawki leku w badaniu. Zestawiając powyższe fakty razem nie jest pewne m.in., czy dane po progresji obejmują chorych, którzy po progresji po CHEM zaczęli przyjmować KRZ – mieli być bowiem włączeni do innego badania (PROFILE 1005). Należy mieć to na uwadze analizując wyniki przedmiotowego badania. W tym kontekście najjaśniejszy obraz może dawać zestawienie zdarzeń niepożądanych z suplementu do publikacji Shaw 2013. W doniesieniu tym liczbę zdarzeń ogółem oraz liczbę pacjentów z poszczególnymi ich kategoriami podano w podziale na te

obserwowane do czasu wykazania przez pacjentów progresji oraz te raportowane łącznie dla czasu do progresji i po progresji. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. AE obserwowane do czasu wykazania przez pacjentów progresji choroby oraz łącznie w czasie do progresji i po progresji

| | KRZ (N=172) | | CHEM (N=171) | |
|---|-------------|--------------|--------------|--------------|
| | Do PD | Całe badanie | Do PD | Całe badanie |
| Liczba AE | 1768 | 2085 | 1190 | 1358 |
| Pacjenci z AE – n (%) | 172 (100) | 172 (100) | 164 (96) | 168 (98) |
| Pacjenci z SAE – n (%) | 46 (27) | 64 (37) | 35 (21) | 40 (23) |
| Pacjenci z AE w stopniu 3 lub 4 – n (%) | 83 (48) | 97 (56) | 68 (40) | 78 (46) |
| Pacjenci z AE w stopniu 5 – n (%) | 16 (9) | 25 (15) | 4 (2) | 7 (4) |

Jak widać, do czasu stwierdzenia progresji choroby stosowanie KRZ prowadziło do większej o ok. 50% liczby zdarzeń niepożądanych ogółem niż stosowanie CHEM. W porównaniu do grupy CHEM w grupie KRZ do progresji zaobserwowano także kilkuprocentowo większy odsetek pacjentów ze zdarzeniami ogółem, ciężkimi zdarzeniami ogółem, zdarzeniami w stopniu 3 i 4 oraz zdarzeniami w stopniu 5. Więcej zdarzeń oraz pacjentów z poszczególnymi ich kategoriami obserwowano w grupie KRZ w porównaniu do grupy CHEM także, gdy analizowano czas do progresji łącznie z czasem po progresji dla pacjentów przyjmujących leczenie mimo spełniania kryteriów RECIST.

W dalszych zestawieniach dostępne są tylko dane raportowane łącznie dla czasu trwania podawania KRZ i CHEM do progresji i po progresji.

Tabela poniżej przedstawia częstość występowania zdarzeń niepożądanych badania PROFILE 1007, jeśli wystąpiły u co najmniej 15% chorych, a różnica pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 5%.

Tabela 17. AE, które wystąpiły u co najmniej 15% chorych, a różnica pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 5%

| Punkt końcowy | Wszystkie stopnie nasilenia | |
|-------------------------------------|-----------------------------|----------------|
| | KRZ, /172 (%) | CHEM, /171 (%) |
| Zaburzenia widzenia* | 103 (60) | 16 (9) |
| Biegunka | 103 (60) | 33 (19) |
| Nudności# | 94 (55) | 64 (37) |
| Wymioty# | 80 (47) | 30 (18) |
| Zaparcia | 73 (42) | 39 (23) |
| Podwyższony poziom transaminaz\$ | 66 (38) | 25 (15) |
| Obrzęk\$ | 54 (31) | 27 (16) |
| Zmęczenie | 46 (27) | 57 (33) |
| Infekcje górnych dróg oddechowych\$ | 44 (26) | 22 (13) |
| Zaburzenia smaku | 44 (26) | 16 (9) |
| Zawroty głowy\$ | 37 (22) | 14 (8) |
| Duszność\$ | 23 (13) | 32 (19) |
| Wysypka | 15 (9) | 29 (17) |
| Łysienie | 14 (8) | 35 (20) |

* - włączając w porządku malejącym: zaburzenia widzenia, fotopsje, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklistym, efekt halo lub światłowstręt, chromatopsja lub podwójne widzenie oraz obniżona ostrość widzenia; # - zużycie leków przeciwwymiotnych było istotnie większe w grupie KRZ w porównaniu do grupy CHEM (67% vs 20%); \$ - określenie to może dotyczyć grupy zaburzeń o podobnych objawach

Tabela poniżej przedstawia zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych badania PROFILE 1007.

Tabela 18. AE w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych

| Punkt końcowy | KRZ, /172 (%) | CHEM, /171 (%) |
|---------------------------------|---------------|----------------|
| Podwyższony poziom transaminaz# | 27 (16) | 4 (2) |
| Zatorowość płuc# | 9 (5) | 3 (2) |

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego

| | | |
|--------------------------------------|---------|---------|
| Duszność# | 7 (4) | 5 (3) |
| Zapalenie płuc | 6 (4) | 3 (2) |
| Hipokaliemia | 6 (4) | 0 |
| Wydłużenie odstępu QTc w badaniu EKG | 6 (4) | 0* |
| Neutropenia# ² | 23 (13) | 33 (19) |
| Gorączka neutropeniczna | 1 (0,1) | 16 (9) |
| Anemia# | 4 (2) | 9 (5) |
| Obniżony poziom leukocytów | 2 (1) | 8 (5) |
| Zmęczenie | 4 (2) | 7 (7) |

* - nie oceniano w czasie leczenia, # - termin złożony

Dodatkowo, publikacja Shaw 2013 podaje, że zdarzenia w stopniu 3 i 4 związane z leczeniem wystąpiły u 33% pacjentów z grupy KRZ i 32% pacjentów z grupy CHEM, ciężkie zdarzenia związane z leczeniem – u 12% i 14%, odpowiednio, a zdarzenia związane z leczeniem prowadzące do stałego zaprzestania leczenia – u 6% i 10%, odpowiednio. Publikacja nie podaje, czy chodzi o zdarzenia występujące do progresji choroby, czy te, które były raportowane przed progresją oraz dla pacjentów otrzymujących KRZ lub CHEM po progresji.

Na stronie www.clinicaltrials.gov znajduje się obszerny opis ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu i pochodzących z czasu sprzed i po progresji. Wynika z niego, że takich zdarzeń występujących u ≥ 3 pacjentów na którąkolwiek grupę (KRZ, n=172, CHEM, n=171) było niewiele i były to: gorączka z neutropenii (KRZ: 1 pacj. vs CHEM: 12 pacj.), zapalenie płuc (7 vs 3), duszność (4 vs 2), śródmiąższowe zapalenie płuc (3 vs 0) oraz zatorowość płuc (5 vs 3). (CT 1007)

Zgony

Szczegółowe dane na temat zdarzeń niepożądanych w stopniu 5 nasilenia zgodnie z publikacją Shaw 2013 przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19. AE w 5 stopniu nasilenia

| AE | KRZ, /172 (%) | CHT, /171 (%) |
|---|---------------|---------------|
| Progresja | 14 (8) | 3 (2) |
| Związane z leczeniem | | |
| Arytmia | 1 (1) | 0 |
| Śródmiąższowe zapalenie płuc lub zapalenie płuc | 2 (1) | 0 |
| Sepsa | 0 | 1 (1) |
| Inne | | |
| Ostra niewydolność oddechowa | 1 (1) | 0 |
| Duszność | 1 (1) | 0 |
| Wysięk osierdziowy | 1 (1) | 1 (1) |
| Zapalenie płuc | 0 | 1 (1) |
| Zatorowość płucna | 1 (1) | 0 |
| Niewydolność oddechowa | 1 (1) | 0 |
| Sepsa | 1 (1) | 0 |
| Nagła śmierć | 1 (1) | 0 |
| Krwotok w obrębie guza | 0 | 1 (1) |
| Nieznane | 1 (1) | 0 |
| Razem | 25 (15) | 7 (4) |

Publikacja Shaw 2013 podaje także, że po zakończeniu zbierania danych w grupie KRZ u jednego pacjenta rozwinęła się niewydolność wątroby spełniająca kryteria Hy'sa, po czym doszło do zgonu w przebiegu niewydolności wątroby.

