



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Xalkori (kryzotynib)

we wskazaniu:

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.19.2017

Data ukończenia: 29 czerwca 2017 r.

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. z 2014, poz. 782 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 i Taryfikacji.

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. z 2014, poz. 782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)
AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. American Society of Clinical Oncology)
ASR	Standaryzowane wg wieku współczynniki (ang. age-standardised rates)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	leczenie podtrzymujące (ang. best supportive care)
CAD	dolar kanadyjski
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIS/CLP	cisplatyna
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CRB	karboplatyna
CT	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
DOC	docetaksel
ECOG	Wschodnioeuropejska Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	Receptor czynnika wzrostu naskórka (ang. Epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. European Society for Medical Oncology)

ETO	etopozyd
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FISH	fluoroscencyjna hybrydyzacja in situ (ang. Fluorescent in situ hybridization)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GBP	funt brytyjski
GEM	Gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
HRQL	Health-Related Quality of Life
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	dożylnie (ang. intravenous)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IHC	metoda immunohistochemiczna (ang. Immunohistochemistry)
IHQOL	Index of Health-related Quality of Life
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
LYG	zyskane lata życia (ang. life years gained)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nab-PAC	paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą
NCCN	Krajowa Sieć Onkologiczna (ang. National Comprehensive Cancer Network)
NCI	Narodowy Instytut Nowotworów (ang. National Cancer Institute)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	rak niedrobnokomórkowy bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified)

NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. Non-Small Cell Lung Cancer)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. Objective Response Rate)
OS	przeżycie ogólne (ang. overall survival)
p.o.	doustnie (łac. per os)
PAC	paklitaksel
PBAC	Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCR	Reakcja łańcuchowej polimerazy (ang. polymerase chain reaction)
PEM	pemetreksed
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (ang. Partial Response)
PSA	analiza probabilistyczna
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (ang. Quality of Life)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RCTH	chemioradioterapia
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTG	rentgenogram
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TK	tomografia komputerowa
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu
TTP	czas do progresji (ang. time to progression)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi (ang. time to response)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USD	dolar amerykański
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
XAL	Xalkori - kryzotynib

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	47
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	63
5.4.	Komentarz Agencji	63
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	65
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	65
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	71
6.4.	Komentarz Agencji	72
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	74
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	78
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	78
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	79
12.	Kluczowe informacje i wnioski	80
13.	Źródła.....	84
14.	Załączniki.....	86
Aneks 1.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.04.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2084.2.2016.MR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twardych, kod EAN: 5909991004507
 - Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek twardych, kod EAN: 5909991004484
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Xalkori 250 mg:
 - Xalkori 200 mg:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26 kwietnia 2017 r., znak PLR.4600.2084.2.2016.MR (data wpływu do AOTMiT: 28.04.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.05.2017, znak OT.4351.19.2017.MZ.2. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.06.2017 r. wraz z pismem od wnioskodawcy z dnia 13.06.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, [REDAKCYJNA], HealthQuest, Warszawa 2016;
- Analiza efektywności klinicznej, Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, [REDAKCYJNA], HealthQuest, Warszawa 2016;
- Analiza ekonomiczna, Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, [REDAKCYJNA], HealthQuest, Warszawa 2016;
- Analiza wpływu na budżet, Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, [REDAKCYJNA], HealthQuest, Warszawa 2016;
- Analiza racjonalizacyjna Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, [REDAKCYJNA], HealthQuest, Warszawa 2016;
- Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań, Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, HealthQuest, Warszawa 2017.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsulek twardej, kod EAN: 5909991004507 Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsulek twardej, kod EAN: 5909991004484
Kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej: L01XE16
Substancja czynna	Kryzotynib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"
Dawkowanie	Zalecany schemat dawkowania produktu XALKORI to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły (...). 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 profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 czynnik wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met), ROS1 (c-ros) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. Recepteur d'Origine Nantais RTK). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK, ROS1 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 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4) i [NPM]-ALK (nucleophosmin), zdarzenia fuzji ROS1 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 zależała od dawki i była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach <i>in vivo</i> . Kryzotynib wykazywał także znaczącą aktywność przeciwnowotworową w badaniach przeszczepów heterogenicznych u myszy, gdzie nowotwory generowano przy użyciu panelu linii komórek NIH-3T3 zmodyfikowanych w celu ekspresji kluczowych fuzji ROS1 zidentyfikowanych w nowotworach człowieka. Przeciwnowotworowa skuteczność kryzotynibu była zależna od dawki i wykazywała korelację z hamowaniem fosforylacji ROS1 w warunkach <i>in vivo</i> .

Źródło: ChPL Xalkori

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 lipca 2016 EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Xalkori jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer). Xalkori jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Xalkori jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
Status leku sierociego	Nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt został bezwarunkowo dopuszczony do obrotu decyzją z 11.11.2016.
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Xalkori

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Preparat Xalkori był przedmiotem oceny w AOTMiT w 2013 r., we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34), w ramach II linii leczenia w programie lekowym. Zarówno Rada Przejrzystości (stanowiska nr 180/2016 i 181/2013), jak i Prezes Agencji (rekommendacja nr 114/2013) uznali za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 180 i 181 z dnia 9 września 2013 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dotychczasowe dowody skuteczności leku Xalkori, pochodzą z pojedynczego badania 3 fazy, w którym stwierdzono, w porównaniu z alternatywną (obecnie stosowaną) terapią, ponad dwukrotne wydłużenie czasu do progresji choroby (z 3 do 7,7 miesięcy) i subiektywne odczucie poprawy jakości życia, ale nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Lek Xalkori został przez Komisję Europejską dopuszczony do obrotu w październiku 2012 r., zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego na okres 1 roku, a producent został zobowiązany do przedłożenia w pierwszym kwartale 2013 roku dalszych dowodów świadczących o korzyściach z jego stosowania. Jednak w dacie rozpatrywania niniejszego wniosku wnioskodawca oczekiwanych dalszych danych klinicznych nie przedłożył. Wniosek o finansowanie leku Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny. Lek jest także kosztowo nieefektywny.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 114/2013 z dnia 9 września 2013 r.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek, EAN 5909991004507; Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek, EAN 5909991004484, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34), realizowanym w ramach programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34). Kryzotynib został przez Komisję Europejską warunkowo dopuszczony do obrotu w październiku 2012r. na okres 1 roku. Dotychczasowe dowody skuteczności wnioskowanego produktu pochodzą z pojedynczego, niezaślepionego, dwuramiennego badania 3 fazy, w którym nie potwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów, a jedynie wydłużenie czasu do progresji choroby z 3 do 7,7 miesięcy i subiektywne odczucie poprawy jakości życia. Badanie to odznaczało się ograniczeniami utrudniającymi jednoznaczną interpretację danych i nie zostało zakończone do chwili opracowywania niniejszej rekomendacji. Ponadto dostępne dane wskazują, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo. Wniosek o finansowanie produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Xalkori 250 mg: Xalkori 200 mg:
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	
--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynbu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego I linia leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS); 2) zaawansowanie miejscowe stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV); 3) potwierdzenie ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH); 4) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania; 5) wykluczenie przerzutów w mózgu z wyjątkiem chorych z przerzutami w mózgu, u których zastosowano odpowiednie leczenie miejscowe (leczenie chirurgiczne lub/i radioterapia) i uzyskany stan neurologiczny jest stabilny (w tym – nie ma konieczności stosowania kortykosteroidów); 6) możliwość zmierzenia zmian nowotworowych; 7) wiek powyżej 18 roku życia; 8) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 9) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia); 10) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba granulocytów większa lub równa 1500/mm³, b) liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm³; 11) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min; 12) wyn ki badań czynności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie; 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego) <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Określenie czasu leczenia kryzotynibem w pierwszej linii leczenia	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.

<p>Zasady terapii kryzotynibem w pierwszej linii leczenia</p>	<p>1) Stosowanie kryzotynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. 2) W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; ii. w czasie leczenia – co 8 tygodni. 3) Badania obrazowe obejmują ocenę: i. zmiany pierwotnej: a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub b) badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; ii. zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych. 4) Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych. 5) Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p>
<p>Kryteria zakończenia leczenia kryzotynibem w pierwszej linii leczenia</p>	<p>1) progresja choroby: a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany - potwierdzone w badaniu przedmiotowym lub obrazowym z wyjątkiem nowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). U chorych z progresją w obrębie OUN dopuszcza się kontynuację leczenia kryzotynibem w skojarzeniu z radioterapią 2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; 3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria); 4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria); 5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą; 6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG; 7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 8) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Zalecana dawka dobowa kryzotynbu wynosi 500 mg (podanie 2 razy dziennie po 250 mg) i powinna być przyjmowana codziennie o tej samej porze dnia niezależnie od posiłków. 2) W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę 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. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki po wystąpieniu hematologicznych i niehematologicznych działań toksycznych podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p>	<p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub niedrobnokomórkowego raka bez ustalonego podtypu; 2) wykonanie badania FISH w celu wykrycia rearanżacji w genie ALK (dodatni wynik badania immunohistochemicznego ma jedynie wartość w ramach wstępnego kwalifikowania do badania FISH); 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenia stężenia kreatyniny; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9) test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym; 10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; 11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej</p>
<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p>	<p>1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7) EKG. Oznaczenie stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej i aktywności aminotransferazy asparaginianowej w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie. Pozostałe badania wykonywane są co 4 tygodnie.</p>

Monitorowanie skuteczności leczenia	1) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny; 2) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. Badania wykonywane są co 8 tygodni.
Monitorowanie programu	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Produkt leczniczy Xalkori miałby być dostępny dla pacjentów bezpłatnie (I linia leczenia), w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Jest to zasadna kategoria dostępności refundacyjnej, zgodna z art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Lek Xalkori jest obecnie refundowany w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych w grupie 1151.0 – Kryzotynib w drugiej lub trzeciej linii leczenia w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Wnioskowany produkt leczniczy kwalifikuje się do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową, zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Jednocześnie warto zauważyć, że lek zarejestrowany jest również w leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (zarejestrowano w 2016 roku), który nie jest aktualnie objęty refundacją oraz nie był dotychczas przedmiotem prac Agencji.

Wskazania do stosowania w ChPL są jasno sprecyzowane i odnoszą się do grupy dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w leczeniu pierwszego rzutu. Populacja określona w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz we wniosku refundacyjnym jest zgodna z treścią zapisów programu lekowego oraz analizami wnioskodawcy. Wskazania określone kryteriami włączenia do programu lekowego doprecyzowują je w zakresie sposobu potwierdzenia obecności rearanżacji ALK przy pomocy fluorescencyjnej hybrydyzacji (FISH).

W ramach zaproponowanego RSS wnioskodawca,

3.2. Problem zdrowotny

ICD10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Typy histologiczne raka płuca

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielkokomórkowy.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość). Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na:

1. **niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP)** – ok. 80-85% i
2. drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – 15% [PTOK 2014].

Klasyfikacja

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- **płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywłokowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miększu płucnym; komórki raka złączają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczołowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogennego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca [Szczeklik 2015].

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację histologiczną raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO 2004*) z modyfikacją *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC 2011)* dla raka gruczołowego z 2011 r.

Tabela 6. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011)

Typy		Odmiany
Rak płaskonabłonkowy		- brodawkowaty - jasnokomórkowy - z drobnych komórek - podstawnokomórkowy
Raki gruczołowe (wg IASLC 2011)	- zmiana przedinwazyjna • nietypowa hiperplazja gruczołowa • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) - gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania lepidic, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu) - inne postacie gruczolakoraka	- sygnetowatokomórkowy
Rak wielkokomórkowy		- z cechami neuroendokrynności - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności - podstawnokomórkowy - rak limfoepitelioidalny - jasnokomórkowy - z fenotypem prążkowanokomórkowym
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy		
Rak drobnokomórkowy		- złożony
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzeżakomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego		- pleomorficzny - wrzecionowatokomórkowy - olbrzymiokomórkowy - mięsakorak - blastoma płuc

Typy	Odmiany
Rakowiaki	- typowy - atypowy
Raki z gruczołów typu śliniankowego	- śluzowo-naskórkowy - gruczołowo-torbielowaty - inne
Raki niesklasyfikowane	

Źródło: PTOK 2014

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2015-2016.

Tabela 7. Zachorowalność na raka płuc w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	15 705	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681
Kobiety	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322
Ogółem	20 315	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003

Tabela 8. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827
Kobiety	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349
Ogółem	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628	23 176

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, u kobiet 17,99 na 100 000.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/raporty/>

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 lub raka nie drobnokomórkowego bez ustalonego podtypu; nowotwór w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia; potwierdzenie AKL-dodatniego nie drobnokomórkowego raka płuca za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ – FISH). Wg opinii jednego z ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o opinię w trakcie opracowywania niniejszej AWA, liczba chorych z wskazaniami do stosowania kryzotynibu w ramach pierwszej linii leczenia może wynieść około 250-300 rocznie.

Objawy

Większość objawów raka płuc nie jest charakterystyczna dla tej choroby, gdyż występuje często; są to pospolite objawy wielu chorób: infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, gruźlicy i innych. Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Pojawiające się objawy podmiotowe można podzielić na 3 główne grupy: związane z miejscowym wzrostem guza, objawy związane z przerzutami do odległych narządów oraz zespoły paraneoplastyczne. Dominującymi objawami zaawansowanego raka płuca jest osłabienie organizmu oraz postępująca utrata masy ciała.

- **Objawy podmiotowe**

Do objawów związanych z miejscowym wzrostem można zaliczyć:

- przewlekły kaszel (jest to najczęstszy objaw, który dotyczy ponad 50% pacjentów);
- nawracające stany zapalne płuc (występują jako pierwszy objaw u ok. 15-20% chorych);
- duszność (30-40%);

- ból w klatce piersiowej (25-35%);
- krwioplucie (15–30%);
- zespół żyły głównej górnej, który polega na znacznym utrudnieniu lub zamknięciu przepływu krwi przez żyłę główną górną, a spotykany jest najczęściej w przebiegu zmian rozrostowych w obrębie śródpiersia;
- zespół Hornera, tj. choroba spowodowana przerwaniem współczulnego unerwienia oka pomiędzy ośrodkiem w pniu mózgu, a samym okiem. Choroba ta ma 3 charakterystyczne objawy: *ptosis* (zwężenie szpary powiekowej po zajętej stronie), *miosis* (zwężenie źrenicy oka po stronie uszkodzenia) i *enophthalmus* (zapadnięcie gałki ocznej do oczodołu). Zespół Hornera może też być objawem guza Pancoasta, który rozwija się w szczycie płuca i nacieka pień współczulny uszkadzając go. Wtedy dochodzi do zaniku aktywności współczulnej w obszarze unerwianym przez pień współczulny i wystąpienia wymienionych objawów ocznych;
- ból opłucnowy, pojawiający się przy zajęciu opłucnej;
- ból barku;
- zaburzenia rytmu serca, pojawiające się przy nacieczeniu serca oraz osierdzia;
- chrypka, pojawiająca się wskutek porażenia nerwu krtaniowego.

Do objawów związanych z przerzutami do odległych narządów można zaliczyć:

- ból kości, rzadziej także złamania patologiczne lub objawy uciskowe, pojawiające się wskutek przerzutów występujących w kościach;
- ból głowy, objawy ogniskowe oraz inne objawy neurologiczne, takie jak np. napady drgawek, zaburzenia równowagi;
- zmiany zachowań i osobowości związane z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała. W stadium schyłkowym występuje także żółtaczka, związana z występowaniem przerzutów w wątrobie.

Do zespołów paranowotworowych można zaliczyć:

- zaburzenia endokrynologiczne: zespół Cushinga (podwyższenie poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych, w tym kortykotropiny – ACTH, w surowicy krwi), hiperkalcemia, nadmierne wydzielanie wazopresyny, zespół rakowiaka;
- zaburzenia nerwowo-mięśniowe: neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie wielomięśniowe;
- zaburzenia skórne: rogowacenie brunatne, zapalenie skórno-mięśniowe, układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa;
- zaburzenia kostne: osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate;
- zaburzenia naczyniowe: wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia;
- zaburzenia hematologiczne: niedokrwistość, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe.
- **Objawy przedmiotowe**

Objawy te zależą od zaawansowania oraz od ognisk nowotworu. Można stwierdzić cechy nacieku, niedodmy lub występowanie płynu w jamie opłucnej. W przypadku znacznego zaawansowania choroby występuje powiększenie węzłów chłonnych (regionalnych – nadobojczykowych oraz odległych – szyjnych i pachwowych), powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, neuropatie obwodowe, a także uciskowa bolesność kości. Stosunkowo często występującym objawem są dodatkowo palce pałeczkowate.

- **Ocena stanu sprawności**

Ocena stopnia sprawności chorego stanowi istotny element wyboru metody leczenia. Najczęściej stosowaną w Polsce skalą służącą do oceny sprawności jest skala Zubroda, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Ocena sprawności chorego według skali Zubroda/WHO/ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa – zdolność do wykonywania normalnych czynności, brak ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia oraz zdolność do wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia

Stopień sprawności	Definicja
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki
5	Zgon

Źródło: Szczeklik 2015

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10-14%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości [KRN 2013, Szczeklik 2015].

Tabela 10. Ocena przeżyć 5-, 10- i 15-letnich (zaawansowany niedrobnokomórkowy NDRP z rearanżacją genu ALK) w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[REDACTED]		Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	
	Dotychczasowe leczenie	Kryzotynib w I linii leczenia	Dotychczasowe leczenie	Kryzotyn b w I linii leczenia
Odsetek przeżyć				
5-letnich	5-10%	15-20%	5%	15%
10-letnich	-	-	-	-
15-letnich	-	-	-	-

W opinii ekspertów klinicznych odsetki 5-letniego przeżycia w przypadku obecnie stosowanego leczenia nie są wyższe niż 10%, a w przypadku zastosowania kryzotynibu mogą wzrosnąć maksymalnie do 20%.

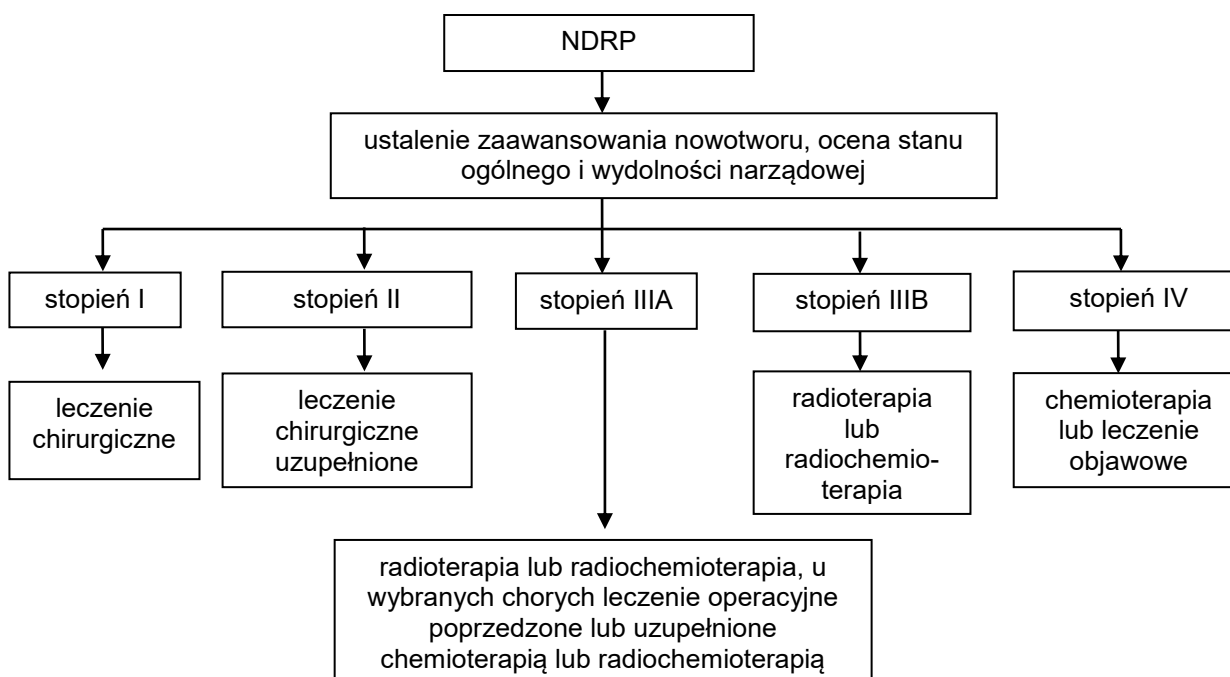
Źródło: opinie ekspertów

Leczenie

Leczenie chorych z rakiem płuca odbywa się poprzez stosowanie zabiegów chirurgicznych, chemioterapii, radioterapii, brachyterapii, terapii celowanych i leczenia paliatywnego. Wybór metody leczenia jest uzależniony od rozpoznania komórkowego typu nowotworu płuca:

- rak niedrobnokomórkowy (NDRP) jest typem nowotworu płuca opornym na chemioterapię. Nadaje się on do leczenia operacyjnego oraz radioterapii;
- rak drobnokomórkowy (DRP) jest typem nowotworu płuca nadającym się do leczenia chemioterapeutycznego oraz metodą naświetlania.

Pozostałe czynniki decydujące o wyborze metody leczenia to stopień zaawansowania nowotworu, występowanie przerzutów, wiek, płeć, stan sprawności pacjenta oraz uwarunkowania genetyczne nowotworu.



Rycina 1. Metody leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby [Szczekliak 2015].

Leczenie chirurgiczne – stopień I, II oraz wybrane przypadki w stopniu IIIA

Nadrzędną metodą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w sytuacji, gdy nowotwór jest dobrze zlokalizowany i nie jest rozprzestrzeniony, jest leczenie chirurgiczne, polegające na całkowitej resekcji guza wraz z otaczającym go mięszem płucnym. Taki rodzaj leczenia przynosi najlepsze efekty, jednakże można go zastosować jedynie u około 15-20% chorych. Wykonuje się kilka rodzajów zabiegów operacyjnych:

- lobektomia – najczęściej wykonywany zabieg, polegający na usunięciu płata płuca, w którym jest zlokalizowany nowotwór;
- pneumonektomia – usunięcie całego płuca, zabieg ten wykonywany jest w przypadku, gdy nowotwór obejmuje więcej niż jeden płat płuca;
- segmentektomia – najrzadziej wykonywany zabieg, polegający na usunięciu segmentu płuca. Ten rodzaj zabiegu można zastosować jedynie w przypadku, gdy wielkość guza nie przekracza 7 cm i gdy nie występują przerzuty w węzłach chłonnych.

Radioterapia – stopień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA

Kolejną stosowaną metodą jest radioterapia, czyli naświetlanie przy wykorzystaniu promieniowania jonizującego. Można wyróżnić dwa główne rodzaje radioterapii:

- radioterapia radykalna, która ma na celu doprowadzić do całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych:
 - teleradioterapia – źródło promieniowania znajduje się poza pacjentem;
 - brachyterapia – źródło promieniowania jest zlokalizowane bezpośrednio wewnątrz guza lub w jego bezpośredniej bliskości. Zaletą tej metody jest możliwość podania zwiększonej dawki promieniowania oraz ochrona zdrowych tkanek przed szkodliwym działaniem promieniowania jonizującego.
- radioterapia paliatywna, której celem jest zmniejszenie rozmiarów guza i poprawa jakości życia pacjentów.

Chemioterapia

W przypadku znacznego zaawansowania choroby stosuje się także chemioterapię przy wykorzystaniu leków cytostatycznych, m. in.: związków pochodnych platyny: cisplatyny lub karboplatyny oraz alkaloidów barwinka różyczkowego: winblastyny i winorelbiny. Podobne działanie, polegające na hamowaniu procesów podziałów komórkowych, jest charakterystyczne także dla leków z grupy alkaloidów terpenowych, do których zalicza się paklitaksel i docetaksel. Proces podziału komórkowego jest blokowany także przez gemcytabinę i pemetreksed.

Obecnie w chemioterapii stosuje się zazwyczaj dwa leki podawane łącznie (chemioterapia wielolekowa), gdyż skuteczność takiego leczenia jest większa niż terapii monolekowej.

Terapia celowana

Terapia celowana polega na zastosowaniu leku, który bezpośrednio oddziałuje na element komórki nowotworowej, który jest charakterystyczny na poziomie molekularnym, na przykład wskutek wystąpienia mutacji. Przykładowo, delecje w eksonie 19 oraz substytucje w eksonie 21 sprawiają, że komórki nowotworowe są podatne na działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, takich jak erlotynib, gefitynib oraz afatynib. Mutacje w genie EGFR występują u około 10% chorych, w szczególności u osób niepalących z gruczolakowym rakiem płuca.

Bardzo rzadko występującą odmianą niedrobnokomórkowego raka płuca jest odmiana związana z mutacją ALK (+). Występuje ona u około 2-5% pacjentów, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca.

W ramach leczenia ukierunkowanego molekularnie wyróżnia się:

- przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab, cetuksymab, ramucyrumab, niwolumab, pembrolizumab, nectumumab;
- EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (u chorych z mutacją genu EGFR);
- inhibitory EML4-ALK – **kryzotynib**, cerytynib¹, alektynib² (u chorych z rearanżacjami genu ALK) [Szczeklik 2015].

Przebieg naturalny

Rak niepłaskonabłonkowy płuca najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuc. Zmiany poprzedzające rozwój gruczolakoraka to kolejno: atypowa hiperplazja pęcherzykowa (ang. *atypical alveolar hyperplasia, AAH*) i gruczolakorak in situ (ang. *adenocarcinoma in situ, AIS*). Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Rak wielokomórkowy zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendokrynnego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny jest podobny jak w gruczolakoraku [Szczeklik 2015].