EPAR Xalkori podaje dodatkowo, że wśród pacjentów włączonych do badania doszło do łącznie 96 zgonów:

² wg danych zawartych na stronie www.clinicaltrials.gov, w grupie KRZ było łącznie 37 pacjentów doświadczających neutropenii (u 2 pacj. – SAE, u pozostałych AE), a w grupie CHEM – 19 (u pacj. – SAE, u pozostałych AE)

- 32 określonych jako zdarzenia niepożądane w stopniu 5 nasilenia i przedstawionych w tabeli powyżej w czasie badania oraz 32 (23 w grupie KRZ i 9 w grupie CHEM) w czasie follow-up
- 18 określonych jako zdarzenia niepożądane w stopniu 5 nasilenia w czasie badania oraz 12 w czasie follow-up w odniesieniu do pacjentów, którzy weszli do badania PROFILE 1005
- 1 u pacjenta włączonego do badania przez pomyłkę do grupy KRZ i zareportowanego w czasie follow-up
- 1 w grupie CHEM, ale przed podaniem leczenia na skutek próby samobójczej.

Badania dodatkowe

PROFILE 1001

Dane dotyczące występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych u wszystkich leczonych pacjentów w badaniu PROFILE 1001 przedstawia poniższa tabela.

Tabela 20. Najczęstsze AE ogółem i w 3 i 4 stopniu nasilenia na podstawie badania PROFILE 1001

| Punkt końcowy | n/149 (%) | |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | Wszystkie stopnie nasilenia | 3. i 4. stopień nasilenia |
| Wszystkie działania niepożądane | 144 (97) | 36 (24) |
| Zaburzenia widzenia* | 103 (69) | 0 (0) |
| Nudności | 84 (56) | 1 (0,7) |
| Biegunka | 74 (50) | 0 (0) |
| Wymioty | 58 (39) | 1 (0,7) |
| Obrzęk obwodowy | 44 (30) | 0 (0) |
| Zaparcia | 41 (28) | 1 (0,7) |
| Zawroty głowy | 31 (21) | 0 (0) |
| Zmęczenie | 24 (16) | 2 (1) |
| Oslabienie apetytu | 24 (16) | 0 (0) |
| Podwyższony poziom transaminaz | 26 (18) | 6 (4) |
| Wysypka | 17 (11) | 0 (0) |
| Zaburzenia smaku | 16 (11) | 0 (0) |

* - włączając: diplopia, fotopsje, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklistym, zaburzenie widzenia

Wśród innych niż powyżej przedstawione zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i 4 były: neutropenia (n=9), podwyższony poziom ALT (n=6), hipofosfatemia (n=6), limfopenia (n=6), podwyższony AST (n=5), zapalenie płuc (n=3), zmęczenie (n=2), mdłości, wymioty, zatwardzenie, dysfagia, anemia, neutropenia obwodowa, duszność, hiponatremia, rozedma podskórna, wzrost aminotransferaz, zakażenie układu moczowego, aborcja spontaniczna u partnerki pacjenta, wzrost poziomu glukozy, wzrost poziomu trójglicerydów, leukocytoza, nieprawidłowy wynik testów wątrobowych, zapalenie w okolicach śródpiersia, zapalenie płuc, niewydolność oddechowa (wszystkie po n=1). Ogółem, zdarzenia w stopniu 3 lub 4 zareportowane były przez 77 pacj. (52%).

Mdłości, wymioty i biegunka wystąpiły szybko po rozpoczęciu leczenia (mediana czasów do pierwszego zdarzenia: od 2 do 5 dni), natomiast zaburzenia widzenia pojawiły się nieco później (mediana czasu do zdarzenia: 14,5 dnia), a obrzęki znacznie później (mediana do zdarzenia: 85 dni). W czasie leczenia częstotliwość zdarzeń w stopniu 1 w obrębie układu pokarmowego oraz zaburzenia widzenia zmniejszała się, natomiast obrzęków – zwiększała. Częstość zdarzeń w stopniu 2 utrzymywała się na stałym poziomie w czasie leczenia.

Zaburzenia widzenia w różnych formach raportowane były wyłącznie w 1 stopniu nasilenia. Zazwyczaj dotyczył skrajów pól widzenia i pojawiały lub nasilały się przy zwiększeniu intensywności światła. Zazwyczaj też były określane jako związane z leczeniem.

Ogółem, 58 pacj. (39%) doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych, z czego u 9 uznano je za związane z leczeniem. 23 pacj. (15%) doznało zdarzeń w stopniu 5 nasilenia. 19 pacj. (13%) doznało zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia, 62 pacj. (42%) rozwinęło zdarzenia związane z czasowym przerwaniem leczenia, a 11 pacj. (7%) miało zmniejszoną dawkę KRZ z powodów bezpieczeństwa.

Uznano, że w jeden zgon ze wszystkich zaobserwowanych w badaniu spowodowany był toksycznością leku (rozsiana koagulacja naczyń).

PROFILE 1005

W badaniu na 439 przeanalizowanych pacjentów, 419 (95%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych, z czego ponad połowa określona została jako związana z leczeniem.

Ogółem, 126 pacj. (29%) doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych, z czego u 29 pacj. zdarzenia te uznano za związane z leczeniem. Zdarzenia w stopniu 3 lub 4 nasilenia raportowane były przez 152 pacj. (35%), a w stopniu 5 obserwowano u 51 pacj. (12%). 53 pacj. (12%) doznało zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia, 110 pacj. (25%) rozwinęło zdarzenia związane z czasowym przerwaniem leczenia, a 43 pacj. (10%) miało zmniejszoną dawkę KRZ z powodów bezpieczeństwa.

Najczęstszymi zdarzeniami w badaniu były:

- zaburzenia w obrębie układu pokarmowego (356 pacj. – 81%) włączając mdłości (217), wymioty (193), biegunkę (173), zatwardzenie (145)
- zaburzenia w obrębie oka (256 pacj. – 58%) włączając zaburzenia widzenia (162), fotopsje (41), zamazane widzenia (25), męty szkliste (14), pogorszona ostrość widzenia (2)
- zaburzenia hepatologiczne, m.in. podwyższenie ALT (58 pacj. – 13%), AST (41 pacj. – 9%), fosfatazy alkalicznej (19 pacj. – 4%), a także pojedyncze przypadki: nieprawidłowe funkcje wątroby (3 pacj.), cytolityczne zapalenie wątroby (2 pacj.), podwyższenie GGT czy bilirubiny. Po zakończeniu zbierania danych dla badania zgłoszono także 3 przypadki zespołu HY'sa
- neuropatia obwodowa, w tym czuciowa (14 pacj.) i ruchowa (2 pacj.)
- zaburzenia kardiologiczne włączając m.in. bradykardię (11 pacj.), wydłużenie odcinka QT (8), omdlenie (8), palpacje (2), tachykardia (5)

Uznano, że 3 zgony ze wszystkich zaobserwowanych w badaniu spowodowany był toksycznością leku (zatorowość płucna, zapalenie płuc, dla jednego zgonu – brak danych).