Źródło opisu: Analiza weryfikacyjna Xalkori (kryzotynib): AOTM-OT-4351-13/2013; Analiza weryfikacyjna Tagrisso (ozymertynib): OT.4351.7.2017.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej, Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem.

Tabela 11. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
[REDACTED]	25 000	22 000	250-300

¹ Lek (Zykadia) został dopuszczony do obrotu w 2015 r., jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim, zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem (lek nie jest refundowany w Polsce).

² Lek (Alecensa) został warunkowo dopuszczony do obrotu w 2016 r., jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem (lek nie jest refundowany w Polsce).

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	25 000	21 000 - 22 000	Ok. 250

Ekspersi kliniczni powołując się na dane KRN oraz oszacowania własne, wskazali że liczba pacjentów u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie od ok. 250 do 300 osób.

W toku prac nad analizą wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie danych dotyczących liczby pacjentów leczonych kryzotynibem z rozpoznaniem wg w ICD-10: C34 „Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca”. Otrzymane od NFZ dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Dane otrzymane od NFZ, pacjenci z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: C34, u których zastosowano kryzotynib w II linii leczenia w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego

Rozpoznanie główne	2016	2017*
Ogółem rozpoznania główne lub współistniejące - C34 (z rozszerzeniami)	4	15

* - dane za rok 2017 obejmują miesiące –styczeń-luty

Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: C34, u których zastosowano kryzotynib w II linii leczenia, w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego, w okresie styczeń – luty 2017 roku wyniosła 15, jednak należy zauważyć, że lek ten refundowany jest od listopada 2016 r. więc powyższe dane obejmują zbyt krótki okres, aby można było wnioskować o rzeczywistej liczebności pacjentów. Można natomiast zakładać, że populacja stosująca kryzotynib w I linii będzie większa niż docelowa populacja dla II linii i zgodnie z opiniami ekspertów nie powinna przekroczyć 300 osób rocznie.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>
- Guidelines International Network (GIN), <http://www.g-i-n.net/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), www.asco.org
- European Society for Medical Oncology (ESMO), www.esmo.org
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), www.ptok.pl
- Alberta Health Services (AHS), www.albertahealthservices.ca
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), www.sign.ac.uk
- National Guideline Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), www.nhmrc.gov.au
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), www.kce.fgov.be
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23 czerwca 2017 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *non-small cell lung cancer*, *non-small-cell lung carcinoma*, *NSCLC*. Najważniejsze informacje zawarte w najaktualniejszych, odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
<p>PTOK 2013 (Polska) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IIIA i IIIB</p> <p>Wśród chorych na NDRP w stopniu IIIB można wyodrębnić podgrupy o bardzo różnym rokowaniu. Pierwotne leczenie chirurgiczne według zasad postępowania w stopniach II–IIIA można rozważyć u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego i metodą z wyboru jest wówczas radykalna radioterapia (RTH) lub radiochemioterapia (RCTH).</p> <p>Wyniki badań z losowym doбором chorych i ich metaanaliz wskazują, że skojarzenie radykalnej radioterapii z chemioterapią jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną radioterapią. Jednoczesna radiochemioterapia jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamiennego wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz nieznamiennej większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności.</p> <p>W ramach równoczesnej radiochemioterapii stosuje się cisplatynę (75–100 mg/m² — dzień 1. lub 15–30 mg/m² — dzień 1., 2. i 3.) w skojarzeniu z etopozydem (100–120 mg/m² — dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (25–30 mg/m² — dzień 1. i 8.). W przypadku sekwencyjnej RCTH można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem (75 mg/m² — dzień 1.), paklitaksem (200 mg/m² — dzień 1.), gemcytabiną (1000–1250 mg/m²; w tym skojarzeniu cisplatynę podaje się wyłącznie w dawce 75–100 mg/m² — dzień 1.). Gemcytabina i docetaksel nie powinny być stosowane równocześnie z RTH.</p> <p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV</p> <p>U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub kryzotynib). W badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano wyższości wielolekowej chemioterapii nad monoterapią w ramach drugiej linii leczenia. Stosowanie paklitakselu i innych — poza docetakselem i pemetreksedem — leków cytotoksycznych w ramach drugiej linii leczenia nie ma naukowego uzasadnienia. Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej chemioterapii. Pemetreksed w ramach drugiej linii leczenia można zastosować u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy.</p> <p>Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR, a kryzotynib (dobowa dawka 500 mg) — z rearanżacją genu ALK. Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów. Czas trwania leczenia drugiej linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów. Wytyczne nie wskazują jednoznacznie, które z wymienionych opcji terapeutycznych należy stosować odpowiednio w typie płaskonabłonkowym oraz niepłaskonabłonkowym.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>												
<p>NCCN 2017 (Świat) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Zalecane w I linii leczenia NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erlotynib, gefityn b lub afatynib (gdy potwierdzono mutacja EGFR) - kryzotynib lub certynib (potwierdzona rearanżacja genu ALK) - kryzotynib (potwierdzona mutacja genu ROS1) - pembrolizumab (PD-L1 pozytywne i EGFR, ALK, ROS1 negatywne lub nieznanne) <p>W sytuacji, gdy mutacje genów EGFR, ALK, ROS1, PD-L1 negatywne lub nieznanne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia oparta na związkach platyny (wydłuża przeżycie, poprawia kontrolę objawów i jakość życia, w porównaniu do BSC) oparta na schematach: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Pacjenci z PS:0–1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEW + CRB + PAC*, • BEW + CRB + PMX*, • BEW + CIS + PMX*, • CIS/CRB + DCT, • CIS/CRB + ETO, • CIS/CRB + GEM, • CIS/CRB + PAC, • CIS/CRB + PMX, • CRB + nab-PAC, • GEM + DCT, • GEM + WIN. </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Pacjenci z PS2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRB + DCT, • CRB + ETO, • CRB + GEM, • CRB + nab-PAC, • CRB + PAC, • DCT, • GEM, • GEM + DCT, • GEM + WIN, • nab-PAC, • PAC, • PMX** </td> </tr> </table> <p>* BEW należy stosować do wystąpienia progresji, stosowanie BEW nie jest zalecane w przypadku histologii innej niż niepłaskonabłonkowy NDRP oraz gdy występowało w przeszłości krwioplucie.</p> <p>Kategoria dowodów: 2A</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Kategoria dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kategoria 1</td> <td>W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2A</td> <td>W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2B</td> <td>W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 3</td> <td>W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> </tbody> </table>	<p>Pacjenci z PS:0–1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEW + CRB + PAC*, • BEW + CRB + PMX*, • BEW + CIS + PMX*, • CIS/CRB + DCT, • CIS/CRB + ETO, • CIS/CRB + GEM, • CIS/CRB + PAC, • CIS/CRB + PMX, • CRB + nab-PAC, • GEM + DCT, • GEM + WIN. 	<p>Pacjenci z PS2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRB + DCT, • CRB + ETO, • CRB + GEM, • CRB + nab-PAC, • CRB + PAC, • DCT, • GEM, • GEM + DCT, • GEM + WIN, • nab-PAC, • PAC, • PMX** 	Kategoria dowodów	Definicja	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.
<p>Pacjenci z PS:0–1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BEW + CRB + PAC*, • BEW + CRB + PMX*, • BEW + CIS + PMX*, • CIS/CRB + DCT, • CIS/CRB + ETO, • CIS/CRB + GEM, • CIS/CRB + PAC, • CIS/CRB + PMX, • CRB + nab-PAC, • GEM + DCT, • GEM + WIN. 	<p>Pacjenci z PS2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRB + DCT, • CRB + ETO, • CRB + GEM, • CRB + nab-PAC, • CRB + PAC, • DCT, • GEM, • GEM + DCT, • GEM + WIN, • nab-PAC, • PAC, • PMX** 												
Kategoria dowodów	Definicja												
Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.												
Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.												
Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.												
Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
<p>NCI 2017 (Stany Zjednoczone) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Stadium IIIA niedrobnokomórkowego raka płuca z guzem w ścianie klatki piersiowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • resekcja chirurgiczna, • resekcja chirurgiczna i radioterapia, • radioterapia, • chemioterapia w połączeniu z radioterapią i/lub resekcja chirurgiczna, • nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych. <p>Stadium IIIB niedrobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia, a następnie zewnętrzna radioterapia, • chemioterapia i radioterapia podane w oddzielnych zabiegach w tym samym okresie, • chemioterapia po resekcji chirurgicznej, • zewnętrzna radioterapia dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni chemioterapią, • zewnętrzna lub wewnętrzna radioterapia, jako terapia paliatywna w celu łagodzenia bólu i innych objawów i poprawy jakości życia, • nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych. <p>Leczenie stadium IV niedrobnokomórkowego raka płuca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia skojarzona oparta na związkach platyny (cisplatyna lub karboplatyna) z PAC, GEM, DCT, WIN, na-PAC, PMX lub irynotekanem • leczenie podtrzymujące po chemioterapii, • połączenie chemioterapii i terapii celowanej z przeciwciałem monoklonalnym, takim jak bewacyzumab, cetuksymab lub necitumumab, • terapia celowana z przeciwciałem monoklonalnym, takim jak niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, • terapia celowana z małą cząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, takim jak erlotynib lub kryzotynib, • zewnętrzna radioterapia jako leczenie paliatywne, w celu łagodzenia bólu i innych objawów i poprawy jakości życia, • terapia laserowa i/lub wewnętrzna radioterapia, • nowe połączenia różnych opcji terapeutycznych w ramach badań klinicznych. 																								
<p>ESMO 2016 (Europa) Konflikt interesów: jedenastu autorów zadeklarowało konflikt interesów, jeden autor zadeklarował brak konfliktu</p>	<p>U pacjentów w IIIB oraz IV stopniu zaawansowania NDRP, w leczeniu I linii z potwierdzoną mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie erlotynibu +/- BEW, gefitynibu, afatynibu [I, A], natomiast u pacjentów z rearanżacją ALK powinna być zastosowana terapia kryzotynibem.</p> <p>U pacjentów w IV stopniu zaawansowania NDRP w stopniu sprawności 0-2 w skali ECOG, bez mutacji EGFR i ALK należy stosować dwulekową chemioterapię, opartą o związki platyny [I, A]. W tym schematy: CIS/PAC, CIS/GEM, CIS/DCT, CRB/PAC [I,A], CRB/nab-PAC [IB], CIS/GEM/necitumumab (gdy mutacja EGFR) [I,B].</p> <table border="1" data-bbox="411 1211 1449 1720"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1211 592 1267">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="592 1211 1449 1267">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1267 592 1301">A</td> <td data-bbox="592 1267 1449 1301">Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1301 592 1335">B</td> <td data-bbox="592 1301 1449 1335">Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1335 592 1391">C</td> <td data-bbox="592 1335 1449 1391">Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1391 592 1447">D</td> <td data-bbox="592 1391 1449 1447">Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1447 592 1480">E</td> <td data-bbox="592 1447 1449 1480">Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane</td> </tr> <tr> <th data-bbox="411 1480 592 1514">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="592 1480 1449 1514">Definicja</th> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1514 592 1592">I</td> <td data-bbox="592 1514 1449 1592">Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1592 592 1648">II</td> <td data-bbox="592 1592 1449 1648">Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1648 592 1682">III</td> <td data-bbox="592 1648 1449 1682">Prospektywne badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1682 592 1715">IV</td> <td data-bbox="592 1682 1449 1715">Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1715 592 1749">V</td> <td data-bbox="592 1715 1449 1749">Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja	B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane	C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna	D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane	Jakość dowodów	Definicja	I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.	II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami.	III	Prospektywne badania kohortowe	IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
Siła rekomendacji	Definicja																								
A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja																								
B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane																								
C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna																								
D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane																								
E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane																								
Jakość dowodów	Definicja																								
I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.																								
II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami.																								
III	Prospektywne badania kohortowe																								
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne																								
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów																								
<p>ASCO 2015 (Stany Zjednoczone) Konflikt interesów: informacje niedostępne</p>	<p>Pierwsza linia leczenia IV stopnia zaawansowania NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny (u pacjentów bez mutacji genu EGFR lub rearanżacji genu ALK i dobrym stanie sprawności (PS 0-1)), w schematach: CIS/CRB + DCT, CIS/CRB + PAC, CIS/CRB + PMX, CIS+WIN, CRB+nab-PAC (<i>jakość: wysoka, siła: wysoka</i>); - dodanie BEW do CRB + PAC jest możliwe, w przypadku braku przeciwwskazań (<i>jakość: średnia, siła: średnia</i>); - przy stopniu sprawności 2 wg ECOG zaleca się chemioterapię wielolekową lub monoterapię (<i>jakość: średnia, siła: słaba</i>) lub opiekę paliatywną (<i>jakość: średnia, siła: wysoka</i>); - erlotynib, gefitynib lub afatynib (gdy potwierdzono mutację EGFR) (<i>jakość: wysoka, siła: wysoka</i>); - kryzotynib lub cerytynib (potwierdzona rearanżacja genu ALK) (<i>jakość: wysoka, siła: wysoka</i>); - kryzotynib (potwierdzona mutacja genu ROS1) (<i>jakość: niska, siła: niska</i>); 																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>- Należy przerwać chemioterapię cytotoksyczną pierwszego rzutu przy postępie choroby lub po czterech cyklach.</p> <table border="1" data-bbox="406 324 1452 918"> <thead> <tr> <th data-bbox="406 324 630 358">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="630 324 1452 358">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 358 630 436">Wysoka</td> <td data-bbox="630 358 1452 436">Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 436 630 526">Średnia</td> <td data-bbox="630 436 1452 526">Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wyn kach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnymi obawami dotyczących jakości badania.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 526 630 627">Słaba</td> <td data-bbox="630 526 1452 627">Istnieje niewielka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawami dotyczących jakości badania.</td> </tr> <tr> <th data-bbox="406 627 630 660">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="630 627 1452 660">Definicja</th> </tr> <tr> <td data-bbox="406 660 630 728">Wysoka</td> <td data-bbox="630 660 1452 728">Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 728 630 795">Średnia</td> <td data-bbox="630 728 1452 795">Można mieć średnią pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 795 630 873">Niska</td> <td data-bbox="630 795 1452 873">Można mieć niewielką pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 873 630 918">Niewystarczająca</td> <td data-bbox="630 873 1452 918">Przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	Wysoka	Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.	Średnia	Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wyn kach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnymi obawami dotyczących jakości badania.	Słaba	Istnieje niewielka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawami dotyczących jakości badania.	Jakość dowodów	Definicja	Wysoka	Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.	Średnia	Można mieć średnią pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.	Niska	Można mieć niewielką pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.	Niewystarczająca	Przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.
Siła rekomendacji	Definicja																		
Wysoka	Przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania.																		
Średnia	Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wyn kach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnymi obawami dotyczących jakości badania.																		
Słaba	Istnieje niewielka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawami dotyczących jakości badania.																		
Jakość dowodów	Definicja																		
Wysoka	Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.																		
Średnia	Można mieć średnią pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.																		
Niska	Można mieć niewielką pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.																		
Niewystarczająca	Przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.																		
<p>SIGN 2014 (Szkocja) <i>Konflikt interesów: dziesięciu autorów zadeklarowało konflikt interesów, pięciu autorów zadeklarowało brak konfliktu</i></p>	<p>Pacjentom z zaawansowanym NDRP z mutacją genu EGFR w pierwszej linii zaleca się inh bitory kinazy tyrozynowej. [1*] Pacjentom z zaawansowanym, niepłaskonabłonkowym NDRP bez mutacji genu EGFR, w stanie sprawności 0-1 wg ECOG zaleca się chemioterapię skojarzoną CIS/PMX. [1*] Wszystkim pacjentom z NDRP zaleca się chemioterapię skojarzoną CIS lub CRB z lekiem trzeciej generacji (DCT, GEM, PAC lub WIN). [1**] Dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny powinna być stosowana przez 4 cykle. [1**]</p> <table border="1" data-bbox="406 1120 1452 1254"> <thead> <tr> <th data-bbox="406 1120 590 1164">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="590 1120 1452 1164">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="406 1164 590 1209">1⁺⁺</td> <td data-bbox="590 1164 1452 1209">Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem wystąpienia błędu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1209 590 1254">1⁺</td> <td data-bbox="590 1209 1452 1254">Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędu</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Definicja	1 ⁺⁺	Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem wystąpienia błędu	1 ⁺	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędu												
Jakość dowodów	Definicja																		
1 ⁺⁺	Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem wystąpienia błędu																		
1 ⁺	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędu																		
<p>AHS CTT 2013 (Kanada) <i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</i></p>	<p>Badanie mutacji EGFR powinno odbywać się dla wszystkich kwalif kujących się pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i rakiem gruczołowym, u których jest rozważana terapia I linii gefityńbem – niezależnie od płci, rasy oraz palenia tytoniu. Chemioterapia II linii w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca składa się z monoterapii docetakselem bądź erlotyn bem w przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym. Kryzotyń b został zatwierdzony przez pCODR do stosowania w II linii terapii u pacjentów, którzy posiadają rearanżację genu ALK. Siła zaleceń nieokreślona.</p>																		
<p>NICE 2011 (Wielka Brytania) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Chemioterapia w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuc: Chemioterapia powinna być stosowana u pacjentów ze stadium III lub IV NDRP w dobrym stanie ogólnym (WHO 0, 1 lub w skali Karnofsky'ego 80-100), w celu poprawy przeżycia, jakości życia. Chemioterapia w przypadku zaawansowanego NDRP powinna być kombinacją jednego leku trzeciej generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel i winorelbina) i platyny. Może być podawana karboplatyna lub cisplatyna, z uwagi na ich poziom toksyczności i skuteczność. U pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować połączenia platyny, może zostać zastosowana chemioterapia lekiem trzeciej generacji w monoterapii. Należy rozważyć stosowanie docetakselu w monoterapii, jeśli leczenie II linii jest odpowiednie dla pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których nawrót choroby wystąpił po wcześniejszej chemioterapii. Siła zaleceń nieokreślona.</p>																		

AHS – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta (ang. *Alberta Health Services*, **ALK** - kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic Lymphoma Kinase*), **ASCO** – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*), **BEW** – Bewacyzumab, **BSC** – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*), **CCO** - ang. *Cancer Care Ontario*), **CRB** – karboplatyna, **CTH** - chemioterapia, **ECOG** - Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), **EGFR** - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*), **ESMO** - Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. *European Society for Medical Oncology*), **ETO** – etopozyd, **GEM** - gemcytabina, **nab-PAC** - Paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą, **NCCN** – Amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów (ang. *National Comprehensive Cancer Network*), **NCI** – Międzynarodowy Instytut badań nad nowotworami (ang. *National Cancer Institute*), **NDRP** -

niedrobnokomórkowy rak płuca, **NICE** – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*), **PAC** – paklitaksel, **PTOK** - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, **RCTH** - radiochemioterapia, **RTH** - radioterapia, **SIGN** – Szkocka grupa wydająca rekomendacje (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), **WHO** - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*), **WIN** - winorelbina.

Produkt leczniczy Xalkori został zarejestrowany w I linii leczenia w 2015 roku, wobec tego rekomendacje wydane wcześniej uwzględniają kryzotynib wyłącznie w zakresie leczenia II rzutu u pacjentów z NDRP oraz potwierdzoną rearanżacją ALK.

Wytyczne wydane przez międzynarodowe organizacje w leczeniu NDRP wskazują na korzyści związane z zastosowaniem chemioterapii dwulekowej, opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w połączeniu z lekiem 3 generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel lub winorelbina). W przypadku pacjentów z mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie erlotynibu, gefitynibu i afatynibu. Natomiast w sytuacji potwierdzenia rearanżacji ALK zalecane (przez AHS CTT, ASCO, NCI, ESMO, NCCN, PTOK) jest zastosowanie terapii kryzotynibem. W większości zalecenia te mają wysoką siłę dowodów. Kryzotynib w I linii leczenia wskazany jest w trzech z powyższych rekomendacji klinicznych, w tym najnowszej NCCN 2017.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Chemioterapia I linii za pomocą związków platyny i pemetreksedu (chorzy na niepłaskonabłonkowego NDRP).”	„Chemioterapia I linii cisplatyna i pemetreksed (niepłaskonabłonkowy NDRP, standardowe leczenie w programie lekowym); Chemioterapia cisplatyna +gemzar ³ (leczenie poza programem lekowym); Inne chemioterapie oparte na cisplatynie i karboplatynie (leczenie poza programem lekowym).”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Chemioterapia I linii za pomocą związków platyny i pemetreksedu u chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP z rearanżacją genu ALK.”	„Chemioterapia oparta na pochodnych platyny stanie się leczeniem drugiego (lub później dalszego) rzutu i będzie rzadziej stosowana.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	-	„Inne chemioterapie oparte na cisplatynie i karboplatynie.”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	-	„Chemioterapia I linii cisplatyna i pemetreksed.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”:

- Pemetrexed w ramach grupy limitowej 1034.0

w ramach chemioterapii:

- Docetaksel w ramach grupy limitowej 1013.0
- Paklitaksel w ramach grupy limitowej 1032.0

³ Gemcitabinum

- Cisplatyna w ramach grupy limitowej 1008.0
- Karboplatyna w ramach grupy limitowej 1005.0
- Winorelbina w ramach grupy limitowej 1042.1 i 1042.2
- Gemcytabina w ramach grupy limitowej 1020.0

Należy podkreślić, że pemetreksed jest leczeniem wyraźnie droższym, niż pozostałe, uwzględnione w tym rozdziale chemioterapie. Istotny jest również fakt, iż limity finansowania w przypadku pozostałych substancji (w przeciwieństwie do pemetreksedu) są w większości równe cenie hurtowej brutto, a zatem nie generują dodatkowych kosztów po stronie świadczeniodawcy. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Pemetreksed							
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 100 mg	5909990080205	764,10	802,31	584,01	bezpłatny	0
Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909990009664	3822,12	4013,23	2920,05	bezpłatny	0
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991253806	561,60	589,68	584,01	bezpłatny	0
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991253813	2808,00	2948,40	2920,05	bezpłatny	0
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991253820	5616,00	5896,8	5840,10	bezpłatny	0
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5055565724613	417,15	438,01	438,01	bezpłatny	0
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5055565724620	2085,75	2190,04	2190,04	bezpłatny	0
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5055565724736	4171,5	4380,08	4380,08	bezpłatny	0
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991258573	556,20	584,01	584,01	bezpłatny	0
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991258597	2781,00	2920,05	2920,05	bezpłatny	0
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	5902020241522	432,00	453,60	453,60	bezpłatny	0
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	5902020241539	2160,00	2268,00	2268,00	bezpłatny	0
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5907626706079	556,20	584,01	584,01	bezpłatny	0
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5907626706086	2781,00	2920,05	2920,05	bezpłatny	0
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	5907626706093	5562,00	5840,10	5840,10	bezpłatny	0
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
Docetaksel							
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	5909990811007	1474,29	1548,00	1548,00	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	59,40	62,37	62,37	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	237,60	249,48	249,48	bezpłatny	0
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	475,20	498,96	498,96	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990994557	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994564	129,60	136,08	136,08	bezpłatny	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994601	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
Paklitaxel							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990874347	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	5909990874361	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990874385	75,6	79,38	79,38	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990874408	151,2	158,76	158,76	bezpłatny	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990874446	302,4	317,52	317,52	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990018383	32,4	34,02	34,02	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990018406	162,00	170,10	170,10	bezpłatny	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	52,92	55,57	55,57	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	151,2	158,76	158,76	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909991037086	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991037093	259,20	272,16	272,16	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990668878	294,84	309,58	309,58	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990976010	40,74	42,78	42,78	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	5909990976027	99,79	104,78	104,78	bezpłatny	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65	bezpłatny	0
Cisplatyna							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	32,40	34,02	34,02	bezpłatny	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	64,80	68,04	68,04	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48	6,80	6,80	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	18,14	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,80	68,04	68,04	bezpłatny	0
Karboplatyna							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,5	42,53	42,53	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96	183,71	183,71	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990450022	46,44	48,76	48,76	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990450039	140,4	147,42	147,42	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990662753	187,92	197,32	197,32	bezpłatny	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990662760	270	283,50	283,50	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990776726	12,96	13,61	13,61	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,2	45,36	45,36	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108	113,40	113,40	bezpłatny	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990851058	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990477418	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	41,91	44,01	44,01	bezpłatny	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	102,29	107,4	107,4	bezpłatny	0
Winorelbina							
Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	529,20	555,66	555,66	bezpłatny	0
Nave bine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	2646,00	2778,30	2778,30	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990573325	648,00	680,40	555,66	bezpłatny	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990573349	1296,00	1360,80	1360,80	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990668045	54,00	56,70	55,57	bezpłatny	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990668052	270,00	283,50	277,83	bezpłatny	0
Nave bine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	174,59	183,32	183,32	bezpłatny	0
Nave bine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	261,88	274,97	274,97	bezpłatny	0
Gemcytabina							
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 10 ml (200 mg)	5909990775200	18,36	19,28	19,28	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	67,5	70,88	70,88	bezpłatny	0
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	124,2	130,41	130,41	bezpłatny	0
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41	bezpłatny	0
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,20	102,06	102,06	bezpłatny	0
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,40	204,12	204,12	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990976072	17,82	18,71	18,71	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990976089	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990976096	118,80	124,74	124,74	bezpłatny	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990976102	168,48	176,9	176,9	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990870998	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871032	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990871049	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0

Wnioskowana technologia medyczna jest obecnie refundowana w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)" w II linii leczenia ALK-dodatniego NDRP. Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż kwota refundacji leków zawierających kryzotynib u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD - 10: C34 (z rozszerzeniami) określonymi jako rozpoznanie główne lub współistniejące, u których zastosowano ww. substancję czynną (II linia leczenia) w ramach programu lekowego, wyniosła 40 800 zł w 2016 roku oraz 206 589 zł łącznie w styczniu i lutym 2017 roku.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) we wnioskowanym wskazaniu wymienił schemat dwulekowy: pemetrekse + cisplatyna.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
pemetrekse + cisplatyna	<p>„(...) zgodnie z zapisami § 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia zalecane jest „porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną”. Z kolei wytyczne HTA wskazują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Schemat pemetrekse + cisplatyna spełnia zatem zarówno wymogi Rozporządzenia, jak i wytycznych HTA tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • jest refundowaną technologią opcjonalną; • jest refundowaną technologią opcjonalną preferowaną w wytycznych klinicznych (...) schematem preferowanym w stosunku do schematów opartych na połączeniu pochodnych platyny z taksoidami, gemcytabiną (ze względu na skuteczność) oraz winorelbina (ze względu na profil toksyczności); • jest refundowaną technologią opcjonalną najczęściej wykorzystywaną w Polsce w populacji docelowej, [redacted] <p>[redacted]</p> <p>Jednocześnie (...) jedynie schemat pemetrekse+cisplatyna posiada dedykowane randomizowane kontrolowane badanie w populacji pacjentów z NDRP i rearanzacją w genie ALK (ALK+), w którym przedstawiono bezpośrednie porównanie z technologią wnioskowaną. Pozostałe możliwe technologie opcjonalne nie posiadają takich dowodów klinicznych, w tym szczególnie kontrolowanych badań w populacji ALK+. Wobec faktu, że schemat pemetrekse+cisplatyna jest preferowaną opcją terapeutyczną nie należy również spodziewać się dostępności takich dowodów w przyszłości (szczególnie wobec dostępności schematów leczenia ukierunkowanego na mutację ALK).”</p>	Komentarz analityka pod tabelą.

Wybrany alternatywny schemat leczenia stanowi aktualną praktykę w Polsce (zgodnie z otrzymanymi przez Agencję opiniami eksperckimi stosowany jest u większości pacjentów z populacji docelowej, od 40 do 100%) oraz jest jednocześnie rekomendowany przez wytyczne postępowania terapeutycznego (szczegóły rozdz. 3.4 AWA). Leki te są również refundowane ze środków publicznych, a więc spełniają wymogi określone przez § 4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

W rozważaniach dotyczących przedstawionego komparatora należy jednak podkreślić, iż wybrany schemat leczenia nie jest jedynym możliwym do zastosowania w populacji docelowej. Dwulekowe schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny takie jak: gemcytabina + pochodne platyny, taksoidy (docetaksel, paklitaksel) + pochodne platyny, winorelbina + pochodne platyny, nie zostały przyjęte w analizie wnioskodawcy jako komparator. Nie mniej jednak interwencje te uwzględniono na etapie analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, co stanowi niekonsekwencję metodologiczną. W opinii jednego z ekspertów klinicznych schematy chemioterapii dostępne poza programem lekowym mogą być stosowane u ok. 60% pacjentów z populacji docelowej. Jednocześnie dane dotyczące skuteczności klinicznej kryzotynibu obejmują tylko porównanie z pemetrekse i pochodnymi platyny. Wątpliwości związane z wyborem komparatora budzi głównie fakt, iż cena wybranej jako komparator technologii jest zdecydowanie wyższa niż pozostałych, stosowanych w aktualnej praktyce medycznej, schematów chemioterapii. W uzupełnieniu analiz względem minimalnych wymagań wzięto pod uwagę powyższe zastrzeżenia oraz przeprowadzono właściwe obliczenia, które uwzględniono w analizie wrażliwości do AE (rozdz. 5.2.3 AWA). W kontekście uzyskanych w AE wyników oraz powyższych rozważań, w ocenie analityków Agencji wybór ww. komparatora jako podstawowego ostatecznie uznano za zasadny, natomiast należy mieć również na uwadze inne, zdecydowanie tańsze opcje chemioterapii stosowane u chorych z NDRP w I linii leczenia.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Xalkori w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, w ramach programu lekowego: "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)". W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań pierwotnych zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (≥ 18 . roku życia) z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania III/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub z przewagą utkania gruczolakoraka, wcześniej nieleczeni farmakologicznie.	- Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku (w zakresie oceny skuteczności leczenia), - Badania na zdrowych ochotnikach.	Kryteria selekcji w analizie wnioskodawcy dopuszczają badania obejmujące pacjentów spoza populacji docelowej w zakresie analizy bezpieczeństwa leku.
Interwencja	Kryzotynib (Xalkori), schemat dawkowania zgodny z ChPLI: 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły	Kryzotynib podawany w innej dawce niż zarejestrowana.	Wniosek obejmuje również dawkę 200 mg stosowaną 2 razy dziennie w przypadku nietolerancji dawki 250 mg 2 razy dziennie
Komparatory	- Pemetreksed + cisplatyna, schematy dawkowania zgodne z ChPLI; - Pemetreksed – 500 mg/m ² powierzchni ciała (pc.), podawane we wlewie dożylnym w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia; - Cisplatyna – 75 mg/m ² powierzchni ciała (pc.), podawane we wlewie dożylnym w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.	Pemetreksed + cisplatyna podawane w innej dawce niż zarejestrowana.	W kryteriach nie uwzględniono wszystkich komparatorów dla kryzotynibu (szersze wyjaśnienie dot. wyboru komparatora w rozdz. 3.6)
Punkty końcowe	- Przeżycie całkowite, - Przeżycie bez progresji choroby, - Odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa), - Jakość życia, - Działania niepożądane.	-	Bez uwag
Typ badań	- Badania dwuramienne z grupą kontrolną, - Badania jednoramienne – w celu poszerzenia analizy bezpieczeństwa, - Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu – w celu poszerzenia informacji dotyczących wyników uzyskiwanych w określonych subpopulacjach pacjentów stosujących kryzotynib.	- Opisy przypadków, - Listy do redakcji, - Odpowiedzi na inne badania, - Badania pogładowe, - Badania retrospektywne, - Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu, - Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie wnoszą żadnych nowych informacji w zakresie OS w stosunku do danych	Bez uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		przedstawionych w pełnotekstowym opracowaniu badania, - Analizy <i>post hoc</i> badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.	
Inne kryteria	-	- Nie analizowano doniesień Konferencyjnych.	Bez uwag

W odniesieniu do opracowań wtórnych poszukiwano tych, które dotyczyły zastosowania kryzotynibu w leczeniu pacjentów z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) wcześniej nieleczonych farmakologicznie (terapia I linii) oraz zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w trzech głównych bazach informacji medycznej tj.: Pubmed (Medline), EMBASE oraz Cochrane Library. Ponadto w celu identyfikacji istniejących, pierwotnych badań klinicznych, przeszukano rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), system baz danych: Center for Reviews and Dissemination oraz strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health) i strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA). W procesie wyszukiwania wykorzystano także z: referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych oraz rejestrów badań klinicznych. W trakcie przeszukiwania nie zastosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano 7 listopada 2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dot. bezpośrednio jednostki chorobowej – non-small cell lung cancer i interwencji – crizotinib) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. Xalkori, crizotinib), oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (m.in. non-small cell lung cancer, non-small cell lung carcinoma, ALK positive). Przeszukiwania weryfikacyjne zostały przeprowadzone dnia 17.05.2017 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie kontrolowane PROFILE 1014 (*Solomon 2014* – główna publikacja) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu w porównaniu do schematu dwulekowego pemetreksed + pochodne platyny.

Dodatkowo, w ramach analizy bezpieczeństwa włączono 2 badania jednoramienne i 1 kontrolowane badanie dotyczące II linii leczenia:

- badania jednoramienne:
 - PROFILE 1001 – badanie dotyczące I oraz II linii leczenia kryzotynibem (2 publikacje: *Camidge 2012* – główna publikacja; *Kwak 2010* – dodatkowa publikacja)
 - PROFILE 1005 – badanie dotyczące II linii leczenia kryzotynibem, wyniki i metodyka badania PROFILE 1005 nie zostały do tej pory przedstawione w formie pełnotekstowej publikacji (niniejsze badanie zidentyfikowano na podstawie odnalezionych analiz *post hoc*).
- badanie kontrolowane:
 - PROFILE 1007 – badanie dotyczące II linii leczenia (*Shaw 2013* – główna publikacja).

Wykorzystano ponadto 1 analizę *post hoc*:

- *Solomon 2016* – analiza *post hoc* populacji pacjentów stratyfikowanych względem obecności przerzutów do mózgu (pacjenci z badania PROFILE 1014);

W zakresie opracowań wtórnych włączono 3 publikacje dotyczące zastosowania kryzotynibu w leczeniu pacjentów z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP):

- *Devarakonda 2015*,
- *Liao 2015*,
- *O'Bryant 2013*.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 18. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PROFILE 1014 (główna publikacja - <i>Solomon 2014</i>) Badanie finansowane przez Pfizer</p>	<p>Badanie III fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane, - międzynarodowe, - wieloośrodkowe, - otwarte, - równoległe. <p>Interwencja: I linia leczenia</p> <p>Kryzotynib w dawce 250 mg 2 x dzień Dożylna chemioterapia, podawana co 3 tygodnie – maksymalnie 6 cykli (1 cykl obejmuje 21 dni):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pemetreksed w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała + cisplatyna w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała; • pemetreksed w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała + karboplatyna, docelowa wartość AUC: od 5 do 6 mg/ml x min. <p>Czas obserwacji: mediana czasu trwania leczenia: Kryzotynib: 10,9 miesiąca (IQR: 0,4-34,3), Dożylna chemioterapia: 4,1 miesiąca (IQR: 0,7-6,2).</p> <p>Hipoteza: Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, miejscowo, zaawansowany lub przerzutowy NDRP, - Rearanżacja genu ALK (dodatni wynik badania testem diagnostycznym ALK break apart FISH), - Brak wcześniej stosowanego leczenia zaawansowanego stadium choroby, - Dorośli pacjenci, wiek ≥18 lat, - Guzy mierzalne zgodnie z kryteriami RECIST (v 1.1). - Stan sprawności pacjenta 0,1 lub 2 (wg ECOG, w skali od 0-5, gdzie 0 oznacza – brak objawów, natomiast wyższe numery wskazują na rosnący stopień niepełnosprawności). - Prawidłowe funkcjonowanie wątroby, nerek, szpiku kostnego, - Pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu, kwalifikowali się do niniejszego badania, jeżeli przerzuty były stabilne neurologicznie przez co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania oraz pacjent nie wymagał ciągłego stosowania glikokortykosteroidów, - Wszyscy pacjenci musieli wyrazić pisemną zgodę na włączenie do badania. <p>Liczba pacjentów: N= 343 (ITT) Kryzotynib: n=172 Chemioterapia n=171</p>	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS) <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), - całkowite przeżycie (OS), - bezpieczeństwo leczenia: działania niepożądane - jakość życia
Badania włączone do dodatkowej analizy bezpieczeństwa			
<p>PROFILE 1007 Badanie finansowane przez Pfizer</p>	<p>Badanie III fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane, - międzynarodowe, - wieloośrodkowe, - otwarte, - równoległe. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z rearanżacją genu ALK, 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS) <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencja: II linia leczenia Kryzotynib w dawce 250 mg, 2 x dzień w 3-tygodniowych cyklach (21 dni). Dożylna chemioterapia, podawana co 3 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> pemetreksed w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała; docetaksel w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała. <p>Czas obserwacji: mediana czasu trwania leczenia: Kryzotynib: 31 tygodni, Dożylna chemioterapia: 12 tygodni.</p> <p>Hipoteza: Superiority.</p>	<p>- progresja choroby po 1 cyklu wcześniejszej chemioterapii opartej na schematach zawierających platynę.</p> <p>Liczba pacjentów: N=347 (ITT) Kryzotynib: n=173 Chemioterapia n=174</p>	<p>- całkowite przeżycie (OS), - bezpieczeństwo leczenia: działania niepożądane - jakość życia</p>
<p>PROFILE 1001 <i>Badanie finansowane przez Pfizer</i></p>	<p>Badanie I fazy: - jednoramienne, - wieloośrodkowe, - otwarte.</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu trwania leczenia: Kryzotynib: 43,1 tygodni (IQR: 0,1-138,6).</p> <p>Interwencja: I i II linia leczenia Kryzotynib w dawce 250 mg 2 x dzień w 28-dniowych cyklach.</p> <p>Hipoteza: ND</p>	<p>Kryteria włączenia: - pacjenci z mierzalnym NDRP w stadium zaawansowania III lub IV z pozytywnym wynikiem testu na obecność rearanżacji w genie ALK, - około 16% pacjentów włączonych do badania PROFILE 1001 nie stosowało wcześniej innych terapii.</p> <p>Liczba pacjentów: N=149</p>	<p>- Bezpieczeństwo leczenia: działania niepożądane</p>
<p>PROFILE 1005 <i>Badanie finansowane przez Pfizer</i></p>	<p>Badanie II fazy: - jednoramienne, - wieloośrodkowe, - otwarte.</p> <p>Czas obserwacji: mediana czasu trwania leczenia: Kryzotynib: 23 tyg.</p> <p>Interwencja: II linia leczenia Kryzotynib w dawce 250 mg 2 x dzień</p> <p>Hipoteza: ND</p>	<p>Kryteria włączenia: - pacjenci z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z rearanżacją genu ALK, - pacjenci stosujący pemetreksed lub docetaksel w poprzednim badaniu (PROFILE 1007), którzy zakończyli leczenie z powodu progresji choroby definiowanej za pomocą kryteriów RECIST lub stwierdzono u nich wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu PROFILE 1007 w jakimkolwiek momencie bez stwierdzenia progresji.</p> <p>Liczba pacjentów: N=1066</p>	<p>- Bezpieczeństwo leczenia: działania niepożądane</p>

ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego, **IQR** - rozstęp międzykwartyłowy, **ITT** – populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, **ND** – nie dotyczy, **NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca, **ORR**- obiektywna odpowiedź na leczenie, **OS** - całkowite przeżycie, **PFS**- przeżycie wolne od progresji.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksie 8 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania (opracowania wtórne) włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 3.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań uwzględnionych w przedłożonej analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration (badania PROFILE 1014 i PROFILE 1007) oraz skali NICE (PROFILE 1007). Jakość odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR. Wyniki niniejszych ocen zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 19. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane w badaniu PROFILE 1014

Oceniany element	PROFILE 1014	PROFILE 1007
Metoda randomizacji	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane/wysokie*	nieznane/wysokie*
Zaślepienie oceny efektów	niskie/nieznane*	niskie/nieznane*
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie
Ogólna jakość	nieznane	nieznane

*wg analityków AOTMiT

Wg wnioskodawcy w żadnej z powyższych kategorii w analizowanych badaniach nie wskazano występowania wysokiego ryzyka błędu. Podsumowując jakość ogólną oceniono, że dla głównego badania analizy PROFILE 1014, ryzyko błędu jest nieznane. Spowodowane jest to brakiem zaślepienia badaczy i pacjentów w badaniu, nie można jednak jednoznacznie stwierdzić, iż ma to zasadniczy wpływ na wiarygodność raportowanych wyników. Brak podwójnego zaślepienia wynika bowiem z charakteru ocenianych punktów końcowych, jednocześnie zaślepienie zastosowano w odniesieniu do radiologów oceniających progresję choroby.

Z uwagi jednak na fakt, że badanie było otwarte, w opinii analityków AOTMiT elementy takie jak: zaślepienie badaczy i pacjentów należałoby uznać za związane z wysokim ryzykiem błędu, natomiast w zakresie zaślepienia oceny efektów co najmniej z nieznanym ryzykiem błędu.

Tabela 20. Ocena badań jednoramiennych wg kryteriów NICE

Oceniane kryterium	PROFILE 1001	
	Odpowiedź	Punkty
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK	1
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	TAK	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK	1
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK	1
Czy dane były poprawnie analizowane?	TAK	1
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	TAK	1
Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK	1
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	NIE	0
Podsumowanie:	7/8	

Badanie PROFILE 1001 oceniono na 7/8 punktów w skali NICE. Obniżenie punktacji spowodowane jest brakiem przedstawienia wyników dla podgrup pacjentów stratyfikowanych względem wybranej cechy.

Tabela 21. Ocena jakości badań wtórnych wg AMSTAR

Pytanie	Devarakonda 2015	Liao 2015	O'Bryant 2013
1. Czy badanie zaprojektowano a priori?	NIE	NIE	NIE
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	NIE	NIE	NIE
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	NIE	TAK	TAK
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	NIE	TAK	NIE
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	NIE	NIE	NIE
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Devarakonda 2015	Liao 2015	O'Bryant 2013
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	NIE	NIE	NIE
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	TAK	TAK	TAK
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. publication bias)?	NIE	NIE	NIE
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	TAK	TAK	TAK
Podsumowanie:	2/11	4/11	3/11

Włączone do analizy opracowania wtórne: *Devarakonda 2015*, *Liao 2015* i *O'Bryant 2013* z wynikami odpowiednio 2, 4 i 3 punkty w skali AMSTAR sklasyfikowano jako badania o niskiej jakości. Obniżenie punktacji wynika m.in. z faktu, iż w większości opierały się one na przeszukaniu jednej bazy danych (było to zgodne z założonymi kryteriami włączenia opracowań wtórnych).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *PROFILE 1014 jest badaniem otwartym, co może rzutować przede wszystkim na wyniki pomiaru jakości życia pacjentów;*
- *PROFILE 1014 jest badaniem będącym aktualnie w toku, nie zakończono obserwacji dotyczącej przeżycia całkowitego (OS);*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu głównym PROFILE 1014 spośród wszystkich włączonych pacjentów znaczną część (157) stanowiły osoby rasy azjatyckiej, powoduje to wątpliwości co do wiarygodnego odniesienia uzyskanych wyników do polskich warunków;
- W badaniu głównym PROFILE 1014 znakomitą większość włączonych pacjentów (324) stanowiły osoby mające stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, wynik 2 zareportowano tylko u 18 chorych. W związku z tym wyniki przedstawione w badaniu w większym stopniu obrazują skuteczność leczenia wśród pacjentów w lepszym stanie zdrowia niż przewidują kryteria włączenia do przedłożonego programu lekowego;
- Wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 (skala oceny funkcjonalnej i skala oceny objawów) oraz EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawów), odnoszące się do jakości życia pacjentów leczonych kryzotynibem, zostały odczytane z wykresów zamieszczonych w publikacji *Solomon 2014*, ogranicza to precyzję zamieszczonych w analizie wyników.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Zidentyfikowano jedno badanie RCT (PROFILE 1014) porównujące kryzotynib i schemat dwulekowy pemetreksed + pochodne platyny w populacji docelowej;*
- *W badaniu PROFILE 1014 pacjenci z grupy kontrolnej stosowali pemetreksed w skojarzeniu z pochodnymi platyny: 91 pacjentów stosowało pemetreksed z cisplatyną, natomiast 78 pacjentów stosowało pemetreksed z karboplatiną; w ramach niniejszej analizy, jako technologię opcjonalną dla kryzotynibu stosowanego w I linii leczenia przyjęto schemat pemetreksed + cisplatyna;*
- *W badaniu PROFILE 1014 większość wyników (oprócz pierwszorzędnego punktu końcowego: PFS oraz odpowiedzi obiektywnej) w przypadku grupy kontrolnej było przedstawionych łącznie dla obu powyżej wymienionych schematów leczenia;*
- *Pacjenci z grupy stosującej chemioterapię, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona przez niezależne recenzje radiologiczne, mogli przejść do grupy kryzotynibu; aż 120 chorych przyjmujących chemioterapię (70%) przeszło na kryzotynib, co zaburza ocenę wpływu wnioskowanego leku na OS i wymaga zastosowania modeli statystycznych korygujących wpływ cross-over;*
- *Analiza bezpieczeństwa nie została dostosowana do faktu, że chorzy w grupie kryzotynibu przyjmowali przypisane im leczenie przez dłuższy okres niż chorzy w grupie chemioterapii (52,0 tygodnie – kryzotynib*

vs 15,7 tygodnia – chemioterapia), co powoduje zwiększenie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych na niekorzyść kryzotynibu;

- W przypadku oceny jakości życia, jak również kontroli objawów choroby, nie podano parametrów zmienności, co uniemożliwiło analitykom samodzielne oszacowanie wartości p , w związku z czym przyjęto wyniki za autorami badania;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie wnioskodawcy spośród badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono jedno randomizowane badanie, dotyczące zastosowania kryzotynibu w I linii leczenia w populacji docelowej, którego ostateczne wyniki nie zostały jak dotąd opublikowane, co ogranicza możliwość wnioskowania na temat pełnej skuteczności leku
- Protokół badania PROFILE 1014 zakładał możliwość przejścia pacjentów pomiędzy grupami kryzotynibu i chemioterapii, wiąże się to z utrudnieniami w zakresie jednoznacznej interpretacji uzyskanych wyników dla najistotniejszego punktu końcowego, jakim jest przeżycie całkowite;
- Ocena jakości życia pacjentów, kolejnego istotnego klinicznie punktu końcowego, jest zaburzona ze względu na otwarty typ badania;
- Możliwość zmiany interwencji w przypadkach progresji choroby rzutuje również na wiarygodność w zakresie interpretacji wyników dotyczących bezpieczeństwa obu terapii;
- We wspólnej analizie ujęto efekty *cross over* – przynajmniej częściowo wyniki badania nie dotyczą więc stosowania omawianego leku w ramach terapii I rzutu, ale II rzutu (po nieskuteczności chemioterapii);
- Nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W tabelach poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xalkori pochodzące z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Do głównego badania analizy PROFILE 1014 zakwalifikowano łącznie 343 pacjentów: 172 pacjentów otrzymywało kryzotynib, natomiast 171 pacjentów schemat dwulekowy pemetreksed + pochodne platyny (w tym 91 pacjentów otrzymywało pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną, zaś 78 pacjentów otrzymywało pemetreksed w skojarzeniu z karboplatiną).

Wyniki badania PROFILE 1014 pochodzą z dostępnej publikacji *Solomon 2014*, w której zawarto dane uzyskane do 30 listopada 2013 roku. W momencie odcięcia danych, mediana okresu obserwacji dla OS wynosiła 17,4 miesiąca dla pacjentów stosujących kryzotynib oraz 16,7 miesiąca dla pacjentów stosujących chemioterapię.

Spośród 171 pacjentów przypisanych do grupy stosującej chemioterapię, 120 (70%) przeszło na kryzotynib, podczas gdy spośród 172 pacjentów przypisanych do grupy stosującej kryzotynib, 21 (12%) przeszło na chemioterapię (przejście pomiędzy grupami było możliwe w przypadku potwierdzonej w ocenie radiologicznej progresji choroby).

Zgodnie z danymi zawartymi w opracowaniu *Solomon 2014*, mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta (moment odcięcia danych: listopad 2013) w żadnej z ocenianych grup. Nie wykazano ponadto istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy kryzotynibem a chemioterapią: HR = 0,82 (0,54; 1,26); $p = 0,36$. Przeprowadzona analiza z korektą pod względem przechodzenia chorych z chemioterapii na kryzotynib z wykorzystaniem metody IPE⁴, wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie kryzotynibu,

⁴ Metoda IPE została opracowana przez Bransona i Whiteheada jako rozszerzenie metody RPSFT. Polega ona na dopasowaniu parametrycznego modelu przeżycia (z klasy modeli AFT – np. Weibulla, logarytmiczno-normalny, log-logistyczny, gamma) do oryginalnych danych OS z populacji ITT i obliczeniu współczynnika przyspieszenia za pomocą algorytmu iteracyjnego (IPE). W zakresie pozostałych założeń oraz metodyki oszacowania skorygowanego HR wszystko odbywa się analogicznie jak w metodzie RPSFT.

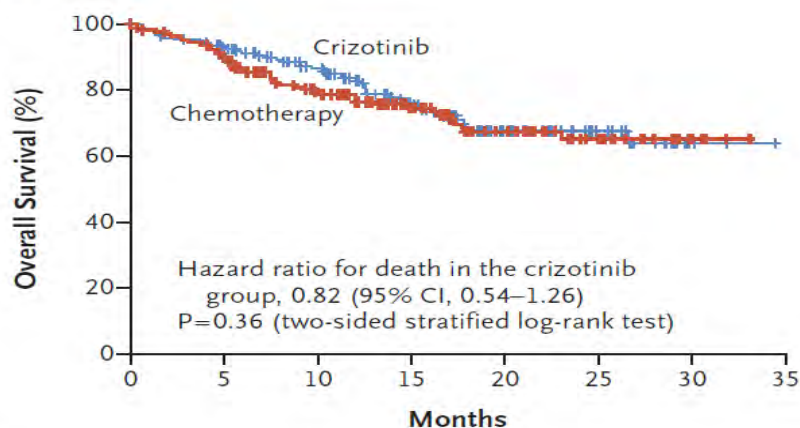
z kolei analiza przy zastosowaniu metody RPSFTM⁵ nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Tabela 22. Przeżycie całkowite na podstawie badania PROFILE 1014 (analiza ITT) – kryzotynib vs pemetrekseid + pochodne platyny.

Metodyka analizy	Model parametryczny	Korekcja cross-over	Dodatkowe informacje	Kryzotynib		Chemioterapia		HR (%% CI)	IS (wartość p)
				N	mediana [mies.]	N	mediana [mies.]		
Podstawowa	nd.	nie	nd.					0,82 (0,54; 1,26)	NIE (0,36)
RPSFTM	nd.	tak	Użycie testu Wilcoxon					0,60 (0,27; 1,42)	NIE
		tak	Użycie testu log-rank					0,67 (0,28; 1,48)	bd.
IPE	Weibull	tak	Analiza skorygowana pod względem wyjściowego stopnia sprawności ECOG, przerzutów do mózgu oraz statusu palacza	172	nie osiągnięto	171	nie osiągnięto	0,63 (0,40; 0,99)	TAK (0,0230)
	Log-normalny	tak						0,63 (0,40; 1,00)	NIE (0,0251)
	Log-logistyczny	tak						0,57 (0,35; 0,94)	TAK (0,0130)
	Eksponecjalny	tak						0,67 (0,43; 1,05)	NIE (0,0408)

Rysunek 1. Wyniki porównania kryzotynib vs chemioterapia u pacjentów z NDRP (populacja ITT) – parametr OS (Solomon 2014)

B Overall Survival



No. at Risk

Crizotinib	172	152	123	80	44	24	3	0
Chemotherapy	171	146	112	74	47	21	4	0

W AKL wnioskodawcy uwzględniono informacje dotyczące jakości życia pacjentów, która oceniana była za pomocą kwestionariuszy: EORTC QLQ-LC13 oraz EORTC QLQ-C30.