3.3.4. Wyniki analizy jakości życia

Jakość życia oceniano tylko w badaniu PROFILE 1007, przy wykorzystaniu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13.

W AK wnioskodawca posługuje się dokładnymi wartościami dla poszczególnych parametrów ocenianych w w/w kwestionariuszach twierdząc, że do ekstrakcji posłużyły mu wykresy dostępne w publikacjach pełnotekstowych. Analitycy Agencji sprawdzili te wartości i są one właściwe o tyle, o ile dało się je odczytać z przedmiotowych wykresów bez zastosowania specjalnych narzędzi (do zazwyczaj jednego miejsca po przecinku). Na ich podstawie wnioskodawca wyliczył także MD z podaniem 95% CI, co jest o tyle zastanawiające, że nie dysponował wartościami odchyień standardowych. Wobec tego analitycy Agencji poprzestali na zeprezentowaniu poniżej wartości średnich poszczególnych parametrów i poziomu istotności statystycznej zgodnie z publikacją Shaw 2013.

Ocena zmian poszczególnych domen funkcjonowania przy wykorzystaniu kwestionariuszy QLQ-C30 względem wartości początkowych wykazała znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść KRZ dla większości punktów końcowych. Wyniki przedstawia tabela poniżej (im wyższe wyniki tym większa poprawa).

Tabela 21. Zmiana poszczególnych domen względem wartości początkowych

| Punkt końcowy | KRZ, średnia* | CHEM, średnia* | p |
|--|---------------|----------------|--------|
| Funkcjonowanie w wymiarze fizycznym | 4,26 | -5,75 | <0,001 |
| Funkcjonowanie w wymiarze socjalnym | 6,28 | -2,44 | 0,001 |
| Funkcjonowanie w rolach społecznych | 1,87 | -6,80 | <0,001 |
| Funkcjonowanie w wymiarze emocjonalnym | 6,80 | 1,77 | 0,01 |
| Funkcjonowanie poznawcze | 0,05 | -3,59 | 0,06 |

* - brak danych dla SD

Kwestionariusze QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 obejmowały także ocenę następujących symptomów choroby: łysienie, kaszel, duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, ból ramienia lub barku oraz ból innej części ciała. Zmiana w ocenie tych symptomów względem wartości początkowych przedstawiona jest w tabeli poniżej (im wyższe wyniki tym większe nasilenie/pogorszenie symptomów, za wyjątkiem wyników dla jakości życia ogółem, gdzie im wyższe wyniki tym większa poprawa).

Tabela 22. Zmiana poszczególnych symptomów choroby względem wartości początkowych

| Punkt końcowy | KRZ, średnia* | CHEM, średnia* | p |
|--------------------------|---------------|----------------|---------|
| Łysienie | -11,51 | 4,50 | p<0,001 |
| Kaszel | -17,45 | -4,67 | |
| Duszność | -6,68 | 5,86 | |
| Zmęczenie | -6,16 | 5,80 | |
| Ból w klatce piersiowej | -10,26 | 2,97 | |
| Ból ramienia lub barku | -8,14 | 3,25 | |
| Ból w innej części ciała | -8,43 | 2,50 | |
| Jakość życia ogółem | 6,52 | -3,18 | |

* - brak danych dla SD

Jak widać powyżej, wykazano istotną statystycznie poprawę w/w symptomów względem wartości początkowych w grupie KRZ w porównaniu do grupy CHEM. Publikacja Shaw 2013 ani jej suplement nie podają jednak wyników dla oceny zmiany innych symptomów ujętych w w/w kwestionariuszach, jak mdłości i wymioty, ból, bezsenność, zmniejszenie apetytu, zatwardzenia, biegunka, krwioplucie, ból gardła, dysfagia oraz neuropatia obwodowa.

W publikacji Shaw 2013 wskazano również, że w grupie chorych poddanych terapii KRZ istotna statystycznie, jak również klinicznie (≥ 10 punktów) poprawa jakości życia ogółem względem wartości początkowych obserwowana była w cyklu 4., natomiast istotną statystycznie (< 10 punktów) poprawę stwierdzono od 2. do 12. cyklu oraz w 14. cyklu leczenia. Z kolei u chorych z grupy CHEM nie zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawy jakości życia w żadnym punkcie czasowym.

Pacjenci z grupy KRZ w porównaniu do grupy CHEM wykazali również dłuższy czas do pogorszenia definiowanego jako złożony punkt końcowy: kaszel, duszność oraz ból w klatce piersiowej – mediana dla grupy KRZ wyniosła 5,6 mieś. (95% CI: 3,4 – 11,0), a dla grupy CHEM 1,4 mieś. (95% CI: 1,0 – 1,8) (HR=0,54, 95% CI: 0,40 – 0,71, p<0,001).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca nie odnalazł publikacji w formie pełnotekstowej opisujących analizy ekonomiczne dla wnioskowanej technologii. Wyszukiwanie analityków Agencji potwierdziło wyniki przeglądu wnioskodawcy.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena opłacalności stosowania w Polsce KRZ u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego NDRP ALK+.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

KRZ vs DOC

KRZ vs PEM

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Dożywotni

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Koszty

Wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszt leczenia działań niepożądanych,
- koszt opieki paliatywnej,
- koszty kolejnych linii leczenia.

Model

Dostarczony model zaimplementowano w programie MS Excel. Był to model kohortowy. Przyjęto 16-letni horyzont czasowy, zaś długość cyklu określono na 1 miesiąc. Schemat modelu przedstawia rysunek poniżej.



W analizie zakładano przeprowadzenie porównań KRZ vs DOC oraz KRZ vs PEM.

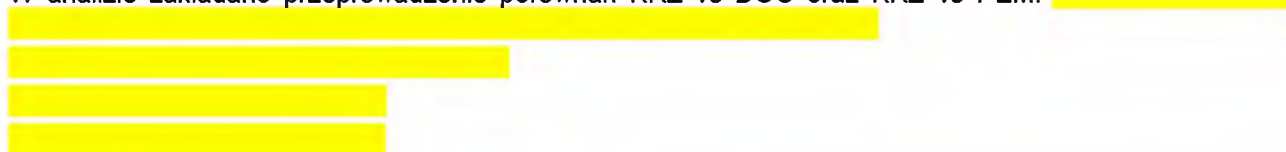


Tabela 23. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

| Skuteczność leczenia (miesięczne prawdopodobieństwa) | | | |
|--|-----------------------|------------------------------------|---------------------|
| Substancja czynna | Progresja choroby | Zgon przed progresją | Zgon po progresji |
| Kryzotynib | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Pemetreksed | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Docetaksel | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt terapii [zł] | | | |
| Substancja czynna | Koszt miesięczny leku | Roczna diagnostyka i monitorowanie | Podanie jednorazowe |
| Kryzotynib | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Pemetreksed | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Docetaksel | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Użyteczności | | | |
| Stan w modelu | | Wartość | |
| Leczenie II linii kryzotynibem | | [redacted] | |
| Leczenie II linii pemetreksedem | | [redacted] | |
| Leczenie II linii docetakselem | | [redacted] | |
| Leczenie III linii (dowolna terapia) | | [redacted] | |

| | |
|---------------------|--|
| Leczenie paliatywne | |
| Progresja choroby | |

Kluczowe założenia modelu

| |
|------------|
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr* | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | brak |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | TAK / NIE | W AK zawarto charakterystykę DOC i PEM. W rzeczywistości w AE nie porównywano KRZ z DOC/PEM, ale [Redacted]. |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów? | NIE | [Redacted] |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | NIE | [Redacted] |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | brak |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | NIE | W analizie wnioskodawca w rzeczywistości nie przeprowadza założonych przez siebie porównań KRZ vs DOC oraz KRZ vs [Redacted] |

³ W Analizach wnioskodawcy CRIZ = kryzotynib. W AWA używano oznaczenia KRZ

| | | |
|--|-----------|--|
| | | <p>PEM, ale porównuje [redacted]</p> <p>Porównanie takie w kontekście podejmowania decyzji refundacyjnej, w opinii analityków, wydaje się niewłaściwe. Patrz również komentarz pod tabelą.</p> <p>Ponadto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak jest w AK charakterystyki [redacted] - podczas wyboru komparatora nie uwzględniono [redacted] - w związku z faktem, iż kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego zezwalają na stosowanie KRZ w II i dalszych liniach, [redacted] |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | brak |
| Czy określono perspektywę analizy? | TAK | brak |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | brak |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | TAK / NIE | W badaniach potwierdzono (patrz przy tym ograniczenia jakości badań, roz. 3.3.1.4) pozytywny wpływ leczenia KRZ na jakość życia pacjentów, jednak nie wykazano wpływu KRZ na przedłużenie przeżycia pacjentów, [redacted] |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? | TAK | Przyjęto 16-letni horyzont czasowy (w praktyce dożywotni [redacted]) |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | TAK | brak |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | TAK / NIE | Wnioskodawca nie przeanalizował kosztów wykrywania rearanżacji ALK+ u pacjentów z NDRP – patrz uwagi do PL dla KRZ w roz. 8. |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | TAK | brak |
| Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia? | NIE | Wnioskodawca podaje jako źródło wartości przyjętych użyteczności „opracowanie własne na podstawie Modelu”. Brak jest opisu wyznaczenia użyteczności. Patrz również komentarz pod tabelą. |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej? | NIE | Patrz komentarze pod tabelą |

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

Komentarz analityków Agencji

1. Leczenie III linii.

a) W analizie wnioskodawca zakłada [redacted]

b) W analizie wnioskodawcy wykazano na podstawie modelu

Wskazuje to, iż implementacja modelu przez wnioskodawcę nie odpowiada wynikom uzyskiwanym w tym badaniu.

c) Wnioskodawca założył w modelu, iż

2. Dane wejściowe do modelu.

W modelu uwzględniono dane wejściowe, których analitycy Agencji nie byli w stanie zweryfikować. Przede wszystkim dotyczy to danych odnoszących się do użyteczności stanów zdrowia pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami, współczynników hazardu względnego dla przeżycia całkowitego oraz

W przypadku użyteczności odnaleziono wzmiankę, iż jest to „opracowanie własne na podstawie Modelu”. Wnioskodawca nie przedstawił żadnych informacji odnośnie metodyki wyliczenia w/w wartości. Należy zauważyć, iż wnioskodawca jest jednocześnie dostarczającym model, w związku z czym tłumaczenie takie jest niewystarczające. Na podstawie dostarczonego opisu analitycy Agencji nie mogą uznać przedstawionych wartości jako wiarygodnych. W związku z powyższym w obliczaniach własnych zostanie przedstawiony wariant z wykorzystaniem użyteczności dostępnych w piśmiennictwie naukowym.

W przypadku danych dotyczących przeżycia całkowitego (HR_OS) wnioskodawca jako źródło podaje: „opracowanie własne na podstawie badania PROFILE 1007”. Wnioskodawca nie przedstawił żadnej metodyki wyliczenia w/w wartości. Analitycy nie odnaleźli również podanych wartości w publikacjach do badania PROFILE 1007. Należy zauważyć, iż przedstawione w badaniach dane są przedwczesne (badanie jeszcze się nie zakończyło). Wnioskodawca nie przedstawił w analizie wyników w oparciu o dane przedstawione w badaniu.

3. Wybór komparatora.

a) W analizie przedstawiono dwa komparatory – DOC i PEM. Należy zauważyć, iż

b) Mimo, iż w analizie wnioskodawca przedstawia, że porównywanymi interwencjami są KRZ vs DOC oraz KRZ vs PEM, w rzeczywistości dokonuje porównania następujących schematów:

Brak zasadności takiego porównania opisany został w pkt. 1a.

4. Wycena diagnostyki w programie.

W analizie przyjęto, że koszt diagnostyki i monitorowania chorych leczonych KRZ

Wnioskodawca nie przedstawił natomiast żadnej dyskusji odnośnie wykrywania rearanżacji ALK. Na podstawie publikowanych danych wydaje się, iż częstość tej rearanżacji będzie wynosiła ok. 4-5% (według wnioskodawcy 4,3%). Oznacza to, iż na jednego pacjenta, u którego wykryto rearanżację ALK, konieczne jest wykonanie testów u około 20-25 pacjentów. Wnioskodawca w swoich analizach nie przedstawił oszacowania kosztów z tym związanych (patrz również roz. 8).

5.

4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

W poniżej zestawionych wynikach przedstawiono jedynie perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).

4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych - perspektywa wspólna, wariant z RSS

| Wyniki | | | |
|--|--|--|--|
| Koszty leków [zł] | | | |
| Koszty pozostałe [zł] | | | |
| Koszty całkowite [zł] | | | |
| Liczba lat życia (LY) | | | |
| Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) | | | |

Tabela 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych - perspektywa wspólna, wariant bez RSS

| Wyniki | | | |
|--|--|--|--|
| Koszty leków [zł] | | | |
| Koszty pozostałe [zł] | | | |
| Koszty całkowite [zł] | | | |
| Liczba lat życia (LY) | | | |
| Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) | | | |

Tabela 27. Wyniki inkrementalne - perspektywa wspólna

| Porównanie | Wariant | Koszt inkrementalny [zł] | ΔQALY | ICUR [zł/QALY] |
|------------|---------|--------------------------|-------|----------------|
| KRZ vs DOC | | | | |
| | | | | |
| KRZ vs PEM | | | | |
| | | | | |

Wg modelu wnioskodawcy

Wg modelu wnioskodawcy

4.4.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Dla porównania

Dla porównania

4.4.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowa analiza wrażliwości (analiza scenariuszy)

Wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione z perspektywy wspólnej w wariantcie bez RSS (w celu ułatwienia interpretacji wyników). W tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla wybranych parametrów

. Wybrane parametry miały największy wpływ na wyniki analiz.

Tabela 28. Jednokierunkowa (scenariusze) analiza wrażliwości, wariant bez RSS, perspektywa wspólna

| Wariant | Wartości nowe | | | | | | |
|---------|---------------|----------------|----------|--------|----------------|----------|--------|
| | | ICUR [zł/QALY] | CZN [zł] | | ICUR [zł/QALY] | CZN [zł] | |
| | | | 200 mg | 250 mg | | 200 mg | 250 mg |
| | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Jak wskazano w tabeli powyżej w wariacie analize wrażliwości, [redacted]

[redacted]

4.4.4. Obliczenia własne agencji

Uzupełnienie analiz wnioskodawcy o alternatywny wariant użyteczności.