⁵ Metoda RPSFTM została opracowana przez Robinsa i Tsiatisa. W metodzie tej obserwowany czas przeżycia chorego dzielony jest na dwa rozłączne okresy: czas przebywania chorego w grupie kontrolnej i czas przebywania chorego w grupie eksperymentalnej. W sytuacji, gdy nie następuje zmiana terapii, jeden z tych okresów jest zerowany. W grupie chorych przypisanych do terapii kontrolnej obliczany jest następnie hipotetyczny czas wystąpienia zgonu w przypadku, gdyby nie doszło do zmiany terapii na eksperymentalną. Odbywa się to poprzez odpowiednie „przyspieszenie” czasu spędzonego przez pacjentów na eksperymentalnym leczeniu (po zmianie terapii kontrolnej) o stały czynnik przyspieszenia (AF, ang. Acceleration Factor). Metoda RPSFTM opiera się bowiem na wykorzystaniu tzw. modeli z przeskalowanym czasem przeżycia (modele AFT, ang. Accelerated Failure Time Models), w których zakłada się że zmienne towarzyszące (w tym przypadku rodzaj leczenia) w sposób istotny wpływają na czas wystąpienia zdarzenia, zmieniając go o stałą krotność, nazywaną współczynnikiem przyspieszenia (AF). Na podstawie skorygowanych czasów przeżycia wyznaczany jest w kolejnym kroku hipotetyczny rozkład przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej i taki nieobciążony efektem cross-over rozkład porównywany jest z rozkładem OS w grupie interwencji, w wyniku czego możliwe jest oszacowanie HR. Zaletą metody RPSFTM jest zachowanie randomizacji pomiędzy porównywanymi grupami.

Wyższy wynik w skali funkcjonowania oznacza wyższy poziom jakości życia, w związku z czym pozytywny wpływ danej terapii jest widoczny w postaci dodatniej zmiany w stosunku do wartości początkowej (tj. wartości wyznaczonej przed wdrożeniem terapii).

Wyższy wynik w skalach objawów QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 oznacza większe nasilenie objawów, w związku z czym pozytywny wpływ danej terapii jest widoczny w postaci ujemnej zmiany w stosunku do wartości początkowej (tj. wartości wyznaczonej przed wdrożeniem terapii).

Stosowanie kryzotynibu w porównaniu do chemioterapii (pemetreksed + pochodne platyny) spowodowało mniejsze nasilenie analizowanych objawów oraz mniejszy negatywny wpływ na ogólne funkcjonowanie chorych. Różnice istotne statystycznie uzyskano w większości porównań.

Tabela 23. Średnia zmiana wartości wyników kwestionariusza EORTC QLQ C30 (skala oceny funkcjonalnej i skala oceny objawów) oraz EORTC QLQ-LC13 (skala oceny objawów)

Punkt końcowy	Kryzotynib	Pemetreksed + pochodne platyny	Różnica między grupami	IS (wartość p)*
	Średnia zmiana* (SD)			
Skala oceny funkcjonalnej EORTC QLQ C30				
jakość życia ogółem	6,01 (b.d.)	-7,85 (b.d.)	13,86	TAK (<0,001)
funkcjonowanie fizyczne	5,93 (b.d.)	-4,46 (b.d.)	10,38	TAK (<0,001)
funkcjonowanie społeczne	4,41 (b.d.)	-4,42 (b.d.)	8,83	TAK (<0,001)
funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy	4,81 (b.d.)	-10,69 (b.d.)	15,50	TAK (<0,001)
funkcjonowanie poznawcze	1,21 (b.d.)	-2,18 (b.d.)	3,39	TAK (<0,05)
funkcjonowanie emocjonalne	8,80 (b.d.)	1,29 (b.d.)	7,51	TAK (<0,001)
Skala objawowa EORTC QLQ C30				
zmęczenie	-7,41 (b.d.)	7,61 (b.d.)	-15,02	TAK (<0,001)
nudności i wymioty	3,81 (b.d.)	7,16 (b.d.)	-3,35	TAK (<0,05)
ból	-11,05 (b.d.)	-1,27 (b.d.)	-9,77	TAK (<0,001)
duszność	-14,84 (b.d.)	-1,38 (b.d.)	-13,46	TAK (<0,001)
bezsenność	-10,26 (b.d.)	-0,27 (b.d.)	-10,00	TAK (<0,05)
utrata apetytu	-5,46 (b.d.)	8,06 (b.d.)	-13,52	TAK (<0,001)
zaparcia	6,49 (b.d.)	11,02 (b.d.)	-4,52	NIE (>0,05)
biegunka	12,97 (b.d.)	0,46 (b.d.)	12,51	TAK (<0,001)
Skala objawowa EORTC QLQ LC13				
duszność	-9,21 (b.d.)	-0,15 (b.d.)	-9,06	TAK (<0,001)
kaszel	-16,49 (b.d.)	-8,19 (b.d.)	-8,30	TAK (<0,001)
krwioplucie	-3,28 (b.d.)	-2,45 (b.d.)	-0,83	NIE (>0,05)
zapalenie jamy ustnej	2,28 (b.d.)	4,38 (b.d.)	-2,11	NIE (>0,05)
dysfagia	0,74 (b.d.)	0,11 (b.d.)	0,64	NIE (>0,05)
neuropatia obwodowa	3,23 (b.d.)	-0,02 (b.d.)	3,26	TAK (<0,05)
łysienie	-4,49 (b.d.)	0,30 (b.d.)	-4,79	TAK (<0,05)
ból w klatce piersiowej	-8,13 (b.d.)	0,04 (b.d.)	-8,17	TAK (<0,001)
ból ramienia lub barku	-10,23 (b.d.)	-4,11 (b.d.)	-6,13	TAK (<0,001)

Punkt końcowy	Kryzotynib	Pemetreksed + pochodne platyny	Różnica między grupami	IS (wartość p)*
	Średnia zmiana* (SD)			
ból innej części ciała	-8,13 (b.d.)	-1,36 (b.d.)	-6,77	TAK (<0,001)

* wartości odczytano z wykresu

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu PROFILE 1014 było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediana PFS wyniosła odpowiednio: 10,9 miesiąca w grupie kryzotynibu, 7,0 miesiąca w grupie chemioterapii łącznie (pemetreksed + cisplatyna i pemetreksed + karboplatyna) oraz 6,9 miesiąca w grupie pemetreksed + cisplatyna.

Jak wskazano w analizie wnioskodawcy prawdopodobieństwo progresji choroby lub zgonu było o 55% mniejsze podczas stosowania kryzotynibu w porównaniu do dwulekowego schematu chemioterapii zawierającego pochodną platyny w połączeniu z pemetreksedem, w tym o 51% mniejsze w porównaniu do pemetreksedu + cisplatyny. Uzyskane wyniki są istotne statystycznie.

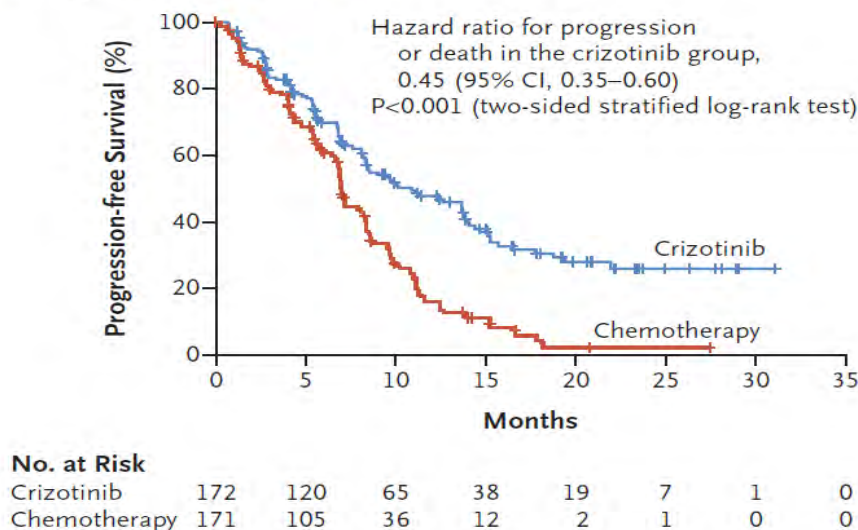
Tabela 24. Przeżycie wolne od progresji choroby w niezależnej ocenie radiologicznej na podstawie badania PROFILE 1014 (populacja ITT) – kryzotynib vs pemetreksed + pochodne platyny.

Kryzotynib		Pemetreksed + pochodne platyny		HR (95% CI)	IS (wartość p)
N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]		
172	10,9 (8,3; 13,9)	171	7,0 (6,8; 8,2)	0,45 (0,35; 0,60)	TAK (< 0,001)
Kryzotynib vs pemetreksed + cisplatyna					
171*	10,9 (8,3; 13,9)	91*	6,9 (b.d.)	0,49 (0,36; 0,67)	TAK (< 0,001)

* pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku

Rysunek 2. Wyniki porównania kryzotynib vs chemioterapia (populacja ITT) – parametr PFS (Solomon 2014)

A Progression-free Survival



W badaniu PROFILE 1014 (Solomon 2014) całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 3 (1,7%) chorych z grupy kryzotynibu oraz u 2 (1,2%) chorych z grupy chemioterapii. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W odniesieniu do częściowej odpowiedzi na leczenie uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść kryzotynibu w porównaniu z pemetreksedem i pochodnymi platyny (cisplatyna i karboplatyna). Wynik NNT wskazuje, że wskutek leczenia czterech chorych kryzotynibem, w miejsce pemetreksedu i pochodnych platyny, uzyskany

zostanie jeden dodatkowy przypadek częściowej odpowiedzi na leczenie. Ten sam wynik NNT uzyskano w przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie

Ponadto w grupie chorych stosujących chemioterapię istotnie statystycznie częściej występowały przypadki progresji choroby w porównaniu do grupy leczonych kryzotynibem. Wynik NNT wskazuje, że wskutek leczenia czternastu chorych kryzotynibem, w miejsce pemetreksedu w skojarzeniu z platyną, można uniknąć wystąpienia jednego przypadku progresji choroby.

Tabela 25. Częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów Recist 1.1 na podstawie badania PROFILE 1014 – kryzotynib vs pemetreksed + pochodne platyny.

Kryzotynib		Pemetreksed + pochodne platyny		OR (95% CI)	IS (wartość p)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
N	n (%)	N	n (%)				
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)							
172	3 (1,7)	171	2 (1,2)	1,50 (0,25; 9,09)	NIE (0,6592)	0,57 (-1,96; 3,11)	-
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)							
172	125 (72,7)	171	75 (43,9)	3,40 (2,17; 5,35)	TAK (<0,001)	28,81 (18,83; 38,80)	4 (3; 6)
Stabilizacja choroby							
172	29 (16,9)	171	63 (36,8)	0,35 (0,21; 0,58)	TAK (<0,001)	-19,98 (-29,12; -10,84)	5 (4; 10)
Progresja choroby							
172	8 (4,7)	171	21 (12,3)	0,35 (0,15; 0,81)	TAK (0,0143)	-7,63 (-13,47; -1,79)	14 (8; 56)
Odpowiedź na leczenie niemożliwa do oceny*							
172	7 (4,1)	171	10 (5,8)	0,68 (0,25; 1,84)	NIE (0,4504)	-1,78 (-6,37; 2,81)	-
Obiektywna odpowiedź na leczenie (DCR) + stabilizacja choroby							
172	157 (91,3)	171	140 (81,9)	2,32 (1,20; 4,47)	TAK (0,01)	9,41 (2,26; 16,56)	11 (6; 44)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)**							
172	128 (74,4)	171	77 (45,0)	3,55 (2,25; 5,60)	TAK (<0,001)	29,39 (19,48; 39,30)	4 (3; 6)

* w przypadku 4 chorych z każdej z grup ocena była niemożliwa z powodu wczesnego zgonu, w przypadku pozostałej grupy nie została podana przyczyna; ** suma odpowiedzi całkowitej oraz częściowej;

W badaniu PROFILE 1014 (*Solomon 2014*) mediana czasu do uzyskania odpowiedzi u chorych leczonych kryzotynibem wyniosła 1,4 miesiąca (zakres: 0,6; 9,5), natomiast w grupie chorych z odpowiedzią na chemioterapię była dwukrotnie dłuższa i wyniosła 2,8 miesiąca (zakres: 1,2; 8,5).

Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi u chorych leczonych kryzotynibem wyniosła 11,3 miesiąca (95% CI: 8,1; 13,8), natomiast w grupie chorych z odpowiedzią na chemioterapię była ponad dwukrotnie krótsza i wyniosła 5,3 miesiąca (95% CI: 4,1; 5,8).

Tabela 26. Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania kryzotynib vs pemetreksed + pochodne platyny.

Punkt końcowy	Kryzotynib N = 172	Pemetreksed + pochodne platyny N = 171
	Mediana (miesiące)	
Czas do uzyskania odpowiedzi (zakres)	1,4 (0,6; 9,5)	2,8 (1,2; 8,5)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (95% CI)	11,3 (8,1; 13,8)	5,3 (4,1; 5,8)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w badaniu PROFILE 1014 oceniała: występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych (wszystkie stopnie nasilenia, 3. i 4. stopień nasilenia) oraz zdarzenia niepożądane zakończone zgonem. Interpretując uzyskane wyniki należy mieć na uwadze, że częstość ich występowania oceniano w czasie trwania terapii i do 28

dnia po jej zakończeniu, a mediana czasu leczenia w grupie kryzotynibu wyniosła 10,9 m-ca, natomiast w grupie chemioterapii 4,1 m-ca.

W odniesieniu do częstości występowania zgonów ogółem oraz zgonów z powodu progresji choroby w badaniu uzyskano istotne statystycznie wyniki. Wskazują one na wyższą częstość występowania zgonów w grupie kryzotynibu w porównaniu do grupy chemioterapii, jednak jak wyjaśniają autorzy badania, jest to związane z dłuższym czasem obserwacji.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem* odnotowane w trakcie trwania badania PROFILE 1014 (zdarzenia niepożądane w 5. stopniu nasilenia) – kryzotynib vs pemetreksed + pochodne platyny.

Wszystkie stopnie nasilenia								
Punkt końcowy	Kryzotynib		Pemetreksed + pochodne platyny		OR (95% CI)	IS (wartość p)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
	n (%)	N	n (%)**	N				
Zgony ogółem	20 (12,0)	171	4 (2)	169	5,46 (1,83; 16,35)	TAK (0,0024)	9,33 (3,99; 14,66)	11 (7; 26)
Zgon z powodu progresji choroby	16*** (9,4)	171	1 (0,6)	169	17,34 (2,27; 132,32)	TAK (0,0059)	8,77 (4,25; 13,28)	12 (8; 24)
Zgon z powodu wstrząsu septycznego	2 (1,2)	171	0 (0,0)	169	5,00 (0,24; 104,93)	NIE (0,3000)	1,17 (-0,80; 3,13)	-
Zgon z powodu ostrej niewydolności oddechowej	1 (0,6)	171	0 (0,0)	169	2,98 (0,12; 73,73)	NIE (0,5043)	0,58 (-1,03; 2,20)	-
Zgon z powodu kwasicy ketonowej	1 (0,6)	171	0 (0,0)	169	2,98 (0,12; 73,73)	NIE (0,5043)	0,58 (-1,03; 2,20)	-
Zgon z powodu zatrzymania akcji serca	0 (0,0)	171	1 (0,6)	169	0,33 (0,01; 8,10)	NIE (0,4952)	-0,59 (-2,21; 1,03)	-
Samobójstwo	0 (0,0)	171	1 (0,6)	169	0,33 (0,01; 8,10)	NIE (0,4952)	-0,59 (-2,21; 1,03)	-
Zgon z powodu krwiopłucia	0 (0,0)	171	1 (0,6)	169	0,33 (0,01; 8,10)	NIE (0,4952)	-0,59 (-2,21; 1,03)	-

* uwzględniono zdarzenia, które wydarzyły się pomiędzy dniem, w którym wdrożono leczenie a dniem, w którym minęło 28 dni od zakończenia leczenia; żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem; ** uwzględniono wyłącznie zdarzenia, które miały miejsce przed przejściem chorego do grupy kryzotynibu; po przejściu na kryzotynib jeden z pacjentów zmarł z powodu zapalenia płuc, zdarzenie to uznano za związane z leczeniem; *** 2 uwzględnionych chorych zmarło później niż po 28 dniach od zakończenia leczenia kryzotynibem.

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (rozpatrując zarówno wyłącznie zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem, jak i te niezależne od przyczyny, która je wywołała).

Tabela 28. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowane w trakcie trwania badania PROFILE 1014 – kryzotynib vs pemetreksed + pochodne platyny.

Kryzotynib		Pemetreksed + pochodne platyny		OR (95% CI)	IS (wartość p)	RD (95% CI)
N	n (%)	N	n (%)			
Związane z przyjmowanym leczeniem						
171	9 (5,3)	169	14 (8,3)	0,62 (0,26; 1,46)	NIE (0,2713)	-3,02 (-8,36; 2,32)
Niezależnie od przyczyny, która je wywołała						
171	21 (12,3)	169	24 (14,2)	0,85 (0,45; 1,59)	NIE (0,6016)	-1,92 (-9,12; 5,28)

* liczba pacjentów oszacowana na podstawie odsetków podanych w publikacji *Solomon 2014*.

W badaniu PROFILE 1014 (*Solomon 2014*) przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 15% chorych w jednej z ocenianych grup lub u więcej niż 2% chorych w przypadku zdarzeń niepożądanych w 3.

i 4. stopniu nasilenia. Szczegółowe zestawienie znajduje się w rozdziale 4.2.2 AKL wnioskodawcy (Tabela 13, s.38)

Autorzy badania wskazali, że częściej (w większości różnice były znamienne statystycznie) w grupie kryzotynibu w porównaniu do chemioterapii występowały: zaburzenie widzenia, biegunka, obrzęk, wymioty, zaparcia, podwyższony poziom transaminaz, infekcja górnych dróg oddechowych, ból brzucha, zaburzenia smaku, ból głowy, gorączka, zawroty głowy, ból kończyn, wydłużony odstęp QT. Z kolei częstsze (w połowie różnice były znamienne statystycznie) w grupie chemioterapii były: zmęczenie, neutropenia, zapalenie jamy ustnej, astenia, anemia, leukopenia, małopłytkowość, hiponatremia. Porównywalną częstość występowania (różnica <5%) w grupie kryzotynibu i chemioterapii zaraportowano w przypadkach takich jak: nudności, zmniejszony apetyt, kaszel, neuropatia, duszność, zatorowość płucna, zapalenie płuc, hipofosfatemia, hipokaliemia.

W zakresie zdarzeń niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia znamiennej różnicę na niekorzyść kryzotynibu zaraportowano pod względem występowania podwyższonego poziomu transaminaz, natomiast na niekorzyść chemioterapii pod względem anemii i małopłytkowości.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania kontrolnego, przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono dodatkowych, nieuwzględnionych w raporcie wnioskodawcy, badań dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xalkori.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy obejmuje dane pochodzące z badań kohortowych: PROFILE 1001 (*Camidge 2012*) oraz PROFILE 1005 (<http://www.clinicaltrialsregister.eu>), a także badania kontrolowanego PROFILE 1007 oceniającego kryzotynib w populacji chorych z zaawansowaną postacią niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją ALK w II linii leczenia (*Shaw 2013*).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza częstości zdarzeń niepożądanych, na podstawie ww. badań, w populacji chorych leczonych kryzotynibem wykazała, że najczęściej raportowano: zaburzenia w obrębie układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia) oraz zaburzenia widzenia. Większość ze zdarzeń miała łagodne nasilenie (1. lub 2. stopień). Powyższe wnioski, dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku, można uznać za zgodne z wnioskami płynącymi z podstawowego dla niniejszej analizy badania (PROFILE 1014).

Włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa badania dotyczą głównie II linii leczenia i były analizowane w zakresie opublikowanej w 2013 r. *AWA Xalkori* (AOTM-OT-4351-13/2013).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Xalkori (data ostatniej aktualizacji: listopad 2016 r.)

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających kryzotynib zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, zmniejszenie apetytu, neuropatia, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, bradykardia, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka, obrzęk, zmęczenie. Z kolei często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: hipofosfatemia, niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, omdlenia, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie przełyku, niestrawność, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, torbiel nerki, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie PSUR i bazy WHO/VigiAccess

Działanie niepożądane	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	376
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	340
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	296
Zaburzenia serca	285
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	237
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	235
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	224
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	219
Zaburzenia naczyniowe	219
Zaburzenia psychiatryczne	149
Zaburzenia ucha i błędnika	35
Zaburzenia układu odpornościowego	20
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	19
Procedury chirurgiczne i medyczne	14
Kwestie związane z produktem	12
Zaburzenia endokrynologiczne	10
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	4
Okoliczności społeczne	4
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	2
ŁĄCZNIE	5642

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA, MHRA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xalkori, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie pod kątem odnalezienia alertów i komunikatów dotyczących wnioskowanej technologii m.in. na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA) oraz Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

Nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kryzotynib jako substancję czynną na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Przedstawiono natomiast następujące ostrzeżenia dotyczące stosowania kryzotynibu (szczegółowe zestawienie danych zawarto w aneksie 16 AKL), odnalezione na stronach:

URPL (październik 2015):

- Odnaleziono informacje odnośnie poszerzenia sekcji środków ostrożności o informację nt. niewydolności serca wraz ze zmianą treści ulotki produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib). Ostrzeżenie zawierało następujące informacje:
 - *U pacjentów z ALK-dodatnim NSCLC (ALK-positive NSCLC, ang. Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer) leczonych kryzotynibem zgłaszano ciężkie przypadki niewydolności serca, prowadzące czasami do zgonu.*
 - *Niewydolność serca wystąpiła u pacjentów przyjmujących kryzotynib zarówno z występującymi wcześniej zaburzeniami serca, jak i bez nich.*
 - *Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem przedmiotowych lub podmiotowych niewydolności serca (duszność, obrzęk, szybki przyrost masy ciała).*
 - *W przypadku zaobserwowania objawów niewydolności serca, należy rozważyć tymczasowe odstawienie produktu, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.*

FDA:

- Odnaleziono pięć komunikatów (z lutego 2012, października i listopada 2013, maja 2014, września 2015) dotyczących głównie poszerzenia sekcji środków ostrożności o poszczególne zdarzenia niepożądane, w

tym: poważne zaburzenia widzenia, hepatotoksyczność, zapalenie płuc, bradykardia, wydłużony odstęp QT. Komunikaty zawierały również zmiany w rozdziałach dotyczących szczególnych populacji (dodano populację z zaburzeniami czynności nerek oraz zaktualizowano marginesy bezpieczeństwa dla kobiet w ciąży i populacji pediatrycznej).

EMA (październik 2016):

- Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kryzotynibu (obserwowanymi u więcej niż 1 na 4 pacjentów) są zaburzenia widzenia, nudności (mdłości), biegunka, wymioty, obrzęk, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie apetytu, zaparcia, zawroty głowy, neuropatia (ból wywołany uszkodzeniem nerwu) i zmęczenie. Do najpoważniejszych działań niepożądanych zalicza się: indukowana przez kryzotynib hepatotoksyczność, zapalenie płuc, neutropenia, wydłużony odstęp QT. Produktu leczniczego Xalkori nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. Pełny wykaz ograniczeń znajduje się w ulotce dla pacjenta.

MHRA (październik 2015):

- Odnaleziono komunikat o ostrzeżeniu związanym z doniesieniami o ciężkich, czasem śmiertelnych przypadkach niewydolności serca u pacjentów leczonych kryzotynibem. W zaleceniach dla lekarzy uwzględniono, by pacjenci byli monitorowani pod kątem przedmiotowych lub podmiotowych niewydolności serca (duszność, obrzęk, szybki przyrost masy ciała), natomiast w przypadku zaobserwowania objawów niewydolności serca należy rozważyć tymczasowe odstawienie produktu, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Europejska Baza Danych Zgłoszeń o Podejrzewanych Działaniach Niepożądanych Leków (dostęp: czerwiec 2017):

- Baza dostarcza danych dotyczących 2708 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem kryzotynibu (do kwietnia 2017 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nowotwory łagodne i złośliwe zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu oddechowego.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jako główne badanie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu w porównaniu do schematu dwulekowego pemetreksed + pochodne platyny, włączono randomizowane badanie kliniczne PROFILE 1014 (publikacja *Solomon 2014*).

Dodatkową analizę bezpieczeństwa oparto na wynikach badań jednoramiennych: PROFILE 1001 oraz PROFILE 1005, dotyczących I oraz II linii leczenia kryzotynibem (publikacje *Camidge 2012*, *Kwak 2010* oraz dane pochodzące z *clinicaltrials.gov*), a także randomizowanym badaniu PROFILE 1007 oceniającym kryzotynib i chemioterapię w II linii leczenia (publikacja *Shaw 2013*). Ponadto uwzględniono analizę *post hoc* przeprowadzoną w populacji pacjentów stratyfikowanych względem obecności przerzutów do mózgu (pacjenci z badania PROFILE 1014, publikacja *Solomon 2016*).