Jak opisano w roz. 4.3., analitycy Agencji uznają wartości użyteczności przyjęte w wariacie podstawowym analiz wnioskodawcy za wartości o bardzo niskiej jakości (wynika to głównie z braku przedstawienia metodyki ich wyznaczenia, a więc niemożności ich weryfikacji przez analityków Agencji). Tabele poniżej zawierają [redacted]

[redacted]

Tabela 29. Alternatywne wartości użyteczności

| Stan w modelu | Wartość | Źródło |
|---------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

* założono taką samą użyteczność, jak dla II linii leczenia

Tabela 30. Wyniki dla alternatywnych użyteczności, perspektywa wspólna, wariant z RSS

| Wyniki | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Koszty całkowite [zł] | | | | |
| Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) | | | | |
| ICUR (KRZ vs komparator) (zł/QALY) | | | | |

Tabela 31. Wyniki dla alternatywnych użyteczności, perspektywa wspólna, wariant bez RSS

| Wyniki | | | | |
|--|--|--|--|--|
| Koszty całkowite [zł] | | | | |
| Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) | | | | |
| ICUR (KRZ vs komparator) (zł/QALY) | | | | |

Dla alternatywnego wariantu użyteczności na podstawie modelu wnioskodawcy

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji KRZ w ramach proponowanego Programu Lekowego.

Populacja

Pacjenci z NDRP ALK+, wcześniej leczeni.

Perspektywa

- Płatnika publicznego (NFZ)
- Wspólna (NFZ i pacjenta)

Horyzont czasowy

2-letni (lata 2014 – 2015)

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

Koszty**Ograniczenia według wnioskodawcy, m.in.:****5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy****Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------------------|------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze | NIE | |

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego

| | | |
|---|---------|--|
| uzasadnione? | | |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku? | TAK / ? | TAK – horyzont analizy wynosi 2 lata ? – 2-letni horyzont wydaje się za krótki do osiągnięcia stabilizacji w analizowanym rynku m.in. ze względu na innowacyjność leku oraz fakt, że ostateczne wyniki badań nad nim spodziewane są dopiero ok. 2015 roku (m.in. badanie PROFILE 1007 – patrz roz. 3.3.1.3.), co może mieć wpływ na preferencje lekarzy i pacjentów odnośnie wyboru metody leczniczej |
| Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym? | NIE | |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | NIE | - 2-letni horyzont wydaje się za krótki do oceny zmian w analizowanym rynku m.in. ze względu na innowacyjność leku oraz fakt, że ostateczne wyniki badań nad nim spodziewane są dopiero ok. 2015 roku (m.in. badanie PROFILE 1007 – patrz roz. 3.3.1.3.), co może mieć wpływ na preferencje lekarzy i pacjentów odnośnie wyboru metody leczniczej |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | NIE | W AK zawarto charakterystykę DOC i PEM oraz przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej KRZ vs DOC/PEM na podstawie RCT. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | bd | brak |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | brak |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji? | TAK | brak |
| Czy pominięto jakąkolwiek istotną dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów? | TAK | |

| | | |
|---|-----|------------|
| Czy stwierdzono inne błędy w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżające wiarygodność przedstawionej analizy? | TAK | [Redacted] |
| Czy stwierdzono błędy w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań? | NIE | brak |

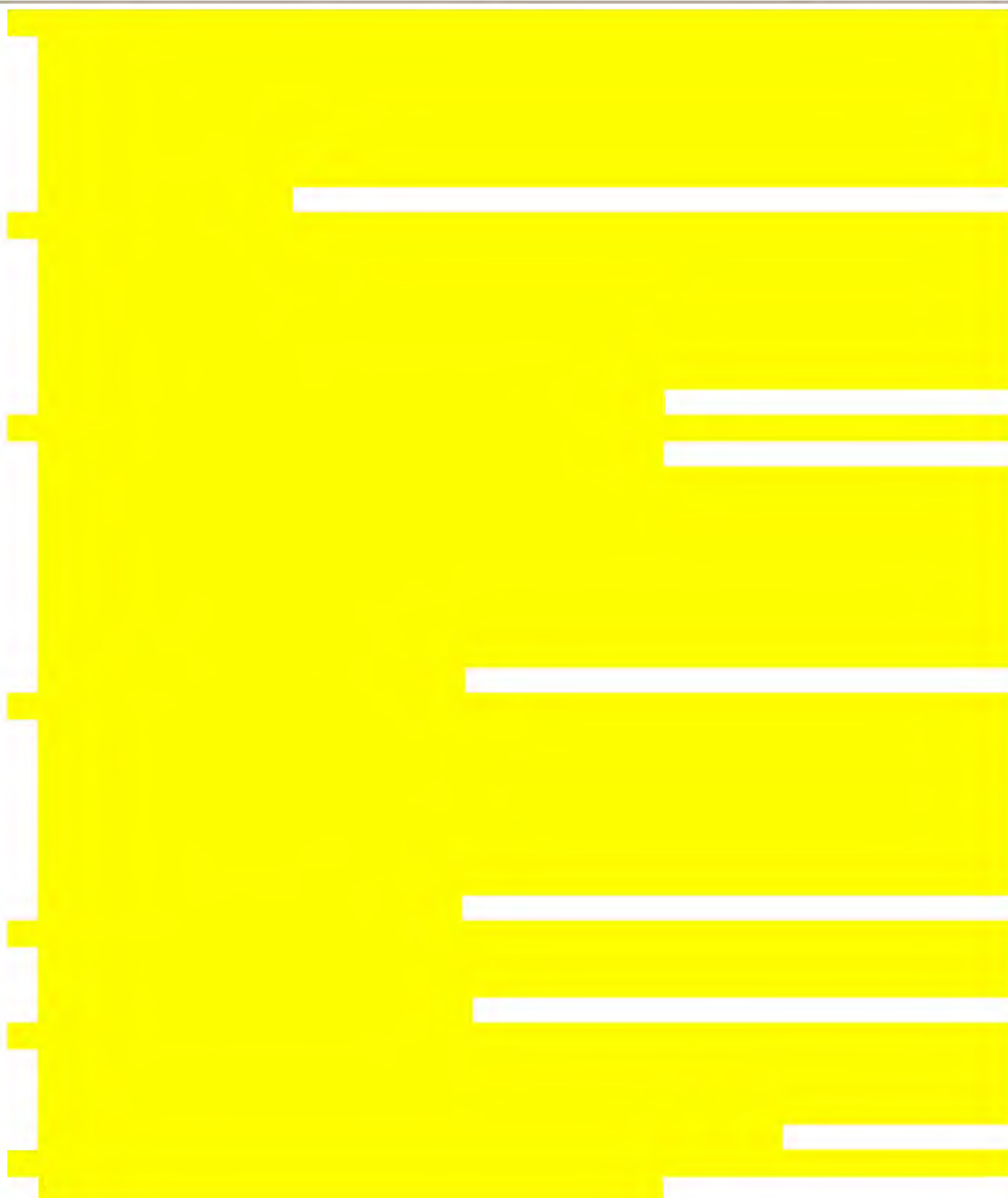
Komentarz analityka Agencji

[Redacted]

Warto zauważyć, że Prof. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy ds. onkologii klinicznej, do którego analitycy Agencji zwrócili się z prośbą o opinię, wskazał, że „ (...) liczba chorych z wskazaniem do stosowania kryzotynibu w ramach drugiej linii leczenia w stadium zaawansowanym i po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii – przy uwzględnieniu kryteriów projektu lekowego programu – wynosi około 100 rocznie.” Profesor nie odniósł się do zastosowania KRZ w kolejnych, po II, liniach leczenia, zatem spodziewać się można, że liczba pacjentów kwalifikujących się do stosowania KRZ ogółem w jego opinii mogłaby być nawet większa. Z kolei inny ekspert, do którego zwrócili się analitycy Agencji [Redacted] wskazał, że „w Polsce można się spodziewać maksymalnie około 200-300 przypadków ALK-dodatniego raka płuca w skali roku.”

Jak widać, szacowania na podstawie opinii ekspertów, którzy odpowiedzieli na zapytania analityków Agencji, są obciążone podobnymi ograniczeniami, jak w przypadku ekspertów wnioskodawcy (mała liczba, rozbieżne wyniki), jakkolwiek uwzględniając wszystkie dostępne opinie (eksperti Agencji i wnioskodawcy) można wnioskować, że prognozowana liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia KRZ w ramach proponowanego PL może być większa niż wskazuje wnioskodawca.

[Redacted]



5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Szacowania liczebności populacji docelowej wg wnioskodawcy przedstawione są w tabeli poniżej.

⁴ http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/049/AWA/049_AWA_OT_4351_4_Tarceva_rak_pluca_I_linia.pdf

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

| Populacja | Roczna liczba pacjentów | | |
|--|-------------------------|--|--|
| Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek / populacja docelowa, wskazana we wniosku | | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący) | | | |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) | | | |

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ: perspektywa płatnika publicznego, wariant bez RSS

| Kategoria kosztów | 2014 | 2015 |
|-------------------|------|------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ: perspektywa płatnika publicznego, wariant z RSS

| Kategoria kosztów | 2014 | 2015 |
|-------------------|------|------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

[Redacted text]

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

7. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

9. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

| Organizacja, rok | Treść i uzasadnienie |
|------------------|--|
| NICE 2013 | NICE nie rekomenduje finansowania KRZ w leczeniu NDRP z rearanżacją w genie ALK z powodu braku efektywności kosztowej KRZ. Komitet uznał, że leczenie KRZ w porównaniu do DOC może prowadzić do zysku w przeżyciu całkowitym, jednak efekt nie jest pewny ze względu na brak ostatecznych wyników badania PROFILE 1007 oraz wpływ procedury cross-over. Komitet uznał, że na podstawie wyników PFS oraz odpowiedzi radiologicznych KRZ jest klinicznie efektywną terapią w leczeniu ALK+ NDRP w porównaniu z chemioterapią. Komitet uznał, że ICER, na podstawie którego można oprzeć decyzję na temat refundacji KRZ w porównaniu do DOC wynosi więcej niż £100,000/QALY, a w porównaniu do BSC – więcej niż £50,200/QALY. (NICE 2013) |
| SMC 2013 | SMC nie rekomenduje finansowania KRZ z środków NHS Scotland. Powodem jest wysoki koszt wskaźnika QALY i duża niepewność wyników skuteczności i efektywności kosztowej. (SMC 2013) |
| HAS 2013 | HAS rekomenduje umieszczenie KRZ na liście leków refundowanych przez Narodowe Ubezpieczenie Zdrowotne i na listę leków do użytku w szpitalu. Xa kori przyczynia się do poprawy skuteczności w leczeniu NDRP z rearanżacją w genie ALK. (HAS 2013) |

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

11. Opinie ekspertów

Tabela 38. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania

| Ekspert | Argumenty za finansowaniem | Argumenty przeciw finansowaniu | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu |
|---|--|---|---|
| Prof. M. Krzakowski – KK ds. Onkologii Klinicznej | <p>Finansowanie z publicznych środków leczenia kryzotyn bem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy (Shaw i wsp. N Engl J Med 2013; 368: 2385-2394) wykazały:</p> <ul style="list-style-type: none"> - znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pod wpływem kryzotynibu w porównaniu do drugiej linii chemioterapii (pemetreksed lub docetaksel) o 4,7 miesiąca (mediany – 7,7 i 3,0 miesiąca; zmniejszenie względnego ryzyka progresji choroby lub zgonu o 51%); - znamienne zwiększenie częstości obiektywnych odpowiedzi pod wpływem kryzotyn bu w porównaniu do drugiej linii chemioterapii (pemetreksed lub docetaksel) o 45% (odsetki – 65% i 20%); - znamienne zmniejszenie nasilenia objawów choroby oraz opóźnienie występowania pogorszenia dolegliwości i znamienne poprawę wskaźników ogólnej jakości życia oraz pod wpływem kryzotynibu w porównaniu do drugiej linii chemioterapii (pemetreksed lub docetaksel). | <p>Finansowanie z publicznych środków leczenia kryzotyn bem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii nie jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy (Shaw i wsp. N Engl J Med 2013; 368: 2385-2394) nie wykazały znamienego wydłużenia czasu przeżycia ogółem w porównaniu do chemioterapii (mediany – 20,3 i 22,8 miesiąca).</p> | <p>Finansowanie z publicznych środków leczenia kryzotyn bem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym z obecnością rearanżacji genu <i>ALK</i> po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii pierwszej linii jest uzasadnione na podstawie wymienionych wyżej wyników badania III fazy (Shaw i wsp. N Engl J Med 2013; 368: 2385-2394). Leczenie kryzotynibem jest znamienne bardziej wartościowym – niż chemioterapia – postępowaniem w ramach drugiej linii pod względem wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz dolegliwości i objawy choroby z znamienym wpływem korzystnym na wskaźniki jakości życia chorych. Należy zwrócić uwagę, że w cytowanym badaniu 64% chorych z grupy poddawanych chemioterapii otrzymało kryzotynib w chwili wystąpienia progresji choroby (sytuacja o niewątpliwym wpływie na czas przeżycia ogółem).</p> |

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie med. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsulek, kod EAN: 5909991004507 oraz Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsulek, kod EAN: 5909991004484 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą Programu Lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”.

Problem zdrowotny

Rak niedrobnokomórkowy płuca (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) rozpoznawany jest w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc. Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%)
- gruczołowy (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%)
- wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%)

NDRP może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. W ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę na występowanie u pacjentów z NDRP o histologii głównie gruczołowej rearanżacji genu *ALK*. Szacuje się, że rearanżacja ta występuje w przypadku do ok. 5% w/w raka.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla kryzotynibu (KRZ) wnioskodawca wskazał docetaksel (DOC) oraz pemetreksed (PEM) bez określania linii leczenia (II lub kolejne) oraz sprawności pacjentów w skali ECOG.

W opinii analityków Agencji wybór powyższy należy uznać za zasadny w odniesieniu do stosowania KRZ w II linii leczenia w przypadku pacjentów o sprawności w skali ECOG na poziomie 0 – 1 pkt. W przypadku II linii leczenia pacjentów o sprawności w skali ECOG na poziomie 2 pkt., wg analityków Agencji możliwą dla KRZ technologią alternatywną mogłaby być chemioterapia wielolekowa oparta na związkach platyny lub BSC.

W III linii leczenia komparatorem dla KRZ w polskich warunkach może być chemioterapia lub BSC bez względu na stan sprawności pacjentów. Rekomendacje kliniczne nie donoszą o możliwości stosowania w leczeniu NDRP IV i kolejnych linii leczenia.