W badaniu PROFILE 1014 (*Solomon 2014*), mediana czasu przeżycia w momencie odcięcia danych (listopad 2013) nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy kryzotynibem a chemioterapią.

W zakresie oceny jakości życia wykazano, iż stosowanie kryzotynibu w porównaniu do chemioterapii (pemetreksed + pochodne platyny) spowodowało mniejsze nasilenie analizowanych objawów oraz mniejszy negatywny wpływ na ogólne funkcjonowanie chorych. Różnice istotne statystycznie uzyskano w większości porównań (tabela 24, rozdz. 2.4.1.1).

W porównaniach zawartych w AKL wnioskodawcy (PROFILE 1014) wykazano, że w populacji wnioskowanej tj. pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z rearanzacją genu ALK, terapia kryzotynibem wpłynęła na znamienne dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby przy czym mediana wyniosła 10,9 miesiąca dla kryzotynibu vs 7,0 miesięcy w grupie chemioterapii. Ponadto wśród pacjentów stosujących kryzotynib istotnie statystycznie częściej występowała obiektywna odpowiedź na leczenie w porównaniu do grupy chemioterapii (odpowiednio 74,4% vs 45%).

Wyniki włączonego badania PROFILE 1014 pochodzą z opracowania opublikowanego w 2013 roku. Biorąc pod uwagę fakt, że przewidywane zakończenie badania planowano na połowę 2016 r., można byłoby oczekiwać

bardziej aktualnych, a zarazem długofalowych wyników skuteczności leczenia, które pozwoliłyby na wiarygodną ocenę zaplanowanych punktów końcowych badania.

Oprócz faktu, iż wyniki badania PROFILE 1014 nie są ostateczne, na utrudnioną interpretację wyników wpływa możliwość przechodzenia pacjentów pomiędzy grupami kryzotynibu i chemioterapii (*cross-over*). W związku z tym ocena podstawowego, klinicznie istotnego punktu końcowego tj. OS nie była w pełni możliwa. Zakładana przez protokół badania możliwość zmiany interwencji w przypadkach progresji choroby rzutuje również na wiarygodność w zakresie interpretacji wyników dotyczących bezpieczeństwa obu terapii.

W odniesieniu do jakości badania PROFILE 1014 należy zwrócić szczególną uwagę na charakterystykę chorych włączonych do badania. Większość populacji stanowili chorzy mający stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, podczas gdy wnioskowany program lekowy dopuszcza włączanie również pacjentów w gorszym stanie sprawności ECOG 2 (takich pacjentów było w badaniu zaledwie 18). Ponadto znaczną część (ok. 46%) chorych włączonych do badania stanowiła populacja azjatycka, co może powodować trudności interpretacyjne w zakresie wiarygodnego odniesienia uzyskanych wyników do warunków polskich. Uwaga ta może mieć konsekwencje między innymi w zakresie hepatotoksyczności kryzotynibu – mechanizmy hepatotoksyczności leków mają złożony charakter i przynajmniej częściowo związane są z genetycznym polimorfizmem układów cytochromowych wątroby.

W analizie bezpieczeństwa wykazano znamienne wyższą częstość występowania zgonów ogółem oraz zgonów z powodu progresji choroby w grupie kryzotynibu w porównaniu do chemioterapii. Należy jednak podkreślić, że na liczbę raportowanych przypadków zgonów kluczowy wpływ (zwłaszcza w kontekście rozpatrywanej populacji) ma długość leczenia - w grupie kryzotynibu trwało ono 10,9 miesiąca, natomiast w grupie chemioterapii 4,1 miesiąca.

Z uwagi na ograniczoną możliwość interpretacji OS w badaniu PROFILE 1014, zdecydowano zestawić w niniejszej AKL wyniki pochodzące z randomizowanego badania PARAMOUNT (*Paz-Ares 2013*), dotyczącego porównania PEM + BSC vs PLC + BSC. Wyniki tego badania wykazały istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (OS) na korzyść pemetresedu względem BSC (mediany OS wyniosły odpowiednio 17,2 vs 12,9 miesięcy w PS⁶ 0 oraz 12,9 vs 10,7 w PS 1).

Analizując krzywe przeżycia pochodzące z badania PARAMOUNT można stwierdzić, że u pacjentów w stanie sprawności 0, odsetek rocznego przeżycia wyniósł ok. 65%, dwuletniego z kolei ok. 40%. U pacjentów w stanie sprawności 1, odsetki te wyniosły odpowiednio ok 60% i 30%. Z kolei zgodnie z wynikami uzyskanymi w badaniu uwzględnionym w przedmiotowym wniosku (PROFILE 1014) odsetki przeżycia rocznego dla pacjentów leczonych kryzotynibem były wyższe i wyniosły ok. 85%, natomiast dwuletniego niespełna 70%⁷.

Interpretując powyższe porównanie należy mieć na uwadze szereg ograniczeń tego typu zestawień, związanych m.in. z różną charakterystyką włączonych do badań pacjentów, w tym stanu ich sprawności.

W badaniu PROFILE 1014 w grupie kryzotynibu zaraportowano 14 różnych zdarzeń niepożądanych występujących (w większości z nich znamienne) częściej niż w grupie chemioterapii (tj. zaburzenie widzenia, biegunka, obrzęk, wymioty, zaparcia, podwyższony poziom transaminaz, infekcja górnych dróg oddechowych, ból brzucha, zaburzenia smaku, ból głowy, gorączka, zawroty głowy, ból kończyn, wydłużony odstępn QT).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza częstości zdarzeń niepożądanych, na podstawie badań, dodatkowych (tj. PROFILE 1001, PROFILE 1005, PROFILE 1007) wykazała, że głównie raportowano: zaburzenia w obrębie układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia) oraz zaburzenia widzenia. Wyniki te są zbieżne z wnioskami płynącymi z analizy bezpieczeństwa w oparciu o badanie PROFILE 1014.

Wnioskodawca nie odniósł się natomiast do potencjalnej nefrotoksyczności kryzotynibu, opisywanej w retrospektywnej analizie 38 pacjentów w IV stadium klinicznym niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ALK (*Brosnan 2014*). W badaniu tym w ciągu 12 tygodni leczenia wykazano średni spadek CKD-EPI eGFR⁸ o 23,9% w stosunku do wartości wyjściowej ($p < 0.0001$, 95%CI: 21.3% - 26.6%), związany w niezależny sposób z kryzotynibem. Obserwowane pogorszenie funkcji nerek miało charakter przejściowy i było całkowicie odwracalne.

W celu poszerzenia informacji na temat skuteczności kryzotynibu w AW uwzględniono analizę *post hoc* (*Solomon 2016*) dostarczającą wyniki, pochodzące z badania PROFILE 1014, uzyskane w populacji stratyfikowanej względem występowania przerzutów do mózgu (obecne vs brak). Ponieważ w populacji ITT tylko 15% ze wszystkich pacjentów (51/343) doświadczyło progresji śródczaszkowej (IC-PD), w grupie kryzotynibu nie

⁶ Stan sprawności

⁷ Wartości odczytane z wykresów

⁸ Współczynnik przesączania kłębuszkowego

uzyskano mediany czasu do wystąpienia progresji śródczaszkowej (IC-TTP), natomiast w grupie chemioterapii wyniosła ona 17,8 miesiąca. W populacji pacjentów z uprzednio leczonymi przerzutami do mózgu (tBM) mediana czasu do wystąpienia progresji śródczaszkowej (IC-TTP) wyniosła 15,7 miesiąca w grupie kryzotynibu oraz 12,5 miesiąca w grupie chemioterapii. Natomiast w przypadku chorych bez przerzutów do mózgu, mediany nie osiągnięto w obu grupach. Wyniki istotne statystycznie uzyskano w zakresie kontroli choroby śródczaszkowej (IC-DCR) w populacji pacjentów tBM, gdzie odnotowano korzyści ze stosowania kryzotynibu po 12 tygodniach (85% vs 45%, $p < 0,001$) oraz po upływie 24 tygodni leczenia (56% vs 25%, $p = 0,006$).

Przedłożony program lekowy w kryteriach kwalifikacji zawiera zapis o wykluczeniu przerzutów w mózgu, za wyjątkiem ich występowania u tych chorych, u których zastosowano odpowiednie leczenie miejscowe oraz uzyskano stabilny stan neurologiczny.

W analizowanych subpopulacjach uzyskano istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu PFS w grupie kryzotynibu w porównaniu do grupy chemioterapii. Prawdopodobieństwo progresji lub zgonu było o 60% mniejsze podczas stosowania kryzotynibu w populacji tBM (HR = 0,40 (95% CI: 0,23; 0,69); $p < 0,001$), oraz o 49% mniejsze w populacji bez przerzutów (HR = 0,51 (95% CI: 0,38; 0,69); $p < 0,001$). W momencie odcięcia danych nie osiągnięto mediany przeżycia w żadnej z ocenianych grup, a także nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy kryzotynibem i chemioterapią.

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wnioski pochodzące z 3 opracowań wtórnych, w których przedmiotem oceny był kryzotynib w leczeniu pacjentów z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). W przeglądach *Devarakonda 2015*, *Liao 2015* oraz *O'Bryant 2013* przedstawiono wyniki pochodzące z badań PROFILE 1001, PROFILE 1005, PROFILE 1007 i PROFILE 1014 (wyniki badania PROFILE 1014 nie zostały zawarte w opracowaniu O'Bryant 2013 – wyniki te nie były jeszcze dostępne). W odnalezionych przeglądach nie wykonano syntezy ilościowej uzyskanych w poszczególnych badaniach wyników. Niemniej najważniejsze wyniki i wnioski z przytoczonych przeglądów systematycznych i analiz dotyczących kryzotynibu obejmują te same badania i są spójne z wynikami uzyskanymi w analizie wnioskodawcy i wskazują na akceptowalny poziom bezpieczeństwa oraz przewagę w zakresie skuteczności kryzotynibu względem chemioterapii stosowanej w leczeniu NDRP z rearanżacją ALK.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena efektywności kosztowej leku Xalkori w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Porównywane interwencje

Interwencja

- kryzotynib (I linia) + pemetreksed (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia)

Komparator

- pemetreksed + cisplatyna (I linia) + kryzotynib (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia)

Perspektywa

- płatnika publicznego (NFZ)

Odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej ze względu na niskie współpłacenie (udział pacjenta jedynie w kosztach leczenia działań niepożądanych i premedykacji).

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (16 lat).

Strategia analityczna

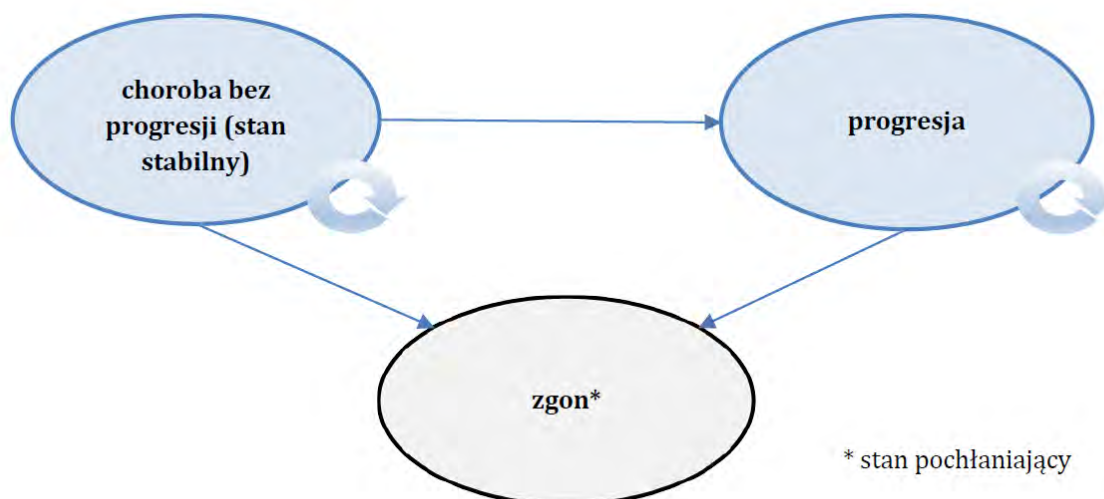
Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dostosowanego do warunków polskich modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszybie MS Excel.

Model składa się z 3 stanów: choroba bez progresji, progresja choroby oraz zgon. W momencie wejścia do modelu pacjent znajduje się w stanie stabilnym (choroba bez progresji), w którym uwzględniono możliwość wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Założono, iż nie powoduje to przejścia do innego stanu, natomiast dochodzi do spadku użyteczności oraz wzrostu kosztów w pierwszym cyklu leczenia. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zostały oparte na:

- krzywych przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby (I i II linii leczenia)
- medianach OS i PFS (III linia leczenia)

Do każdego stanu przypisano użyteczność stanu zdrowia oraz koszty. W modelu przyjęto cykl długości 30 dni, bez uwzględnienia korekty połowy cyklu.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami w modelu przedstawia schemat poniżej.



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy (źródło: AE wnioskodawcy, str. 13)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

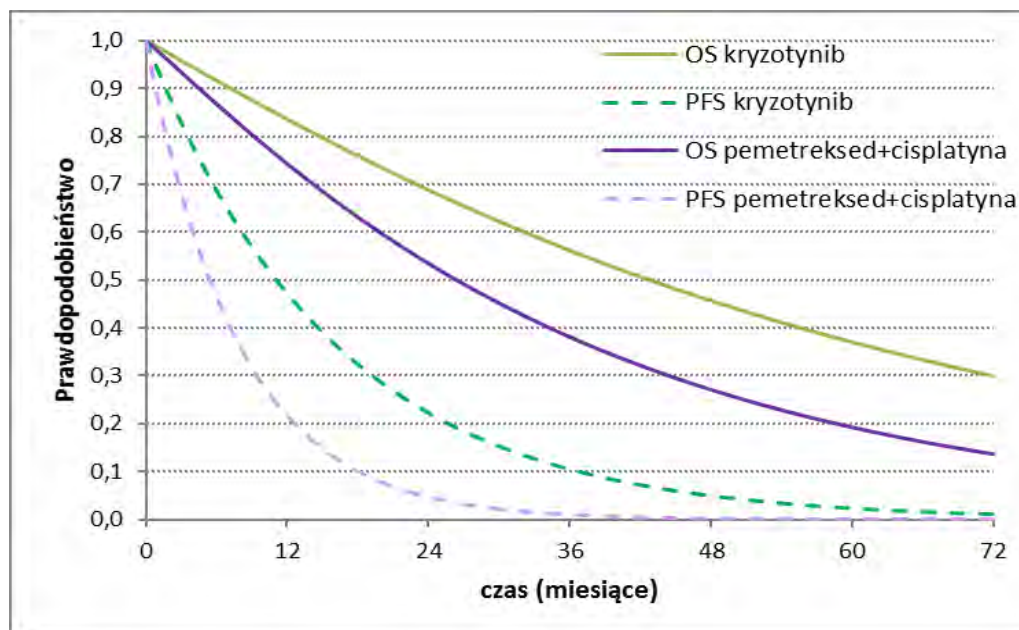
Zgodnie z programem lekowym, populację docelową analizy stanowią chorzy dorośli z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (NOS, z ang. not otherwise specified), w stadium zaawansowania III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stadium rozsiewu (stopień zaawansowania klinicznego IV).

Przyjętą w modelu średnią powierzchnię masy ciała pacjenta (1,78 m²) określono na podstawie publikacji Sacco 2010, natomiast średnią masę ciała (65 kg) z AE *Opdivo*. Nie podano natomiast początkowego wieku pacjenta.

Skuteczność kliniczna

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach badania PROFILE 1014, w którym wykazano, iż stosowanie XAL w porównaniu z PEM+CLP, istotnie statystycznie wpływa na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (główny punkt końcowy oceniany w badaniu). Z kolei mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup, a także nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy kryzotynibem a chemioterapią: HR = 0,82 (0,54; 1,26), p = 0,36.

W modelu ekonomicznym uwzględniono 3 linie leczenia, dla których konieczne było określenie trzech prawdopodobieństw przejść: wystąpienia progresji, zgonu przed wystąpieniem progresji oraz zgonu po wystąpieniu progresji. W I linii wykorzystano dane z badania PROFILE 1014, w II linii dane z badania PROFILE 1007, natomiast w III linii wykorzystano dane pochodzące z oryginalnego modelu przygotowanego na zamówienie wnioskodawcy. Prawdopodobieństwa przejść oszacowano z wykorzystaniem metody kalibracji w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera przy użyciu dodatku *Solver* do programu MS Excel oraz metody wykorzystującej współczynniki ryzyka HR dla OS i PFS. W podstawowej wersji analizy wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera ze względu na korzystniejszy zestaw prawdopodobieństw dla komparatorów. Wymodelowane krzywe OS i PFS dla XAL oraz PEM+CLP z założeniem, że pacjenci są leczeni wyłącznie I linią terapii przedstawiono poniżej (dostarczony model wnioskodawcy nie pozwala na wygenerowanie wyników w dłuższym okresie czasu).



Wykres 1. Krzywe OS i PFS w I linii leczenia.

Uwzględnione koszty

Koszty w analizie wnioskodawcy uwzględniają wycenę punktową świadczeń oraz wartość punktu. W przypadku leków uwzględniono cenę za 1 mg.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt zakupu leków
- koszt podania leków
- koszt diagnozowania pacjenta
- koszt monitorowania stanu pacjenta
- koszt leczenia działań niepożądanych
- koszt opieki paliatywnej

Dawkowanie leków

Schemat dawkowania XAL, DOC, CLP i PEM ustalono w oparciu o ChPL poszczególnych substancji, a w przypadku PEM dodatkowo z obowiązującego programu lekowego. Dawkowanie leków z III linii leczenia, tj. winorelbiny i gemcytabiny, również uwzględniono na podstawie ChPL.

Koszty leków

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Xalkori będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1151.0, Kryzotynib.” W analizie uwzględniono proponowane przez wnioskodawcę zasady umowy podziału ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme),

Koszt kryzotynibu uwzględniono jako średnią ważoną prognozowanymi udziałami w rynku obu opakowań leku, tj. 200 i 250 mg.

Tabela 31. Koszty preparatu Xalkori (kryzotynib) w I i II linii leczenia

Dawka [mg]	Opakowanie [kaps.]	Kod EAN	Opcja analizy	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Koszt dawki dobowej [zł]	Udział [%]	Średni ważony udziałami koszt dawki dobowej [zł]
I linia									
250	60	5909991004507	bez RSS					■	
			z RSS						
200	60	5909991004484	bez RSS					■	
			z RSS						
II linia									
250	60	5909991004507	z RSS	-	-			■	
200	60	5909991004484							

* Ceny hurtowe brutto Xalkori stosowanego w II linii oszacowano na podstawie danych DGL.

Koszty PEM, DOC, CLP, winorelbiny i gemcytabiny zostały oszacowane zarówno na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. oraz danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży w okresie od stycznia do lutego 2017 roku. Zostały przedstawione dwa warianty – w pierwszym z nich za koszt 1 mg przyjęto minimalną wysokość limitu finansowania, natomiast w drugim przyjęto średnią wartość refundacji za 1 mg substancji ważoną udziałem w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów. Wnioskodawca przyjął podejście konserwatywne, gdyż za 1 mg danego leku w analizie podstawowej przyjął tę cenę, która była niższa w analizowanych wariantach, natomiast w analizie wrażliwości wybrano cenę wyższą.

Tabela 32. Koszt terapii pozostałych leków

Substancja	Wariant analizy	Koszt za mg [zł]	Koszt miesięcznej terapii [zł]
Pemetreksed	podstawowa	3,76	3 584,52
	wrażliwości	4,38	4 176,72
Docetaksel	podstawowa	0,80	113,67
	wrażliwości	1,70	243,30
Cisplatyna	podstawowa	0,47	66,65
	wrażliwości	0,68	97,26
Winorelbina i.v.	podstawowa	2,25	236,37
	wrażliwości	2,72	285,48
Winorelbina p.o	podstawowa	9,16	2446,82
	wrażliwości	9,17	2447,23
Gemcytabina	podstawowa	0,04	177,87
	wrażliwości	0,05	233,00

Koszty podania leku

Założono, iż leki podawane doustnie nie będą generować kosztów (kryzotynib, winorelbina p.o.), natomiast te podawane we wlewie dożylnym będą rozliczane w ramach procedury jednodniowej hospitalizacji związanej z wykonaniem programu – świadczenie 5.08.07.0000003 (pemetreksed + cisplatyna) oraz w ramach chemioterapii – świadczenie 5.08.05.0000175 (docetaksel, winorelbina i.v., gemcytabina). Koszty winorelbiny oszacowano jako

średnią ważoną udziałem preparatów doustnych i dożylnych w całkowitym rynku sprzedaży preparatów zawierających winorelbinaę.

Komentarz Agencji:

Niesłusznie założono, iż leki podawane doustnie nie będą generować kosztów. Kryzotynib stosowany w ramach programu lekowego będzie generować koszty ok. 104 zł na cykl (procedura 5.08.07.0000004 – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, które wycenione jest na 2 punkty). Z kolei winorelbina podawana doustnie jest rozliczana w ramach procedury 5.08.05.0000172 – porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń), która wyceniona jest na 3 punkty (koszt ok. 156 zł na cykl). Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wprowadzając powyższe dane do modelu wnioskodawcy, aczkolwiek ostateczna wartość wskaźnika ICUR wzrosła jedynie o ok. 0,5%, nie zmieniając tym samym wniosku z analizy.

Tabela 33. Koszty podania leków

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [zł]	Liczba świadczeń w cyklu	Koszt świadczenia [zł]
PEM+CLP					
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52,00	1	468,00
DOC					
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	52,00	1	364,00
winorelbina i.v., gemcytabina					
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	7	52,00	2	728,00
winorelbina (i.v. + p.o.)					
Średnia ważona udziałem preparatów doustnych i dożylnych w całkowitym rynku sprzedaży preparatów zawierających winorelbinaę					470,91

Koszty diagnostyki molekularnej

W analizie ekonomicznej przyjęto, iż u każdego pacjenta z obecnym dzikim typem genu EGFR zostanie wykonane badanie immunohistochemiczne (IHC) (), a w przypadku pozytywnego wyniku będzie on potwierdzany metodą FISH (). Odsetek pozytywnych wyników IHC oszacowano na poziomie , w związku z tym realny koszt przypadający na jednego pacjenta z NDRP ALK+ powiększono o koszt przeprowadzonych testów z wynikiem negatywnym.

Tabela 34. Koszt diagnostyki molekularnej w kierunku rearanżacji ALK

Test	Koszt pojedynczego testu [zł]	Roczny całkowity koszt diagnostyki [zł]	Roczny koszt na jednego pacjenta [zł]
IHC			
FISH			

Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania terapii XAL oszacowano na podstawie obowiązującego programu lekowego dla II/III linii leczenia (ryczałt: 59,77 pkt), koszty PEM przyjęto na podstawie wyceny procedury NFZ, natomiast koszty monitorowania pozostałych leków oszacowano na podstawie obecnie obowiązującego programu lekowego B.6.

Tabela 35. Koszty monitorowania leczenia

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu [zł]	Koszt procedury [zł]	
			Roczny ryczałt [zł]	Miesięczny koszt [zł]
XAL				
Monitorowanie bezpieczeństwa - Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (gefitynib, erlotynib, kryzotynib)(5.08.08.0000011)	59,77	52	3 108,04	259,00
PEM+CLP				
Monitorowanie bezpieczeństwa - Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (pemetreksed) (5.08.08.0000010)	46,04	52	2 394,08	399,01
docetaksel, winorelbina, gemcytabina				
Całkowity koszt monitorowania bezpieczeństwa na cykl	3,5	9,25	32,38	
Monitorowanie skuteczności	RTG klatki piersiowej	7	9,25	64,75
	TK klatki piersiowej	45	8,60	387,00
	TK innej lokalizacji	30	8,60	258,00
	USG	7	9,25	64,75
	MRI	58,56	8,65	506,54
	Scyntygrafia	28	9,55	267,40
Średni koszt monitorowania skuteczności na cykl	232,46			

Koszty premedykacji związane z leczeniem

Podczas terapii PEM, DOC i gemcytabiną należy zastosować premedykację obejmującą deksametazon, a w przypadku PEM dodatkowo kwas foliowy oraz witaminę B12. Koszty tej procedury oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. oraz danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży w okresie od stycznia do lutego 2017 roku. Przyjęto następujące koszty miesięcznej premedykacji: dla PEM ~25 zł, dla DOC ~50 zł oraz dla gemcytabiny ~21 zł.

Koszty leczenia podtrzymującego (BSC)

Jako koszty leczenia podtrzymującego wnioskodawca przyjął koszty radioterapii paliatywnej, hospicjum domowego i stacjonarnego. Średni ważony miesięczny koszt opieki paliatywnej oszacowano na podstawie wyceny poszczególnych procedur i wyniósł on 3 249,32 zł.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Wnioskodawca uwzględnił następujące koszty zdarzeń niepożądanych:

- leczenia neutropenii, gorączki neutropenicznej, anemii, duszności, infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, zatorowości płucnej, nudności/wymiotów, które oszacowano na podstawie statystyk JGP z 2015 r.;
- leczenia hipokaliemii, które oszacowano na podstawie wyceny procedur NFZ;
- leczenia zmęczenia, które oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ i danych DGL;

- leczenia biegunki, które zgodnie z opinią eksperta, są takie same jak dla nudności/wymiotów.

Tabela 36. Zestawienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Koszt [zł]
Hipokaliemia	791,68
Neutropenia	1 311,83
Gorączka neutropeniczna	4 274,38
Anemia	2 812,81
Duszność	2 256,22
Infekcja górnych dróg oddechowych	1 129,97
Zapalenie płuc	2 890,69
Zatorowość płucna	4 691,06
Nudności/wymioty	1 256,18
Biegunka	1 220,04
Zmęczenie	36,42

Użyteczności stanów zdrowia

W wariancie podstawowym wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto z badań klinicznych oraz w oparciu o niezależny przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia. Wartości uwzględnione w modelu zdefiniowano w zależności od stanów zdrowia: brak progresji, progresja oraz opieka paliatywna. Uwzględniono badania, w których użyteczności oceniano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D, z wyjątkiem badań *Doyle 2008* (kwestionariusz HRQL) oraz *Beusterien 2010* (kwestionariusz IHQOL).

Tabela 37. Użyteczności stanów zdrowia – scenariusz podstawowy

Parametr		Wartość użyteczności	Błąd standardowy (SE)	Badanie
Brak progresji	I linia			PROFILE 1014
	II linia	0,74	0,03	Chouaid 2013
	III linia	0,62	0,06	
Progresja		0,166	0,0332	Nafees 2016
Opieka paliatywna		0,53	0,106	Berthelot 2000
Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych				
Biegunka	I linia	-0,32	0,064	Nafees 2016
	II linia	-0,047	0,0155	Nafees 2008
Zmęczenie	I linia	-0,41	0,082	Nafees 2016
	II linia	-0,073	0,0185	Nafees 2008
Gorączka neutropeniczna	I linia	-0,50	0,100	Nafees 2016
	II linia	-0,090	0,0163	Nafees 2008
Neutropenia	I linia	-0,46	0,092	Nafees 2016
	II linia	-0,090	0,0154	Nafees 2008
Nudności/wymioty	I linia	-0,25	0,05	Nafees 2016
	II linia	-0,048	0,0162	Nafees 2008
Anemia		-0,125	0,025	Goeree 2016
Zatorowość płucna		-0,35	0,039	Grutters 2010
Duszność		-0,050	0,01	Doyle 2008

Parametr	Wartość użyteczności	Błąd standardowy (SE)	Badanie
Infekcje górnych dróg oddechowych	-0,140	0,028	Eldar Lissai 2008
Zapalenie płuc	-0,2	0,040	Beusterien 2010
Utrata użyteczności ze względu na sposób podania leku			
Terapia dożylna	-0,043	0,009	Verduyn 2012
Terapia doustna	-0,014	0,003	

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę.

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa NFZ)

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	XAL/PEM/BSC (I/II/III linia)	PEM+CLP/XAL/BSC (I/II/III linia)	XAL/PEM/BSC (I/II/III linia)	PEM+CLP/XAL/BSC (I/II/III linia)
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]	308 513			
Efekt [QALY]	1,433	1,143	1,433	1,143
Efekt inkrementalny [QALY]	0,290			
ICUR [zł/QALY]	1 062 276			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kryzotynibu (Xalkori) w I linii, PEM w II linii oraz BSC w III linii leczenia w miejsce terapii z wykorzystaniem PEM+CLP w I linii, XAL w II linii oraz BSC w III linii leczenia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania XAL/PEM/BSC vs PEM+CLP/XAL/BSC wyniósł 1 062 tys. zł/QALY bez uwzględnienia proponowanego RSS. Uwzględniając RSS oszacowany ICUR jest niższy i wynosi [redacted]. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (130 002 zł).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 7 770 zł. Oszacowana wartość ceny progowej jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ([redacted]).

W związku z wykazaniem przewagi wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem w zakresie skuteczności w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

⁹ 130 002 zł

¹⁰ [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i wielokierunkową analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W analizie jednokierunkowej, największy wpływ na wzrost wartości wskaźnika ICUR zarówno bez i z uwzględnieniem RSS, miało przyjęcie użyteczności z badania *Chouaid 2013* (badanie oceniające jakość życia i użyteczność zdrowotną u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc) dla stanów zdrowia brak progresji i progresja w I linii leczenia. W badaniu tym stan brak progresji miał niższą wartość użyteczności względem wariantu przyjętego w analizie podstawowej, natomiast stan progresja miał wartość wyższą, co ostatecznie wpłynęło na uzyskanie najmniejszej różnicy w zyskanych QALY spośród wszystkich scenariuszy. W powyższym scenariuszu ICUR wzrósł o ok. 66%.

Następnym, istotnie wpływającym na wzrost wartości wskaźnika ICUR scenariuszem było testowanie różnych schematów chemioterapii (zastosowanie docetakselu zamiast pemetreksedu w II linii leczenia w ramieniu interwencji), gdzie wartość ICUR wzrosła o ok. 62% bez RSS oraz 50% z RSS.

Największy wpływ na zmniejszenie wartości wskaźnika ICUR w wariancie z RSS miał scenariusz, w którym prawdopodobieństwo przejść dla komparatora uzyskano metodą wykorzystującą współczynniki ryzyka (HR). Powyższa zmiana spowodowała obniżenie wartości wskaźnika ICUR o ok. 13%. W przypadku wariantu nieuwzględniającego RSS największy wpływ na zmniejszenie ICUR miało przyjęcie odmiennych schematów chemioterapii:

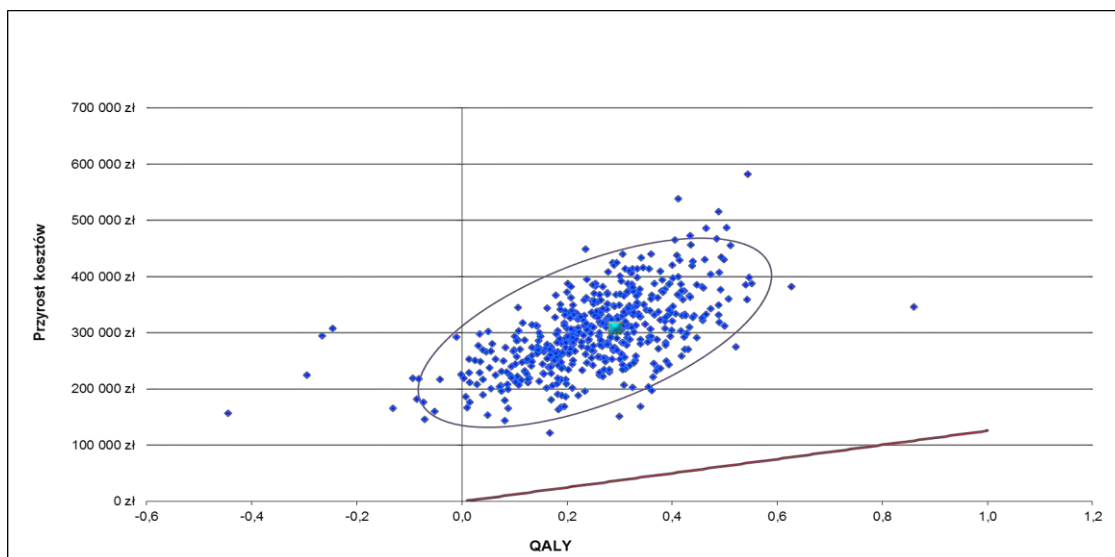
- interwencja: kryzotynib (I linia) + pemetreksed (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia); komparator: pemetreksed z cisplatyną (I linia) + docetaksel (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia) – spadek ICUR o ok. 33%
- interwencja: kryzotynib (I linia) + docetaksel (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia); komparator: pemetreksed z cisplatyną (I linia) + docetaksel (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia) – spadek ICUR o ok. 19%

Pozostałe scenariusze wpływające na obniżenie wartości wskaźnika ICUR powodowały niewielką różnicę rzędu 0,3-7,5% bez RSS oraz 0,2-7,6% z RSS.

W związku z tym, iż w ramach pierwszej linii leczenia NDRP mogą być stosowane różne schematy terapeutyczne, wnioskodawca przedstawił scenariusz, w którym przetestowano wpływ uwzględnienia innych komparatorów niż pemetreksed. Należy przy tym zaznaczyć, że koszt pemetreksedu jest znacznie wyższy niż pozostałych chemioterapii. W obliczeniach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił w zakresie kosztów po stronie komparatora średnie ważone udziałami ceny pemetreksedu, gemcytabiny, winorelbiny i paklitakselu. Oszacowania wykazały, iż przyjęcie takiego założenia nie wpływa na wnioskowanie z analizy, a wskaźnik ICUR jest nieznacznie niższy od wskaźnika w analizie podstawowej w wariancie bez RSS (ok. 3%), natomiast w wariancie z RSS nieznacznie wyższy (ok. 4%). Wynika to z faktu, iż kryzotynib jest uwzględniony w ramieniu interwencji (I linia leczenia) oraz w ramieniu komparatora (II linia leczenia), a jego koszty mają największy udział w kosztach ogólnych, a więc wszelkie zmiany kosztowe pozostałych parametrów będą miały nieznaczny wpływ na ostateczne wyniki.

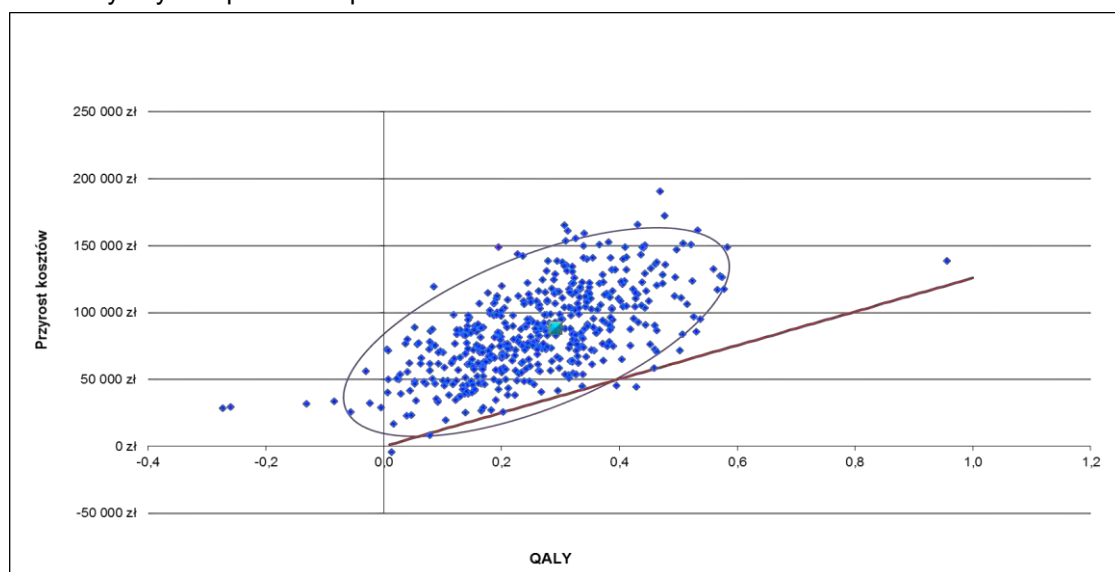
Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawca uwzględnił niepewność oszacowania wybranych parametrów modelu. Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie bez RSS wskazują na 100% prawdopodobieństwo, iż finansowanie kryzotynibu ze środków publicznych będzie kosztowo-nieefektywne, gdyż wszystkie wyniki znajdują się powyżej progu opłacalności. Na uwagę zasługuje niewielki odsetek wyników znajdujących się w II ćwiartce wykresu, co oznacza, że w części symulacji XAL jest technologią gorszą (mniej skuteczną od komparatora) i droższą, a więc nie tylko nieopłacalną kosztowo, lecz również zdominowaną.



Wykres 2. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS

W wariancie z RSS stosowanie kryzotynibu w większości symulacji wskazuje na kosztowo-nieefektywność wnioskowanej technologii medycznej, aczkolwiek część symulacji znajduje się poniżej lub na granicy progu opłacalności. Podobnie jak w wariancie nieuwzględniającym RSS, niewielki odsetek wyników wskazuje na zdominowanie kryzotynibu przez komparator.



Wykres 3. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Przeprowadzono porównanie zarówno z PEM+CLP (I linia) + XAL (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia), jak i PEM+CLP (I linia) + DOC (II linia) + XAL (III linia). W niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie pierwszą opcję, przyjmując, że będzie najbardziej odpowiadała praktyce klinicznej. Niemniej jednak, zwrócono uwagę, że wybrany komparator PEM+CIS jest technologią zdecydowanie najdroższą spośród dostępnych opcji chemioterapii, z tego względu wskazano na konieczność przeprowadzenia analizy wrażliwości w porównaniu do pozostałych, tańszych chemioterapeutyków. Jak wykazano w rozdz. 5.2.3 niniejszej AWA, przyjęcie powyższego założenia nie wpłynęło jednak istotnie na wnioskowanie z analizy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (16 lat). Z uwagi na stopień zaawansowania choroby, jest to stosunkowo długi horyzont czasowy, jednak w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował długość horyzontu czasowego wynoszącego 3 lata (zgodny z czasem trwania badania PROFILE 1014).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Przyjęto wartości użyteczności z badań klinicznych (PROFILE 1014 oraz dodatkowe publikacje odnalezione w ramach przeglądu systematycznego)
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz wielokierunkową analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i horyzont czasowy

Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów-użyteczności przez wnioskodawcę jest zasadny, ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorem – terapią skojarzoną (PEM+CLP) stosowaną w I linii leczenia. Niemniej w badaniu PROFILE 1014 była możliwość przechodzenia pacjentów pomiędzy grupami kryzotynibu i chemioterapii, w związku z czym wnioskowanie na podstawie wyników dotyczących przeżycia całkowitego jest ograniczone. Dodatkowo, biorąc pod uwagę brak danych długookresowych dotyczących przeżycia pacjentów po zastosowaniu kryzotynibu istnieje niepewność dotycząca rzeczywistych, długoterminowych korzyści z leczenia. Na podstawie modelu elektronicznego dostarczonego przez wnioskodawcę, analitycy Agencji wygenerowali wykres, obrazujący przeżycie całkowite pacjentów z NDRP ALK+ w modelu, uwzględniający wszystkie linie leczenia (włącznie z opieką paliatywną). Z wykresu przedstawionego poniżej wynika, iż odsetek 5-letnich przeżyć stanowi mniej niż 10%, zarówno u pacjentów stosujących kryzotynib jak i pemetreksed z cisplatyną. Wyniki te są dodatkowo niższe o ok. 5-10% niż przeżycia oszacowane przez ekspertów ankietowanych przez Agencję (rozdz.3.2). Wobec powyższego analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do sposobu modelowania, uznając, że przedstawione wyniki wymodelowano stosując konserwatywne założenia.



Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego dla kryzotynibu i komparatora w 16-letnim horyzoncie czasowym

Dodatkowo, w ramach AW testowano wariant, w którym przyjęto horyzont czasowy z badania włączonego do AKL wynoszący 3 lata. Powyższe założenie spowodowało wzrost wskaźnika ICUR o 34% w wariancie bez RSS i o 35% z RSS.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- „Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna jest ekstrapolacja przeżycia w czasie.”
- „W analizie wrażliwości do oceny czasu przeżycia chorych leczonych terapiami innymi niż kryzotynib posłużono się współczynnikiem ryzyka HR.”
- „Brak zidentyfikowania dekrementów użyteczności dla wszystkich rozważanych w analizie działań niepożądanych, w związku z czym konieczne było przyjęcie niektórych parametrów za autorami oryginalnego modelu, którzy w przypadku braku identyfikacji dekrementu użyteczności dla konkretnego działania niepożądanego poszukiwali dekrementu dla podobnej jednostki klinicznej.”
- „Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających koszty stanów zdrowia w niedrobnokomórkowym raku płuca, parametry kosztowe definiowane były z wykorzystaniem opinii eksperta klinicznego.”
- „Brak zidentyfikowania średniej masy ciała populacji z NDRP, w związku z czym przyjęto średnią masę ciała wykorzystaną w analizie ekonomicznej preparatu Opdivo w leczeniu NDRP.”
- „W zakresie monitorowania bezpieczeństwa leczenia kryzotynibem, część badań przez pierwsze 2 miesiące wykonywana jest dwa razy w miesiącu. Z uwagi na konstrukcję modelu (długość cyklu), przyjęto upraszczające założenie zmniejszające częstość wykonywania tych badań do jednego razu na 4 tygodnie, tak jak jest to w kolejnych miesiącach leczenia.”
- „W analizie podstawowej, w ramieniu kontrolnym uwzględniono jedynie dwa warianty schematów terapii II i III linii, uwzględniające kryzotynib (w II lub III linii). (...) W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla wszystkich innych możliwych schematów leczenia.”

- „W analizie podstawowej, w ramieniu interwencji uwzględniono jedynie wariant schematu, w którym w terapii II linii stosuje się pemetreksed. W rzeczywistości, w warunkach polskich w II linii lekiem stosowanym częściej jest docetaxel. (...) W ramach analizy wrażliwości, testowano scenariusze, w których lekiem stosowany w II linii jest docetaxel.”

Ograniczenia AE w opinii analityków Agencji:

Największe wątpliwości w przedstawionej AE wzbudził wybór komparatora w postaci pemetreksedu z cisplatyną. Z praktyki klinicznej wynika, iż w ramach pierwszej linii leczenia stosowane są także inne schematy chemioterapii, które są zdecydowanie tańsze od wybranego komparatora. Jednakże w świetle przedstawionych wcześniej argumentów (rozd.3.6) ostatecznie uznano, iż wybór komparatora jest prawidłowy. Kolejnym ograniczeniem jest wybór pemetreksedu w II linii leczenia, nie zaś docetakselu, który ma większe udziały w rynku leków. Wybór ten uzasadniono poprzez powołanie się na wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów, zgodnie z którymi PEM powinien być lekiem preferowanym w stosunku do DOC. Należy jednak podkreślić, że zgodnie z danymi, w których DOC ma wyższe udziały w rynku, należałoby odnieść się do aktualnej praktyki klinicznej w Polsce i jako lek z wyboru w II linii leczenia uznać DOC. Warto także zwrócić uwagę, iż wariant ten został przetestowany w ramach AW, a oszacowany w nim ICUR wskazywał na wzrost rzędu 62% w wariancie z RSS, natomiast spadek o ok. 50% w wariancie bez RSS w stosunku do wartości podstawowej. Jako dodatkową uwagę analitycy Agencji wskazują brak uwzględnienia wieku pacjentów wchodzących do modelu oraz nieprzeprowadzenie korekty połowy cyklu, co było by wskazane biorąc pod uwagę istotność stanu klinicznego i wysoką śmiertelność w analizowanym problemie zdrowotnym.

W odnalezionym raporcie NICE 2016 przedstawiono zastrzeżenia dotyczące uwzględnienia przez wnioskodawcę wartości użyteczności w grupie stosującej PEM+CLP na poziomie 0,72. Wartość ta może być zaniżona, gdyż jakość życia oceniana była w trakcie leczenia chemioterapią, nie zaś po. Wskazano, że wartość użyteczności na poziomie 0,75 byłaby bardziej wiarygodna, w związku z czym wnioskodawca zaimplementował tę wartość do modelu przygotowanego dla NICE. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dla zmienionej wartości, a wyniki przedstawiono w rozdz. 5.3.4. Obliczenia własne Agencji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez podstawienie zerowych wartości dla kluczowych zmiennych w analizowanym modelu, aczkolwiek nie przedstawiono wyników przeprowadzonych działań. W opinii analityków należałoby przeprowadzić także walidację zewnętrzną modelu, gdyż wnioskodawca w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnalazł 5 opracowań farmakoekonomicznych oraz 37 opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w analizowanym problemie zdrowotnym, których jednakże nie porównał z własnym modelem. Poniżej przedstawiono trzy publikacje, które uwzględniały ten sam komparator, co w niniejszej AWA.

W raporcie CADTH 2015 (*pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report Crizotinib (Xalkori) Resubmission for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*) przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w 4-letnim horyzoncie czasowym. Kryzotynib porównywano z terapią skojarzoną – pemetreksed+cisplatyna i wykazano przyrost QALY na korzyść kryzotynibu o 0,243. Przyrost QALY w powyższej publikacji jest mniejszy niż w analizowanym problemie decyzyjnym, co może wynikać z wybrania krótszego horyzontu czasowego w analizie ekonomicznej.

Raport NICE 2016 (*Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer*) zawiera porównanie XAL z PEM+CLP lub PEM+karboplatiną. Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności z wykorzystaniem modelu semi-Markowa, jednak nie podano horyzontu czasowego analizy oraz nie przedstawiono różnicy w zyskanych QALY, a więc nie jest możliwe porównanie wyników.

W publikacji *Gay-Molina 2012* (Meksyk) przeprowadzono analizę kosztów-efektywności w 6-letnim horyzoncie czasowym. Zastosowanie XAL wiązało się z uzyskaniem 3,02 LYG (ang. life-years gained, zyskane lata życia) w

porównaniu do PEM+CLP, gdzie LYG=1,74. W związku z wyborem odmiennego rodzaju analizy ekonomicznej i otrzymaniem wyników dla innych parametrów, również w powyższym przypadku nie jest możliwe przeprowadzenie porównania do wyników w niniejszej AE.

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu;
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Stwierdzono, że dostarczony model nie pozwala z przyczyn technicznych na pełne zweryfikowanie poprawności przeprowadzonej analizy probabilistycznej (ponowna generacja wyników nie jest możliwa) oraz na zweryfikowanie poprawności kalibracji krzywych OS i PFS.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z uwzględnieniem wartości użyteczności stanu zdrowia w grupie stosującej PEM+CLP na poziomie 0,72 zamiast 0,75, czyli wartości uznanej przez NICE za właściwą, analitycy Agencji postanowili przeprowadzić obliczenia własne podstawiając w modelu powyższą wartość. Wyniki oszacowań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Obliczenia własne uwzględniające wyższą wartość użyteczności w ramieniu komparatora

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	XAL/PEM/BSC (I/II/III linia)	PEM+CLP/XAL/BSC (I/II/III linia)	XAL/PEM/BSC (I/II/III linia)	PEM+CLP/XAL/BSC (I/II/III linia)
Analiza podstawowa				
ICUR [zł/QALY]	1 062 276		[redacted]	
Obliczenia własne				
Koszt leczenia [zł]	[redacted]		[redacted]	
Koszt inkrementalny [zł]	308 513		[redacted]	
Efekt [QALY]	1,433	1,163	1,433	1,163
Efekt inkrementalny [QALY]	0,271			
ICUR [zł/QALY]	1 140 378		[redacted]	

Przyjęcie wyższej wartości użyteczności w ramieniu komparatora nie zmienia wnioskowania z analizy, aczkolwiek koszty ponoszone przez płatnika publicznego są wyższe o ok. 7% w wariancie bez RSS oraz w wariancie z RSS.

5.4. Komentarz Agencji

W przedstawionej analizie ekonomicznej wnioskodawcy wybór techniki analitycznej – analiza kosztów-użyteczności jest uzasadniony. Z przeprowadzonych oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Xalkori finansowanego w ramach programu lekowego wiąże się z wyższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi z perspektywy NFZ w porównaniu do komparatorów, przy czym ICUR znacznie przekracza ustawową wartość progu opłacalności. Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na NDRP ALK+ substancji leczniczej kryzotynib wpływa na poprawę jakości życia i pozwala na uzyskanie 0,29 roku życia w pełnym zdrowiu (wynik inkrementalny w jednostkach QALY) dla porównania z pemetreksedem i cisplatyną.

Należy podkreślić, iż w głównym badaniu włączonym do AKL możliwe było przechodzenie pacjentów pomiędzy grupami kryzotynibu i chemioterapii (tzw. *cross-over*), w związku z czym ocena klinicznie istotnego punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite jest ograniczona. Analitycy Agencji, na podstawie elektronicznego modelu wnioskodawcy, wygenerowali wykres obrazujący przeżycie całkowite pacjentów z NDRP ALK+ w 16-letnim horyzoncie czasowym, z którego wynika, iż odsetek 5-letnich przeżyć stanowi mniej niż 10%, zarówno u pacjentów stosujących kryzotynib jak i pemetreksed z cisplatyną, co jest podejściem konserwatywnym. Wobec powyższego analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń.

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej AW wykazano, iż największy wpływ na wzrost ICUR (wzrost o 66%) ma przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności dla stanów zdrowia brak progresji i progresja z badania *Chouaid 2013*. Analiza probabilistyczna jest zbieżna z analizą podstawową, gdyż w większości symulacji wskazuje na wyższą skuteczność kryzotynibu w porównaniu do pemetreksedu z cisplatyną, jednocześnie będącego technologią kosztowo-nieefektywną (ICUR powyżej progu opłacalności). Należy jednak zaznaczyć, że przedstawiony przez wnioskodawcę model w postaci elektronicznej uniemożliwia wygenerowanie wyników PSA, a przez to nie jest możliwa pełna weryfikacja wyników.

W AE wnioskodawcy zidentyfikowano istotne ograniczenia, które mogą rzutować na ostateczne wyniki analizy. Zwrócono uwagę przede wszystkim na wybór komparatora, który jest terapią najdroższą spośród wszystkich możliwych do zastosowania. Ostatecznie jednak stwierdzono, że wybór PEM+CIS jest uzasadniony, a przedstawiony w ramach AW wariant, w którym przetestowano wpływ uwzględnienia pozostałych opcji chemioterapii w ramieniu komparatora, wykazał niewielki wpływ tego założenia na ostateczny wynik analizy. Zwraca także uwagę uwzględnienie pemetreksedu zamiast docetakselu w ramieniu interwencji w II linii leczenia. Uzasadnienie powyższego założenia przedstawione przez wnioskodawcę jest niewystarczające, gdyż opiera się na opiniach ekspertów, którzy zakładają przejmowanie rynku przez pemetreksed w przyszłości. Aktualnie jednak to docetaksel ma większy udział w rynku. Scenariusz uwzględniający DOC w II linii leczenia został przetestowany w ramach analizy wrażliwości, która wykazała wzrost wskaźnika ICUR w wariancie z RSS o 20%. Mając te informacje na uwadze, bardziej wiarygodny wydaje się być ICUR przedstawiony w ramach AW.