Efektywność kliniczna

Głównym badaniem nad efektywnością kliniczną wnioskowanej technologii było jedno **niezaślepienie**, dwuramiennie RCT – PROFILE 1007 – porównujące KRZ vs CHEM (PEM lub DOC). Oprócz braku zaślepienia, badanie to odznaczało się innymi ograniczeniami utrudniającymi jednoznaczna interpretację danych – u pacjentów z grupy CHEM, w momencie stwierdzenia progresji choroby, można było zastosować procedurę **one-way cross-over** polegającą na przeniesieniu ich do jednoramiennego badania PROFILE 1005, w którym stosowano KRZ. Możliwe było także stosowanie terapii przydzielonych w ramach randomizacji po stwierdzeniu progresji, jeśli takie postępowanie w opinii badacza zostało uznane za korzystne dla pacjenta. W/w badanie dodatkowo nie zostało zakończone na czas opracowywania niniejszej AWA, co dodatkowo utrudnia interpretację dostępnych danych.

Do badania włączono 347 chorych – 173 do grupy KRZ i 174 do grupy CHEM. W obu grupach ok. 44% chorych stanowili mężczyźni, a mediana wieku wynosiła ok. 50 lat. Ok. 50% osób w obu grupach było rasy kaukaskiej, ok. 45% stanowili Azjaci. Ponad 60% chorych w każdej z grup stanowiły osoby nigdy niepalące tytoniu, a ok. 30% to byli palacze. Ocena typu histologicznego nowotworu wykazała, że większość w obu grupach (ok. 95%) uczestników badania stanowiły osoby, u których zdiagnozowano raka gruczołowego. Stopień sprawności wg ECOG oceniono na 0 do 1 pkt. u ponad 90% chorych, natomiast przerzuty do mózgu odnotowano u ok. 35% chorych w każdej z grup. Powyżej 90% chorych w chwili włączenia do badania miała raka z przerzutami, pozostały odsetek pacjentów miał raka uogólnionego miejscowo. Charakterystyka rozdzielna chorych z grup PEM i DOC nie odbiegała od charakterystyki dla wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy CHEM.

Wiadomo, że do 30 marca 2012 r. w grupie KRZ leczenie otrzymywało 85 chorych (49%), a w grupie CHEM – 28 (16%). 58 pacjentów w grupie KRZ oraz 17 w grupie CHEM kontynuowało leczenie pomimo spełnienia kryteriów RECIST odnośnie progresji choroby, mediana takich terapii 'po progresji' wyniosła 15,9 tyg. (zakres: 2,9 – 73,4) i 6,9 (zakres: 6,0 – 42,0), odpowiednio.

W momencie przedstawienia wyników, 112 (64,4%) chorych z grupy CHEM zmieniło leczenie na KRZ, a 34 pacjentów (20%) przerwało leczenie CHEM i nie rozpoczęło leczenia KRZ, włączając 13 pacjentów, którzy zmarli w czasie podawania CHEM lub przed rozpoczęciem follow-up.

Wyniki:

i. skuteczność

W analizie ITT wykazano istotną statystycznie przewagę KRZ nad CHEM w pierwszorzędownym punkcie końcowym badania, jakim był PFS: mediana PFS w grupie KRZ wyniosła 7,7 mieś. (95% CI: 6,0 – 8,8), w grupie CHEM 3,0 mieś. (95% CI: 2,6 – 4,3) i HR = 0,49 (95% CI: 0,37 – 0,64), $p < 0,001$. Analiza AT porównująca medianę PFS w grupie KRZ – 7,7 mieś. (95% CI: bd) – z poszczególnymi schematami chemioterapii oddzielnie również wykazała przewagę KRZ:

- mediana PFS w grupie PEM wyniosła 4,2 mieś. (95% CI: bd) i HR = 0,59 (95% CI: 0,43 – 0,80), $p < 0,001$
- mediana PFS w grupie DOC wyniosła 2,6 mieś. (95% CI: bd) i HR = 0,30 (95% CI: 0,21 – 0,43), $p < 0,001$,

Mediana OS w analizie ITT pośredniej w grupie KRZ wyniosła 20,3 mieś. (95% CI: 18,1 – nie osiągnięto), w grupie CHEM 22,8 mieś. (95% CI: 18,6 – nie osiągnięto), a HR = 1,02 (95% CI: 0,68 – 1,54), $p = 0,54$. Ostateczne wyniki dla tego parametru spodziewane są na koniec 2015 roku.

ii. bezpieczeństwo:

Analiza bezpieczeństwa badania PROFILE 1007 często przedstawia łącznie dane zebrane do progresji z danymi zebranymi po progresji. O ile dane zebrane do progresji nie budzą wątpliwości, bo dotyczą pacjentów stale do tego czasu przyjmujących jedną, przydzieloną w czasie randomizacji terapię (KRZ lub CHEM), o tyle dane po progresji są problematyczne w interpretacji – po progresji pacjenci mogli kontynuować zadane leczenie i część tak zrobiła, a osoby z grupy CHEM mogły poza tym zacząć przyjmować KRZ w ramach innego badania i tak postąpiła większość z nich. Bezpieczeństwo oceniono w analizie AT, zatem u tych osób, które przyjęły min. jedną dawkę leku i jak wskazuje publikacja Shaw 2013 – do 28 dni od podania ostatniej dawki leku w badaniu. Zestawiając powyższe fakty razem nie jest pewne m.in., czy dane po progresji obejmują chorych, którzy po progresji po CHEM zaczęli przyjmować KRZ – mieli być bowiem włączeni do innego badania (PROFILE 1005). Należy mieć to na uwadze analizując wyniki przedmiotowego badania. W tym kontekście najjaśniejszy obraz może dawać jedno dostępne zestawienie zdarzeń niepożądanych, w którym liczbę zdarzeń ogółem oraz liczbę pacjentów z poszczególnymi ich kategoriami podano w podziale na te obserwowane do czasu wykazania przez pacjentów progresji oraz te

raportowane łącznie dla czasu do i po progresji. Wg tego zestawienia, do czasu stwierdzenia progresji choroby stosowanie KRZ prowadziło do większej o ok. 50% liczby zdarzeń niepożądanych ogółem niż stosowanie CHEM. W porównaniu do grupy CHEM w grupie KRZ do progresji zaobserwowano także kilkuprocentowo większy odsetek pacjentów ze zdarzeniami ogółem, ciężkimi zdarzeniami ogółem, zdarzeniami w stopniu 3 i 4 oraz zdarzeniami w stopniu 5. Więcej zdarzeń oraz pacjentów z poszczególnymi ich kategoriami obserwowano w grupie KRZ w porównaniu do grupy CHEM także, gdy analizowano czas do progresji łącznie z czasem po progresji.

W dalszych zestawieniach dostępne są tylko dane raportowane łącznie dla czasu trwania podawania KRZ i CHEM do progresji i po progresji.

Analiza liczby pacjentów z poszczególnymi typami zdarzeń niepożądanych badania PROFILE 1007, jeśli wystąpiły u co najmniej 15% z nich, a różnica pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 5%, wskazuje, że w grupie KRZ ok. dwukrotnie częściej niż w grupie CHEM obserwowano:

- zaburzenia w obrębie układu pokarmowego, na które składały się: biegunki (60% vs 19%), nudności i wymioty (odpowiednio, 55% vs 37% i 47% vs 18%, przy czym zużycie leków przeciwwymiotnych było istotnie większe w grupie KRZ w porównaniu do grupy CHEM (67% vs 20%)) i zaparcia (42% vs 23%),
- zaburzenia wątroby w postaci podwyższonego poziomu transaminaz (38% vs 15%),
- obrzęk (31% vs 16%),
- infekcje górnych dróg oddechowych (26% vs 13%),
- zaburzenia smaku (26% vs 9%),
- zawroty głowy (22% vs 8%).

Charakterystycznym efektem ubocznym na podstawie w/w analizy KRZ wydają się być zaburzenia widzenia (KRZ: 60% vs CHEM: 9%), na które składały się m.in. fotopsje, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklistym, efekt halo lub światłowstręt, chromatopsja lub podwójne widzenie oraz obniżona ostrość widzenia. Z kolei w grupie CHEM było więcej niż w grupie KRZ pacjentów doświadczających: zmęczenia (33% vs 27%), duszności (19% vs 13%), wysypki (17% vs 9%) oraz łysienia (20% vs 8%).

W odniesieniu do zdarzeń w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych, na uwagę zwracają o wiele częstsze w grupie KRZ niż w grupie CHEM zaburzenia widzenia (16% vs 2%). Z kolei w grupie CHEM częściej niż w grupie KRZ występowała neutropenia (19% vs 13%), a znacznie częściej gorączka z neutropenią (9% vs 0,1%). W grupie KRZ u 4% pacjentów raportowano wydłużenie odstępu QT, jednak brak danych do porównania z grupą CHEM (nie przeprowadzono w niej badań EKG).

Dodatkowo, publikacja Shaw 2013 podaje, że zdarzenia w stopniu 3 i 4 związane z leczeniem wystąpiły u 33% pacjentów z grupy KRZ i 32% pacjentów z grupy CHEM, ciężkie zdarzenia związane z leczeniem – u 12% i 14%, odpowiednio, a zdarzenia związane z leczeniem prowadzące do stałego zaprzestania leczenia – u 6% i 10%, odpowiednio. Publikacja nie podaje, czy chodzi o zdarzenia występujące do progresji choroby, czy te, które były raportowane przed progresją łącznie z tymi po progresji.

Ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu i pochodzących z czasu sprzed i po progresji i występujących u ≥ 3 pacjentów na którąkolwiek grupę było niewiele i były to: gorączka z neutropenią (KRZ: 1 pacj. vs CHEM: 12 pacj.), zapalenie płuc (7 vs 3), duszność (4 vs 2), śródmiąższowe zapalenie płuc (3 vs 0) oraz zatorowość płuc (5 vs 3).

Wśród pacjentów włączonych do badania doszło do łącznie 96 zgonów:

- 32 określonych jako zdarzenia niepożądane w stopniu 5 nasilenia w czasie badania oraz 32 (23 w grupie KRZ i 9 w grupie CHEM) w czasie follow-up
- 18 określonych jako zdarzenia niepożądane w stopniu 5 nasilenia w czasie badania oraz 12 w czasie follow-up w odniesieniu do pacjentów, którzy weszli do badania PROFILE 1005
- 1 u pacjenta włączonego do badania przez pomyłkę do grupy KRZ i zareportowanego w czasie follow-up
- 1 w grupie CHEM, ale przed podaniem leczenia na skutek próby samobójczej.

Xalkori, ze względu na swój profil bezpieczeństwa, objęty jest Planem Minimalizacji Ryzyka nakierowanym m.in. na podwyższone ryzyko wydłużenia odstępu QT oraz występowania zaburzeń widzenia. W ramach tego planu podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do dostarczania personelowi medycznemu broszur informacyjnych zawierających opis zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń, jak i karty ostrzegawczej dla pacjenta. Lek objęty jest też dodatkowym monitorowaniem (symbol czarnego trójkąta w ChPL i Ulotce dla Pacjenta).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy było porównanie opłacalności KRZ (Xalkori) w porównaniu z DOC oraz PEM, u wcześniej leczonych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Ostatecznie przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności, w której porównano opłacalność następujących schematów leczenia:

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W 2013 roku brytyjski NICE oraz szkocki SMC wydały negatywne rekomendacje dotyczące refundacji wnioskowanej technologii w rozpatrywanym wskazaniu. Z kolei francuski HAS w tym samym roku wydał rekomendację pozytywną.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny

- Ganoir 2013** Ganoir 2013 ALK Rearrangements Are Mutually Exclusive with Mutations in EGFR or KRAS: An Analysis of 1,683 Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2013 Aug 1;19(15): 4273-81
- PTOK/PUO 2011** Krzakowski M., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w porozumieniu z Polską Unią Onkologii, Via Medica, Gdańsk 2011, 78-85.
- Szczeklik 2011** Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna 2011, 689-698.

Dokumentacja rejestracyjna leków

- EPAR Xalkori** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf
- ChPL Xalkori** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf
- FDA Labelling Xalkori** http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202570s004_b1.pdf
- FDA Summary Review** http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570Orig1s000SumR.pdf
- ChPL Alimta** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf
- ChPL Camitotic** http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2012-01-05_Camitotic_SPC_V03,_V04,_V05,_V06_final_21042011.pdf

Analiza kliniczna – wytyczne postępowania klinicznego

- NCCN 2013** National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer (NCCN Guidelines Version 2.2013), http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (dostęp 08.08.2013)
- NCI 2012** <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page12> (dostęp 08.08.2013)
- ESMO 2012** Peters S, Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012 http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii56.full.pdf+html (dostęp 08.08.2013)
- NICE 2011** National Institute For Health And Clinical Excellence, Lung cancer – the diagnosis and treatment of lung cancer, Clinical Guideline, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13465/54202/54202.pdf> (dostęp 08.08.2013)
- ASCO 2011** Azzoli G. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer <http://www.asco.org/institute-quality/asco-clinical-practice-guideline-update-chemotherapy-stage-iv-non-small-cell-lung> (dostęp 08.08.2013)
- PTOK/PUO 2011** Krzakowski M., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w porozumieniu z Polską Unią Onkologii, Via Medica, Gdańsk 2011, 78-85.
- PTO 2010** Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Nowotwory Journal of Oncology 2010; 60(3): 258–270 <http://www.torako chirurgia.gda.pl/2/pdf/wytyczne.pdf> (dostęp 08.08.2013)

Analiza kliniczna - przeglądy systematyczne

- pCODR** pan-Canadian Oncology Drug Review Initial Clinical Guidance Report Crizotinib (Xalkori) for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, August 2, 2012

Analiza kliniczna – badania pierwotne

- Shaw 2013** Shaw A. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer, N Engl J Med 2013; 368: 2385-94.
- Supplementary Appendix to Shaw 2013** Supplement to: Shaw A. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013;368:2385-94.
- Camidge 2012** Camidge D. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol 2012; 13: 1011–19
- EPAR Xalkori** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf
- CT 1007** <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00932893>
- CT 1005** <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00932451>
- CT 1001** <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00585195>
- Rekomendacje refundacyjne**
- NICE 2013** <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13639/64900/64900.pdf> (dostęp 19.08.2013)

| | |
|-----------------|---|
| SMC 2013 | http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib__Xa_kori__FINAL_April_2013_Amended_08.04.12__02.05.13_for_website.pdf (dostęp 19.08.2013) |
| HAS 2103 | http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12648_XALKORI%20Ins_Avis2_CT12648.pdf (dostęp 19.08.2013) |
| Inne | |
| PL NDRP | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r., zał B.6. |

14. Załączniki

- Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. [REDACTED]
Warszawa, 19 lipca 2013 r.
- Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 16 lipca 2013 r.
- Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. [REDACTED]
[REDACTED]. Warszawa, 10 lipca 2013 r.
- Xalkori® (kryzotynib) u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.1. [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 10 lipca 2013 r.