Analitycy Agencji przeprowadzili także obliczenia własne dla wyższej wartości użyteczności stanu zdrowia w ramieniu komparatora, wskazaną jako prawidłową przez NICE. Wyniki nie wpływają na wnioskowanie z analizy, gdyż wskazują na niewielki wzrost ICUR (ok. 7%).

W ramach wyszukiwania innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanych wskazań odnaleziono 3 publikacje (NICE 2016, CADTH 2015 oraz *Gay-Molina 2012*), w których przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (z wyjątkiem ostatniej, w której przeprowadzono analizę kosztów-efektywności). W analizach wykorzystano model Markowa (w raporcie NICE 2016 wykorzystano model semi-Markowa, natomiast w raporcie CADTH 2015 nie podano informacji o wykorzystanym modelu). Zastosowano także różne długości horyzontu czasowego – od 4 do 10 lat. W raporcie CADTH, w którym analiza została przeprowadzona w 4-letnim horyzoncie, uzyskano mniejszą różnicę w QALY (0,243) w porównaniu do niniejszej analizy, co może wynikać z uwzględnienia krótszego horyzontu.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych kryzotynibu stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – NFZ.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Dorośli pacjenci z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (NOS, z ang. not otherwise specified) w stadium zaawansowania III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub leczenia chirurgicznego) lub stadium rozsiewu (stopień zaawansowania klinicznego IV), nieleczonych wcześniej farmakologicznie (I linia leczenia).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wyniki analiz przedstawiono w wariancie uwzględniającym RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji kryzotynibu w I linii leczenia. Zgodnie z założeniami tego scenariusza pacjenci w leczeniu pierwszego rzutu będą stosowali dwulekowe schematy terapii oparte na cisplatynie w połączeniu z pemetreksedem, paklitakselem, gemcytabiną albo winorelbiną, zaś w drugiej linii kryzotynib, pemetreksed i docetaksel.

Scenariusz nowy zakłada refundację kryzotynibu. Zgodnie z założeniami tego scenariusza stosowanie dwulekowych schematów terapii u pacjentów z NDRP ALK+ będzie zastępowane przez monoterapię kryzotynibem zgodnie z oszacowanym rozpowszechnieniem w pierwszych dwóch latach refundacji. Przyjęto, że lek będzie finansowany w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

W AWB nie uwzględniono III linii leczenia, gdyż w praktyce liczba pacjentów stosujących kryzotynib w tej linii będzie znikoma. Ponadto jest to podejście konserwatywne, gdyż ogranicza koszty po stronie scenariusza istniejącego, a więc zwiększa wydatki inkrementalne.

Analiza wrażliwości

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w której wykorzystano różne wartości poszczególnych oszacowań (m.in. liczebność populacji, udział w rynku leków), a także analizę wrażliwości uwzględniającą koszty karboplatyny, która może być stosowana w skojarzeniu z innymi lekami ramach chemioterapii, aczkolwiek w ramach programu lekowego zastosowanie ma jedynie cisplatyna.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Prognozowaną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach oszacowano na podstawie danych przedstawionych przez klinicystów obecnych na Spotkaniu Rady Ekspertów organizowanym przez firmę HealthQuest. Wyjściem dla ustalenia liczebności populacji było oszacowanie danych dotyczących liczby wykonywanych testów w kierunku mutacji EGFR, a następnie uwzględniono parametry przedstawione w tabeli poniżej. Dodatkowo, spośród populacji chorych kwalifikujących się do stosowania kryzotynibu we wskazaniu AKL wyodrębniono grupę chorych leczonych w I i II linii. Oszacowano, iż w 1. roku refundacji [] pacjentów zostanie zakwalifikowanych do I linii, natomiast [] do II linii leczenia. Z kolei w 2. roku refundacji zakwalifikowanych do I linii leczenia będzie [] populacji. Ekspert wskazał, że [] pacjentów kwalifikujących się do leczenia zostanie faktycznie włączona do programu lekowego. Dane te posłużyły do ostatecznego ustalenia liczebności populacji kwalifikującej się do zaproponowanego programu lekowego.

Tabela 41. Zestawienie parametrów oraz oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których kryzotynib może być zastosowany (na podstawie AWB wnioskodawcy, str. 15)

Populacja	Scenariusz minimalny	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz maksymalny
Prognozowana liczba dorosłych pacjentów, u których zostanie przeprowadzona diagnostyka molekularna w kierunku mutacji EGFR	[]	[]	[]
Odsetek/liczba pacjentów z gruczolowym podtypem NDRP	[]	[]	[]
Odsetek/liczba pacjentów z dzikim typem genu EGFR (bez mutacji) w populacji pacjentów z gruczolowym podtypem NDRP	[]	[]	[]
Odsetek/liczba pacjentów, u których pobrano materiał wystarczający do przeprowadzenia diagnostyki rearanżacji genu ALK lub ROS1 ¹¹	[]	[]	[]
Odsetek/liczba pacjentów z wiarygodnym wyn kiem badania rearanżacji genu ALK lub ROS1	[]	[]	[]
Odsetek/liczba pacjentów z rearanżacją genu ALK (tj. z ALK dodatnim NDRP)	[]	[]	[]
Odsetek/liczba pacjentów z rearanżacją genu ROS1 (tj. z ROS1 dodatnim NDRP)	[]	[]	[]
Razem (ROS1+ lub ALK+ NDRP)	[]	[]	[]

Koszty

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- zakup leków;
- podanie leków;
- monitorowanie stanu pacjenta;
- leczenie działań niepożądanych.

Wszystkie powyższe koszty zostały przedstawione w AE w niniejszej AWA w rozdz.5.1.2. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił koszty stosowania karboplatyny, które oszacowano, tak jak w przypadku pozostałych leków, na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. oraz danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży w okresie od stycznia do lutego 2017 roku.

Udziały w rynku

Przedstawione poniżej udziały poszczególnych terapii w rynku leków, tak jak w przypadku liczebności populacji, zostały oszacowane na podstawie opinii ekspertów.

Tabela 42. Udział leków w rynku (na podstawie AWB wnioskodawcy – str. 20)

Terapia	Scenariusz obecny		Scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny i minimalny		Scenariusz nowy maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok

¹¹ Zgodnie z ChPL Xa kori, kryzotynib może być stosowany także w populacji osób z mutacją genu ROS1, aczkolwiek nie jest ona przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego

I linia						
kryzotynib	■	■	■	■	■	■
pemetreksed + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
winorelbina + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
gemcytabina + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
paklitaksel + cisplatyna	■	■	■	■	■	■
II linia						
kryzotynib	■	■	■	■	■	■
pemetreksed	■	■	■	■	■	■
docetaksel	■	■	■	■	■	■

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Min: 65 Prawd: 95 Max: 129	Min: 82 Prawd: 119 Max: 161
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Min: 52 Prawd: 76 Max: 129	Min: 65 Prawd: 95 Max: 161

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 12,0 mln zł i 25,8 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. ■■■■■ i ■■■■■ w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

We wszystkich wariantach analizy AWB wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Xalkori. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
• w tym I linia	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
• w tym I linia	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
• w tym I linia*	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	12,0	25,8	■	■

*Wyższa wartość leku w I linii w stosunku do kosztów całkowitych na lek wynika z faktu, iż objęcie refundacją wnioskowanego leku w I linii zmniejszy wydatki ponoszone na kryzotynib w II linii.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	Liczebność populacji została oszacowana jedynie na podstawie opinii ekspertów biorących udział w Spotkaniu Rady Ekspertów organizowanym przez firmę HealthQuest. Zgodnie z powyższymi danymi oszacowania populacji przeprowadzone przez wnioskodawcę mogą być nieco zaniżone. Szczegółowe informacje zostały przedstawione w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące udziałów w rynku leków zostały oparte, tak jak w przypadku liczebności populacji, na opiniach ekspertów. Udostępnione przez wnioskodawcę materiały potwierdzają powyższe założenia i są stosunkowo zbieżne z opiniami ekspertów otrzymanymi przez Agencję.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w AKL jak i AE jako komparator wybrano pemetreksed z cisplatyną ze względu na fakt, iż jest najczęściej stosowaną terapią (w AE w ramach AW przeprowadzono porównania do innych schematów terapeutycznych). W AWB również uwzględniono pozostałe schematy leczenia, co jest postępowaniem prawidłowym.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	W chwili obecnej refundowany jest kryzotyn b w II linii leczenia. Zgodnie z komunikatem DGL przedstawiającym wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, prezentacja leku Xalkori 200 mg nie była stosowana w 2016 r., natomiast na początku roku 2017 r. dawkę tę stosował jeden pacjent (na podstawie danych NFZ otrzymanych przez Agencję). W modelu wnioskodawcy obliczono udział niższej dawki leku na poziomie █████, a więc zdecydowana większość udziałów przypada dla wyższej dawki, stąd można przypuszczać, że powyższe założenie będzie odzwierciedlać praktykę kliniczną. Agencja otrzymała także dane NFZ dotyczące liczebności pacjentów stosujących kryzotynib w II linii leczenia, która jest niższa od oszacowanej przez wnioskodawcę, aczkolwiek dane te dotyczą roku 2016 i pierwszych dwóch miesięcy roku 2017, czyli tuż po pozytywnej decyzji refundacyjnej dla kryzotyn bu, w związku z czym należy przypuszczać, że liczba pacjentów będzie stopniowo wzrastać (szczegóły w rozdz. 6.3.1).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Biorąc pod uwagę oszacowania liczebności populacji i sposób dawkowania kryzotyn bu, określone przez wnioskodawcę miesięczne wiekości dostaw opakowań leku mogą być niewystarczające do pokrycia zapotrzebowania na lek w populacji docelowej (szczegóły w rozdz. 6.3.1).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz analizę wrażliwości z uwzględnieniem kosztów karboplatyny. Wyniki zostały opisane w rozdz. 6.3.2.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- „Punktem wyjściowym szacowania populacji docelowej było wyznaczenie liczebności chorych diagnozowanych w kierunku mutacji genu EGFR. (...) Można przypuszczać, że doświadczenie oraz skala (liczba laboratoriów), w jakiej wykonywane jest takie oznaczenie mogą wciąż być niepełne, w związku z czym można się spodziewać wzrostu liczby diagnostyk molekularnych w kolejnych latach.”;
- „Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających koszty stanów zdrowia w niedrobnokomórkowym raku płuca, parametry kosztowe definiowane były z wykorzystaniem opinii eksperta klinicznego.”
- „W szacunkach wykorzystano założenia przyjęte w modelu ekonomicznym, w tym założenia dotyczące czasu trwania oraz odsetka osób kwalifikowanych do kolejnych linii leczenia. Ze względu na brak danych o efektywności praktycznej kryzotynibu, wykorzystane dane stanowią najlepsze źródło informacji, nie mniej należy mieć na uwadze, że w rzeczywistości zużycie zasobów w leczeniu może być inne niż te przedstawione.”

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

Głównym ograniczeniem AWB są założenia dotyczące liczebności populacji. Wnioskodawca oparł swe oszacowania jedynie na podstawie opinii ekspertów, wśród których przeprowadzono ankiety, a następnie zorganizowano spotkanie mające na celu doprowadzenie do konsensusu i ustalenie finalnej wersji założeń. Agencja otrzymała materiały od wnioskodawcy umożliwiające weryfikację oszacowań. Na podstawie wyników ankiet oraz prezentacji ze spotkania analitycy Agencji oszacowali, iż zakładana przez ekspertów liczba pacjentów z potwierdzoną rearanżacją genu ALK jest nieco wyższa (ok. 148 w 1. oraz ok. 259 w 2. roku refundacji) niż ta przedstawiona w AWB wnioskodawcy (52-129 w 1. roku oraz 65-161 w 2. roku refundacji), co wynika z faktu, iż ostateczne oszacowania liczebności zostały zatwierdzone na Spotkaniu Rady Ekspertów w drodze konsensusu.

Opinie ekspertów otrzymane przez Agencję są zbieżne z oszacowaniami dokonanymi na podstawie danych źródłowych udostępnionych przez wnioskodawcę (eksperci wskazywali na ok. 250-300 osób). W związku z powyższym istnieje duże ryzyko, że realna liczebność populacji stosującej kryzotynib w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie wyższa niż oszacował to wnioskodawca, nawet w wariancie maksymalnym. Należy także zwrócić uwagę, iż wnioskowana technologia jest kosztowna, a więc każdy dodatkowy pacjent może generować duży wzrost kosztów po stronie płatnika publicznego. Potwierdza to analiza wrażliwości przeprowadzona przez analityków Agencji, w której założono maksymalną liczebność populacji docelowej, tj. 300 osób, której wyniki przedstawiono w rozdz. 6.3.3. W AWB wnioskodawcy, podobnie jak w AE, nie uwzględniono kosztów podania leków stosowanych doustnie (kryzotynib, winorelbina p.o.), co nie jest zasadne, w związku z czym również dla powyższego wariantu przeprowadzono obliczenia własne (rozdz.6.3.3.)

W wersji papierowej AWB wnioskodawcy przedstawiono informację, [REDACTED]

Zwraca również uwagę deklaracja wnioskodawcy dotycząca wielkości dostaw opakowań leków: 380 opakowań w 1. roku (340 opakowań po 250 mg oraz 40 opakowań po 200 mg) oraz 924 w 2. roku refundacji (836 opakowań po 250 mg oraz 88 opakowań po 200 mg). Mając na uwadze, iż jeden pacjent w ciągu miesiąca zużywa jedno opakowanie leku, można oszacować, że w scenariuszu uwzględniającym najbardziej prawdopodobną liczebność populacji, zadeklarowana wielkość dostaw może być niewystarczająca, gdyż w 1. roku zużytych zostanie 400 opakowań, zaś w 2. roku 949 opakowań. Uwzględniając scenariusz maksymalny, zapotrzebowanie na lek będzie prawie dwukrotnie wyższe niż zadeklarowane przez wnioskodawcę.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w których testowano wpływ poniższych parametrów na wyniki AWB:

- W wariancie minimalnym założono minimalną liczebność populacji, maksymalną liczbę cykli stosowania terapii opartej na pemetreksedzie wynoszącą 6 cykli oraz udział kryzotynibu w rynku leków stosowanych w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK na poziomie [REDACTED]
- W wariancie maksymalnym założono maksymalną liczebność populacji, maksymalną liczbę cykli stosowania terapii opartej na pemetreksedzie wynoszącą 4 cykle oraz udział kryzotynibu w rynku leków stosowanych w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK na poziomie [REDACTED]

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości AWB – koszty inkrementalne w wariancie podstawowym, minimalnym i maksymalnym

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Koszty sumaryczne	12,0	25,8	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
• w tym I linia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	9,0	18,5	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
• w tym I linia	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	19,3	44,1	■	■

Zarówno w przypadku rozpatrywania wariantu minimalnego, jak i maksymalnego wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie – w każdym scenariuszu wydatki płatnika publicznego wzrastają. Koszty inkrementalne w perspektywie NFZ będą niższe w wariantcie minimalnym w porównaniu do wariantu podstawowego o ok. 3,0 mln zł w I roku refundacji i 7,3 mln zł w II roku, natomiast w wariantcie maksymalnym ulegną wzrostowi o ok. 7,3 mln w I roku i 18,3 mln w II roku refundacji bez uwzględnienia RSS.

W przypadku uwzględnienia RSS koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym będą niższe o ok. 1,1 mln zł w I roku refundacji i ok. 2,9 mln zł w II roku refundacji, natomiast w scenariuszu maksymalnym wyższe o ok. 3,2 mln zł w I roku refundacji i ok. 8,4 mln zł w II roku refundacji w porównaniu do wariantu podstawowego z RSS.

Dodatkowo, w ramach uzupełnienia analiz względem Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, przeprowadzono analizę wrażliwości, w której uwzględnione zostały koszty karboplatyny. Zgodnie z wynikami powyższej AW uwzględnienie kosztów karboplatyny powoduje niewielki spadek kosztów inkrementalnych rządu 0,1-0,3%.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z wątpliwościami dotyczącymi liczebności populacji docelowej postanowiono przeprowadzić obliczenia własne uwzględniające maksymalną liczbę pacjentów wskazanych przez ekspertów wynoszącą 300 osób. Wartość tę wpisano do modelu elektronicznego dostarczonego przez wnioskodawcę, zarówno dla pierwszego jak i drugiego roku refundacji, natomiast pozostałe parametry zostały przyjęte tak jak w wariantcie najbardziej prawdopodobnym. Wyniki oszacowań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Wyniki oszacowań własnych – uwzględnienie maksymalnej liczebności populacji wskazanej przez ekspertów (300 osób)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy				
Koszty sumaryczne	12,0	25,8	■	■
Wariant z maksymalną liczebnością populacji				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
• w tym I linia	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	45,6	96,1	■	■

Wyniki wskazują, iż uwzględnienie powyższych założeń spowoduje znaczny wzrost wydatków inkrementalnych: w wariantcie bez RSS o 33,6 mln zł i 70,3 mln oraz w wariantcie ■ w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, aczkolwiek należy mieć na względzie iż jest to scenariusz maksymalny.

Wnioskodawca pominął również koszty podania leków stosowanych doustnie (kryzotynib oraz winorelbina p.o.), na co zwrócono uwagę w AE niniejszej AWA. Analitycy Agencji postanowili przeprowadzić dodatkowe obliczenia uwzględniające powyższe koszty w wariantcie najbardziej prawdopodobnym. Tak samo jak w AE, uwzględnienie kosztów podania leków doustnie nie wpływa na wnioskowanie z analizy – wzrost kosztów inkrementalnych wyniósł ok. 0,3% względem scenariusza podstawowego.

6.4. Komentarz Agencji

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Xalkori dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego zarówno w przypadku nieuwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, jak i jego uwzględnienia.

Koszty płatnika wzrosną o ok. 12,0 mln zł i 25,8 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego w wariantcie nieuwzględniającym RSS oraz o ok. [REDACTED] z uwzględnieniem RSS.

Analiza scenariuszy skrajnych wykazała, iż zarówno w przypadku rozpatrywania wariantu minimalnego, jak i maksymalnego wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie – w każdym scenariuszu wydatki płatnika publicznego wzrastają.

Wśród ograniczeń analizy, kluczowy wpływ na wyniki ma precyzja oszacowań wielkości populacji docelowej. Poprawność oszacowań populacji docelowej zweryfikowano poprzez porównanie z przekazanymi przez ekspertów klinicznych opiniami, w ocenie których populacja docelowa wyniesie od 150 do 300 pacjentów. Z kolei według oszacowań wnioskodawcy, prognozowana liczba pacjentów leczonych kryzotynibem w NDRP ALK+ wyniesie maksymalnie od 129 do 161 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy, co jest liczbą znacznie niższą niż populacja wskazana przez ekspertów. Ponadto, mając na uwadze kosztowność terapii kryzotynibem, nawet niewielki wzrost liczebności populacji spowoduje znaczny wzrost wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego. Z tego względu analitycy Agencji oszacowali wydatki inkrementalne związane z refundacją leku Xalkori w maksymalnej populacji docelowej wskazanej przez ekspertów klinicznych, tj. 300 chorych rocznie w I linii. Wyniki obliczeń wykazały znaczny wzrost wydatków inkrementalnych w wariantcie bez RSS o 33,6 mln zł i 70,3 mln oraz w wariantcie [REDACTED] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Dodatkowo należy podkreślić, iż określenie miesięcznej wielkości dostaw leku, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii medycznej przedstawione przez wnioskodawcę, może być niewystarczające, szczególnie biorąc pod uwagę wskazane powyżej niedoszacowanie populacji docelowej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem kryzotylibu w ramach programu lekowego stanowić będzie obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych, po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych: trastuzumabu i rytuksymabu.

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (2 lata). Poniżej zamieszczono sumaryczny wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

Tabela 47. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	I rok	II rok
Razem wyniki inkrementalne BIA (scenariusz maksymalny bez RSS)	15 734 564 zł	39 295 083 zł
Oszczędności związane z wprowadzeniem proponowanego rozwiązania	45 661 534 zł	45 661 534 zł
Wynik	-29 926 970 zł	-6 366 451 zł

W AR wnioskodawcy oszacowano, że w wyniku redukcji ceny leków oryginalnych po wprowadzeniu bioodpowiedników, roczne oszczędności dla NFZ wyniosą: ok. 46 mln zł. Jak wynika z przeprowadzonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy, dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Xalkori mogą zostać pokryte w całości z ww. oszczędności. Oszacowany wynik inkrementalny to ok. 30 mln zł w 1. roku i ok. 6 mln zł w 2. roku.

Przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku Xalkori finansowanego w ramach programu lekowego, w opinii analityków Agencji wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia. Opisane przez wnioskodawcę założenia obejmują wprowadzenie do refundacji odpowiedników biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych. Brak jest jednak rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki zostaną wprowadzone na rynek w najbliższym czasie. Termin wygaśnięcia ochrony patentowej dla wymienionych w AR preparatów upłynął już w 2013 i 2014 roku.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Program lekowy początkowo przedstawiony przez wnioskodawcę różni się nieznacznie od programu zatwierdzonego po konsultacjach z Ministerstwem Zdrowia. Główne różnice to doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji do programu. Najistotniejsza wprowadzona zmiana dotyczy sposobu potwierdzenia występowania rearanżacji ALK u pacjenta. W celu jej wykrycia za konieczne uznano wykonanie badania FISH.

Leczenie zaawansowanego NDRP jest aktualnie finansowane w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”. Leki stosowane w pierwszej linii leczenia to pemetreksed, gefitynib oraz erlotynib. Kryzotynib, w analizowanej populacji, stosowany jest obecnie w drugiej lub trzeciej linii leczenia, gdzie kwalifikowani są dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym gruczolakorakiem płuca oraz potwierdzoną wcześniej rearanżacją w genie ALK metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu – oznaczenie rearanżacji genu ALK należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR.

Tabela 48. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące kryzotynibu i pemetreksedu

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"	Obowiązujący program „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” - zapisy dotyczące pemetreksedu
Kryteria kwalifikacji	
Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolakoraka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified, NOS).	Rozpoznanie gruczolakoraka, wie kokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych.
Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.	Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	
W przypadku zastosowania kryzotynibu konieczne jest potwierdzenie ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH).	Pemetreksed stosowany jest bez względu na obecność mutacji.

Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów przedłożonego programu lekowego oraz uznali, że jest on skonstruowany prawidłowo.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)" przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21 czerwca przy zastosowaniu słowa kluczowego Xalkori. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne dla wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na skuteczność kryzotynibu w populacji pacjentów z ALK dodatnim, zaawansowanym NDRP. Jednocześnie podkreśla się, że koszt terapii musi zostać obniżony, by uzyskać finansowanie. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla Xalkori (kryzotynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2016 (Wielka Brytania)	wcześniej nieleczony, ALK-dodatni, zaawansowany NDRP	Kryzotynib jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna u dorosłych pacjentów z nieleczonym ALK dodatnim, zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Lek jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarczy go po uzgodnionej, obniżonej cenie.
SMC 2016 (Szkocja)	I linia leczenia ALK-dodatniego, zaawansowanego NDRP u dorosłych	Kryzotynib jest rekomendowany do stosowania w Szkocji, w I linii leczenia dorosłych pacjentów z ALK dodatnim, zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Rozpatrzono korzyści płynące z zastosowania leku w kontekście kryteriów SMC, stosowanych przy wysokich wskaźnikach efektywności kosztowej (za spełnione uznano kryterium istotnej poprawy jakości życia). Ponadto kryzotynib uznano jako lek sierocy, co wiąże się z akceptacją większej niepewności w aspekcie ekonomicznym.
PTAC 2016 (Nowa Zelandia)	ALK-dodatni, zaawansowany lub przerzutowy NDRP w I (oraz II) linii leczenia	Komitet zaleca finansowanie kryzotynibu w I linii leczenia ALK-dodatniego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP. W dokumencie dodano specjalne zastrzeżenia obejmujące zgłoszenia o rozpoczęcie stosowania leczenia (pozwolenie na 6 m-cy) oraz zgłoszenia jego przedłużenia (pozwolenie na 6 m-cy). Wymagane kryteria obejmują: potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, nieoperacyjnego NDRP, potwierdzenie rearanżacji ALK przy pomocy testu FISH (rozpoczęcie leczenia) oraz stwierdzenie braku progresji choroby zgodnie z RECISt oraz stwierdzenie odnoszenia korzyści i tolerancji leczenia przez pacjenta (przedłużenie leczenia).
CADTH 2015 (Kanada)	Monoterapia ALK-dodatniego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP	Kryzotynib jest rekomendowany w I linii leczenia NDRP w populacji pacjentów w stanie sprawności 0-2 w skali ECOG, z rearanżacją ALK. Leczenie powinno być kontynuowane do momentu stwierdzenia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Komitet zaleca finansowanie pod warunkiem uzyskania akceptowalnego poziomu efektywności kosztowej.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	200 mg			250 mg		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Produkt nie jest obecny na wykazie leków refundowanych, jednak może być przepisany na poziomie indywidualnego pacjenta i być refundowany po wstępnym zatwierdzeniu przez lekarza prowadzącego.	NIE	100%	Produkt nie jest obecny na wykazie leków refundowanych, jednak może być przepisany na poziomie indywidualnego pacjenta i być refundowany po wstępnym zatwierdzeniu przez lekarza prowadzącego.	NIE
Belgia	100%	Refundowany w kolejnych liniach leczenia (wcześniejsze leczenie co najmniej z 2 cyklami chemioterapii). Rearanżacja w genie ALK potwierdzona testem IHC lub FISH.	TAK	100%	Refundowany w kolejnych liniach leczenia (wcześniejsze leczenie co najmniej z 2 cyklami chemioterapii). Rearanżacja w genie ALK potwierdzona testem IHC lub FISH.	TAK
Bułgaria	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	Brak ograniczeń	NIE
Chorwacja	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Cypr	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	Brak ograniczeń	NIE
Czechy	96%	Wyspecjalizowane ośrodki onkologiczne.	NIE	93%	Wyspecjalizowane ośrodki onkologiczne.	NIE
Dania	100%	Brak	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Estonia	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	100%	Wcześniej leczeni chorzy z NDRP z rearanżacją w genie ALK (refundacja w I linii w trakcie oceny).	NIE	100%	Wcześniej leczeni chorzy z NDRP z rearanżacją w genie ALK (refundacja w I linii w trakcie oceny).	NIE
Francja	100%	II linia leczenia (refundacja w I linii w trakcie oceny).	TAK	100%	II linia leczenia (refundacja w I linii w trakcie oceny).	TAK
Grecja	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Hiszpania	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Holandia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Irlandia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Islandia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Liechtenstein	100%	Refundacja po uprzedniej zgodzie ubezpieczyciela i konsultacji lekarskiej	NIE	100%	Refundacja po uprzedniej zgodzie ubezpieczyciela i konsultacji lekarskiej	NIE
Litwa	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	100%	Refundowany w kolejnych liniach leczenia (wcześniejsze leczenie co najmniej z 2 cyklami chemioterapii). Rearanżacja w genie ALK potwierdzona testem IHC lub FISH	TAK	100%	Refundowany w kolejnych liniach leczenia (wcześniejsze leczenie co najmniej z 2 cyklami chemioterapii). Rearanżacja w genie ALK potwierdzona testem IHC lub FISH	TAK

Państwo	200 mg			250 mg		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Łotwa	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Brak na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Norwegia	62%	Refundacja tylko na indywidualny wniosek pacjenta.	NIE	62%	Refundacja tylko na indywidualny wniosek pacjenta	NIE
Portugalia	100%	Refundacja w II linii leczenia (refundacja w I linii leczenia w trakcie oceny)	NIE	100%	Refundacja w II linii leczenia (refundacja w I linii leczenia w trakcie oceny)	NIE
Rumunia	100%	Brak ograniczeń	TAK	100%	Brak ograniczeń	TAK
Słowacja	100%	Refundacja ograniczona do ośrodków, które są uprawnione do zainicjowania leczenia	NIE	100%	Refundacja ograniczona do ośrodków, które są uprawnione do zainicjowania leczenia	NIE
Słowenia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Szwajcaria	100%	Refundacja po uprzedniej zgodzie ubezpieczyciela i konsultacji lekarskiej	NIE	100%	Refundacja po uprzedniej zgodzie ubezpieczyciela i konsultacji lekarskiej	NIE
Szwecja	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Węgry	100%	Refundacja indywidualna dla konkretnego pacjenta na podstawie oceny przypadku	NIE	100%	Refundacja indywidualna dla konkretnego pacjenta na podstawie oceny przypadku	NIE
Wielka Brytania	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Włochy	100%	II linia leczenia	TAK	100%	II linia leczenia	TAK

Pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym poziomie do Polski PKB per capita¹²

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Xalkori w dawce 200 mg jest obecnie refundowany w dwudziestu czterech krajach UE i EFTA, natomiast Xalkori w dawce 250 mg jest obecnie refundowany w dwudziestu sześciu krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Spośród 7 krajów o PKB zbliżonym do Polski, wnioskowana technologia medyczna jest dostępna i refundowana w Grecji, Portugalii oraz na Słowacji i Węgrzech. W większości z krajów finansujących produkt leczniczy Xalkori ze środków publicznych refundacja wynosi 100%, natomiast w części z nich (tak jak w Polsce) refundacja leku dotyczy wyłącznie II linii leczenia (6 krajów). W pięciu z wyżej wymienionych krajów są stosowane instrumenty podziału ryzyka.


¹² Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>) za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 51. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„Lek kryzotynib może być zastosowany w wąskiej grupie chorych, mających genetyczną predyspozycję (rearanżację genu ALK w komórkach nowotworowych) do odniesienia korzyści z tego rodzaju leczenia (bardzo dobrze zdefiniowany czynnik predykcyjny). Badanie PROFILE 1014 udowodniło korzyść ze stosowania kryzotynibu w porównaniu do chemioterapii I linii u chorych na NDRP z rearanżacją genu ALK. W tej wyselekcjonowanej grupie chorych odpowiedź na leczenie kryzotynibem występuje istotnie częściej (75% vs 45%) niż odpowiedź na związkach platyny i pemetreksedzie. Czas wolny od progresji jest istotnie dłuższy u chorych leczonych w I linii kryzotynibem niż chemioterapią (10,9 vs 7,9 miesiącu, HR=0,5). U chorych leczonych kryzotynibem w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię, istotnej poprawie ulega jakość życia. Brak wydłużenia całkowitego czasu życia u chorych leczonych kryzotynibem w stosunku do chorych otrzymujących chemioterapię wynika z faktu, że 70% chorych otrzymujących chemioterapię w II linii leczenia otrzymało kryzotynib (efekt cross-over). Profil toksyczności kryzotynibu i chemioterapii jest zupełnie inny, ale generalnie należy stwierdzić, że terapia kryzotynibem jest lepiej tolerowana i bardziej akceptowana przez chorych (leczenie tabletkami bez konieczności długich hospitalizacji).”</p>	-	<p>„Na podstawie własnego doświadczenia (obserwacje chorych biorących udział w badaniach klinicznych z inhibitorami kinazy tyrozynowej ALK – kryzotynib, cerytynib, alektynib), mogę stwierdzić, że terapia tymi lekami jest zazwyczaj bezpieczna i bardzo dobrze tolerowana przez chorych. Obserwowaliśmy spektakularne i trwałe odpowiedzi na leczenie (także w przypadku obecności przerzutów do centralnego układu nerwowego). Chorzy rzadko rezygnują z leczenia mimo, że jest ono kontynuowane codziennie aż do progresji choroby. Rearanżacja genu ALK występuje u młodych chorych na NDRP, a leczenie IKT ALK umożliwia im powrót do prawie normalnej aktywności. Zasadą leczenia chorych na zaawansowanego NDRP jest zastosowanie najlepszego leczenia w I rzucie, co wiąże się z faktem, że do drugiej linii leczenia nie zakwalifikują się wszyscy chorzy, którzy mogą otrzymać I linię terapii (np. z powodu pogorszenia stanu sprawności i powikłań chemioterapii). Dlatego refundacja kryzotynibu w I linii leczenia u chorych na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu ALK jest silnie uzasadniona.”</p>
<p>Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc</p>	<p>„Pacjenci z zaawansowanym NDRP i z rearanżacją genu ALK lepiej odpowiadają na leczenie kryzotynibem, aniżeli na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Czas wolny od progresji choroby jest dłuższy (10,9 vs 7 miesięcy) i częstość odpowiedzi jest większa (74 vs 45%). Ponadto leczenie kryzotynibem ma lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do chemioterapii dubletowej.”</p>	-	<p>„Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK są wąską i specyficzną grupą pacjentów. Są to ludzie młodzi z często w dużym stopniu zaawansowaną chorobą; z nowotworowym wysiękowym płynem w jamach płucnej, z przerzutami do CUN. Chemioterapia standardowa bardzo często (powyżej 50%) jest nieskuteczna, co dodatkowo obciąża tę grupę już ciężko doświadczoną grupę chorych. Wydaje się, że stosowanie kryzotynibu w pierwszej linii leczenia jest zdecydowanie korzystniejsze dla tych chorych, aniżeli takie leczenie drugorzutowe.”</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W procesie przygotowywania analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.04.2017 r., znak PLR.4600.2084.2.2016.MR (data wpływu do AOTMiT: 28.04.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)".

Problem zdrowotny

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10-14%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.

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 lub raka nie drobnokomórkowego bez ustalonego podtypu; nowotwór w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia; potwierdzenie AKL-dodatniego nie drobnokomórkowego raka płuca za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ – FISH). Wg opinii jednego z ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o opinię w trakcie opracowywania niniejszej AWA, liczba chorych ze wskazaniami do stosowania kryzotynibu w ramach pierwszej linii leczenia może wynieść około 250-300 rocznie.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako alternatywną technologię medyczną wybrał schemat dwulekowy zawierający pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną. Jest to opcja refundowana w Polsce w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)" oraz zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, w tym polskie, w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP.

W rozważaniach dotyczących przedstawionego komparatora należy jednak podkreślić, iż wybrany schemat leczenia nie jest jedynym możliwym do zastosowania w populacji docelowej. Dwulekowe schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny takie jak: gemcytabina + pochodne platyny, taksoidy (docetaksel, paklitaksel) + pochodne platyny, winorelbina + pochodne platyny, nie zostały przyjęte w analizie wnioskodawcy jako komparator. Nie mniej jednak interwencje te uwzględniono na etapie analizy wpływu na budżet płatnika publicznego, co stanowi niekonsekwencję metodologiczną.

Wątpliwości związane z wyborem komparatora budzi głównie fakt, iż cena wybranej jako komparator technologii jest zdecydowanie wyższa niż pozostałych, stosowanych w aktualnej praktyce medycznej, schematów chemioterapii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jako główne badanie, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu w porównaniu do schematu dwulekowego pemetreksed + pochodne platyny, włączono randomizowane badanie kliniczne PROFILE 1014 (publikacja *Solomon 2014*).

Dodatkową analizę bezpieczeństwa oparto na wynikach badań jednoramiennych: PROFILE 1001 oraz PROFILE 1005, dotyczących I oraz II linii leczenia kryzotynibem (publikacje *Camidge 2012*, *Kwak 2010* oraz dane pochodzące z clinicaltrials.gov), a także randomizowanym badaniu PROFILE 1007 oceniającym kryzotynib i chemioterapię w II linii leczenia (publikacja *Shaw 2013*). Ponadto uwzględniono analizę *post hoc* przeprowadzoną w populacji pacjentów stratyfikowanych względem obecności przerzutów do mózgu (pacjenci z badania PROFILE 1014, publikacja *Solomon 2016*).

W badaniu PROFILE 1014 (*Solomon 2014*), mediana czasu przeżycia w momencie odcięcia danych (listopad 2013) nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy kryzotynibem a chemioterapią.

W zakresie oceny jakości życia wykazano, iż stosowanie kryzotynibu w porównaniu do chemioterapii (pemetreksed + pochodne platyny) spowodowało mniejsze nasilenie analizowanych objawów oraz mniejszy negatywny wpływ na ogólne funkcjonowanie chorych. Różnice istotne statystycznie uzyskano w większości porównań (tabela 24, rozdz. 2.4.1.1).

W porównaniach zawartych w AKL wnioskodawcy (PROFILE 1014) wykazano, że w populacji wnioskowanej tj. pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z rearanżacją genu ALK, terapia kryzotynibem wpłynęła na znamienne dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby, przy czym mediana wyniosła 10,9 miesiąca dla kryzotynibu vs 7,0 miesięcy w grupie chemioterapii. Ponadto wśród pacjentów stosujących kryzotynib istotnie statystycznie częściej występowała obiektywna odpowiedź na leczenie w porównaniu do grupy chemioterapii (odpowiednio 74,4% vs 45%).

Należy podkreślić, że wyniki badania PROFILE 1014 nie są ostateczne (dane pochodzą z opracowania opublikowanego w 2014 r.), a interpretację wyników utrudnia możliwość przechodzenia pacjentów pomiędzy grupami kryzotynibu i chemioterapii (*cross-over*). W związku z powyższym ocena podstawowego, klinicznie istotnego punktu końcowego tj. OS nie była w pełni możliwa. Zakładana przez protokół badania możliwość zmiany interwencji w przypadkach progresji choroby rzutuje również na wiarygodność w zakresie interpretacji wyników dotyczących bezpieczeństwa obu terapii.

W odniesieniu do jakości badania PROFILE 1014 należy zwrócić szczególną uwagę na charakterystykę chorych włączonych do badania. Większość populacji stanowili chorzy mający stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, podczas gdy wnioskowany program lekowy dopuszcza włączanie również pacjentów w gorszym stanie sprawności ECOG 2 (takich pacjentów było w badaniu zaledwie 18). Ponadto znaczną część (ok. 46%) chorych włączonych do badania stanowiła populacja azjatycka, co może powodować trudności interpretacyjne w zakresie wiarygodnego odniesienia uzyskanych wyników do warunków polskich.

Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa wykazano znamienne wyższą częstość występowania zgonów ogółem oraz zgonów z powodu progresji choroby w grupie kryzotynibu w porównaniu do chemioterapii. Należy jednak podkreślić, że analizę liczby zgonów przeprowadzono w horyzoncie czasu trwania terapii, która była ponad 2-krotnie dłuższa w grupie kryzotynibu niż w grupie chemioterapii (mediana 10,9 vs 4,1 miesiąca), co miało wpływ na zaobserwowane różnice.

W badaniu PROFILE 1014 w grupie kryzotynibu zareportowano 14 różnych zdarzeń niepożądanych występujących (w większości z nich znamienne) częściej niż w grupie chemioterapii (tj. zaburzenie widzenia, biegunka, obrzęk, wymioty, zaparcia, podwyższony poziom transaminaz, infekcja górnych dróg oddechowych, ból brzucha, zaburzenia smaku, ból głowy, gorączka, zawroty głowy, ból kończyn, wydłużony odstęp QT).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza częstości zdarzeń niepożądanych na podstawie badań dodatkowych (tj. PROFILE 1001, PROFILE 1005, PROFILE 1007) wykazała, że głównie raportowano: zaburzenia w obrębie układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, zaparcia) oraz zaburzenia widzenia. Wyniki te są zbieżne z wnioskami płynącymi z analizy bezpieczeństwa w oparciu o badanie podstawowe PROFILE 1014.

Zgodnie z ChPL Xalkori do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: neutropenia, niedokrwistość, leukopenia, zmniejszenie apetytu, neuropatia, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, zawroty głowy, bradykardia, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka, obrzęk, zmęczenie. Z kolei często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: hipofosfatemia, niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, omdlenia, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie przelyku, niestrawność, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, torbiel nerki, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności XAL (I linia) + PEM (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia) vs PEM+CLP (linia) + XAL (II linia) + BSC/winorelbina/gemcytabina (III linia) przyjmując dożywotni horyzont czasowy (16 lat).

Z przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Xalkori w miejsce wybranych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Obliczony w AE wnioskodawcy współczynnik ICUR wynosi 1 062 tys. zł/QALY bez RSS oraz ██████████ z RSS, przekracza więc ustawowy próg opłacalności. W związku z tym wyniki analizy progowej przeprowadzonej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej wykazały, że wnioskowane ceny zbytu netto są znacznie wyższe niż wyznaczone wartości progowe. W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, iż największy wpływ na wzrost wskaźnika ICUR miało uwzględnienie innych wartości użyteczności stanów zdrowia w I linii leczenia (z badania *Chouaid 2013*) – wzrost

o ok. 66%. Równie wysoki wpływ na wzrost ICUR miało uwzględnienie docetakselu w II linii leczenia w ramieniu komparatora – wzrost o 62% bez RSS i 50% z RSS.

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ustawy refundacyjnej.

W AKL głównie ocenianym punktem końcowym było PFS, nie zaś OS, gdyż w badaniu PROFILE 1014 zastosowano *cross-over*, w związku z czym wnioskowanie na podstawie wyników dotyczących przeżycia całkowitego jest ograniczone. Dodatkowo, biorąc pod uwagę brak danych długookresowych dotyczących przeżycia pacjentów po zastosowaniu kryzotynibu istnieje niepewność dotycząca rzeczywistych, długoterminowych korzyści z leczenia. Podczas weryfikacji modelu elektronicznego wnioskodawcy stwierdzono, iż odsetek 5-letnich przeżyć stanowi mniej niż 10%, co jest wartością niższą od przedstawionych przez ekspertów, w związku z czym uznano, iż przedstawione wyniki wymodelowano stosując konserwatywne założenia. Największe wątpliwości wzbudził wybór komparatora w postaci pemetreksedu z cisplatyną, gdyż możliwe jest zastosowanie tańszych schematów terapeutycznych, aczkolwiek biorąc pod uwagę uzasadnienie wnioskodawcy oraz przeprowadzone obliczenia ostatecznie uznano, iż wybór komparatora jest prawidłowy. Dodatkowo zwrócono uwagę na uwzględnienie w II linii leczenia pemetreksedu, a nie docetakselu, który ma większe udziały w rynku. Zgodnie z wynikami AW w wariancie uwzględniającym docetaksel wartość ICUR w stosunku do wartości podstawowej, jak wskazano wcześniej, znacznie wzrasta.

Przeprowadzona walidacja modelu wnioskodawcy wykazała, iż z przyczyn technicznych nie jest możliwe wygenerowanie wyników analizy probabilistycznej oraz zweryfikowanie poprawności kalibracji krzywych OS i PFS, a to ogranicza wiarygodność przedstawionych wyników. Odnaleziono 3 opracowania farmakoekonomiczne, które uwzględniają tę samą interwencję i komparator, jednak tylko w przypadku jednego (CADTH 2015) możliwe było porównanie wyników dotyczących różnicy w zyskanych QALY: wykazano mniejszą różnicę w publikacji CADTH 2015 w porównaniu do niniejszej AE, co może wynikać z uwzględnienia krótszego, 4-letniego horyzontu czasowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w dwuletnim horyzoncie czasowym. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xalkori w ramach w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” bez uwzględnienia RSS spowoduje według szacunków wnioskodawcy wzrost wydatków po stronie płatnika publicznego wynoszący ok. 12,0 mln zł i 25,8 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariancie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xalkori spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] i [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

We wszystkich wariantach analizy wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Xalkori.

Największym ograniczeniem AWB są oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej, które oparto na podstawie opinii ekspertów. Zgodnie z opiniami ekspertów, które otrzymała Agencja, liczba pacjentów, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię medyczną w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej jest większa niż ta uwzględniona przez wnioskodawcę. W związku z powyższym postanowiono przeprowadzić obliczenia własne, które wykazały, że uwzględnienie maksymalnej liczebności (300 osób) powoduje wzrost wydatków inkrementalnych w wariancie bez RSS o 33,6 mln zł i 70,3 mln oraz w wariancie [redacted] względem wariantu podstawowego w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Dodatkowo należy podkreślić, iż określenie miesięcznej wielkości dostaw leku może być niewystarczające, szczególnie biorąc pod uwagę wskazane powyżej niedoszacowanie populacji docelowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Program lekowy początkowo przedstawiony przez wnioskodawcę różni się nieznacznie od programu zatwierdzonego po konsultacjach z Ministerstwem Zdrowia. Główne różnice to doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji do programu. Najistotniejsza wprowadzona zmiana dotyczy sposobu potwierdzenia występowania rearanżacji ALK u pacjenta. W celu jej wykrycia za konieczne uznano wykonanie badania FISH.

Leczenie zaawansowanego NDRP jest aktualnie finansowane w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)”. Kryzotynib, w analizowanej populacji, stosowany jest obecnie w drugiej lub trzeciej linii leczenia.

Eksperti kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów przedłożonego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Cztery rekomendacje refundacyjne (NICE, SMC, PTAC, CADTH) dla wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu są pozytywne z ograniczeniami. Zwraca się w nich głównie uwagę na skuteczność kryzotynibu w populacji pacjentów z ALK dodatnim, zaawansowanym NDRP. Jednocześnie podkreśla się, że koszt terapii musi zostać obniżony by uzyskać finansowanie.

Uwagi dodatkowe

Nd.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Camidge 2012** Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, Riely GJ, Solomon B, Ou SH, Kim DW, Salgia R, Fidias P, Engelman JA, Gandhi L, Jänne PA, Costa DB, Shapiro GI, Lorusso P, Ruffner K, Stephenson P, Tang Y, Wilner K, Clark JW, Shaw AT. 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 Oct;13(10):1011-9.
- Devarakonda 2015** Devarakonda S, Ganesh B, Mann J, Govindan R, Crizotinib: An orphan drug for treating non-small-cell lung cancer. *Expert Opinion on Orphan Drugs* (2015) 3:10 (1209-1218).
- Kwak 2010** Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Jänne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Mino-Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in Non-Small-Cell Lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28;363(18):1693-703.
- Liao 2015** Liao BC, Lin CC, Shih JY, Yang JC. Treating patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: latest evidence and management strategy. *Ther Adv Med Oncol.* 2015 Sep;7(5):274-90.
- O'Bryant 2013** O'Bryant CL, Wenger SD, Kim M, Thompson LA. Crizotinib: a new treatment option for ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Pharmacother.* 2013 Feb;47(2):189-97.
- Solomon 2016** Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E, Blackhall FH, Costa DB, Kim DW, Nakagawa K, Wu YL, Mekhail T, Paolini J, Tursi J, Usari T, Wilner KD, Selaru P, Mok TS. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 28 [Epub ahead of print].
- Solomon 2014** Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive Lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
- Protokół PROFILE 1014** PROFILE 1014: <http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1408440&viewType=Popup&viewClass=Suppl> [dostęp: 13.06.2017].
- Protokół PROFILE 1007** PROFILE 1007: <http://www.nejm.org/action/showSupplements?doi=10.1056%2FNEJMoa1214886&viewType=Popup&viewClass=Suppl> [dostęp: 13.06.2017].
- Shaw 2013** Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive Lung cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2385-94.
- NCT00932451** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932451> [dostęp: 13.06.2017].
- NCT01154140** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01154140> [dostęp: 13.06.2017].
- NCT00932893** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932893> [dostęp: 13.06.2017].
- NCT00585195** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00585195> [dostęp: 13.06.2017].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS CTT 2013** A berta Health Services (AHS). Non-small cel lung cancer stage IV. Clinical practice guideline LU-004, version 6, 2013
- ASCO 2015** Master G.A. et al., Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, vol 33, no 30, october 2015
- CADTH 2015** Rekomendacja CADTH (I linia leczenia). Dostęp on-line: <https://www.cadth.ca/xa-kori-resubmission-first-line-advanced-nsclc-details>
- ESMO 2016** Novello S. et al., Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v1-v27, 2016
- NCCN 2017** The National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-small cell lung cancer, Version 6.2017- maj, 2017
- NCI 2017** Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®). Stage IV NSCLC Treatment. Dostęp on-line: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page11>
- NICE 2011** National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lung cancer. The diagnosis and treatment of lung cancer. Issued: April 2011. NICE clinical guideline 121.
- NICE 2013** Rekomendacja NICE. Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta296>
- NICE 2016** Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA406] Published date: 28 September 2016 Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406>
- PTAC 2016** Rekomendacja PTAC. Dostęp on-line: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-cancer-treatments-subcommittee-minutes-2016-05.pdf>
- PTOK 2013** Krzakowski M., Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013

SIGN 2014	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of lung cancer, luty 2014 http://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf (dostęp:08.06.2017)
SMC 2016	Rekomendacja SMC. Dostęp on-line: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotin_b_Xalkori_FINAL_June_2016_for_website.pdf

Pozostałe publikacje

AWA kryzotynib	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 C34)”. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-13/2013
AWA ozymertynib	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Tagrisso (ozymertynib) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.7.2017.
AWA pembrolizumab	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)” Nr: OT.4351.18.2017
Berthelot 2000	Berthelot JM, Will BP, Evans WK et al. Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic non-small-cell lung cancer. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> . 2000; 92: 1321-9.
Beusterien 2010	Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, Bramham-Jones S. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010 May 18;8:50.
Brosnan 2014	Brosnan, Evelyn M., et al. "Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotin b." <i>Cancer</i> 120.5 (2014): 664-674.
Brown 2001	Brown R.E., Hutton J., Burrell A., Cost Effectiveness of Treatment Options in Advanced Breast Cancer in the UK, <i>Pharmacoeconomics</i> 2001; 19 (11): 1091-1102, doi:1170-7690/01/0011-1091/\$22.00/0.
Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>J Thorac Oncol</i> . 2013 Aug;8(8):997-1003.
ChPL Xalkori	Xalkori Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_pl.pdf
Djalalov 2014a	Djalalov S., Beca J., Hoch J.S., Krahn M., Tsao M.S., Cutz J.C., Leigh N.B., Cost Effectiveness of EML4-ALK Fusion Testing and First-Line Crizotin b Treatment for Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, <i>American Society of Clinical Oncology</i> , 2014, DOI: 10.1200/JCO.2013.53.1186.
Doyle 2008	Doyle S. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2008; 62: 374–80.
Eldar-Lissai 2008	Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E et al. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. <i>Value Health</i> 2008; 11: 172-9.
EMA 2015	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002489/WC500134761.pdf
Gay-Molina 2012	Gay-Molina JG., Sánchez-Kobashi R., Muciño-Ortega E., Gutiérrez-Colín CI., Galindo-Suárez RM., Economic analysis of the use of crizotinib, a tyrosine kinase ALK inhibitor, in the treatment of ALK positive non-small cell lung cancer in the Mexican setting., <i>Value In Health</i> 15 (2012), A277 – A575.
Goeree 2016	Goeree R, Villeneuve J, Goeree J, Penrod JR, Orsini L, Tahami Monfared AA. Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes. <i>J Med Econ</i> . 2016 Jun;19(6):630-44.
Grutters 2010	Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, Botter-weck A, Lambin P, Pijls-Johannesma M. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. <i>Thorax</i> . 2010 Oct;65(10):903-7.
Gutkowski 2008	Gutkowski, K., M. Hartley, and E. Kamińska. "Hepatotoksyczność leków—mechanizmy sprawcze." <i>Przegl Gastroenterol</i> 3 (2008): 271-275.
Lu 2016	Lu S., Zhang J., Ye M., Wang B., Wu B., Economic analysis of ALK testing and crizotinib therapy for advanced non-small-cell lung cancer., <i>Pharmacogenomics, Future Medicine Ltd.</i> , 2016 doi: 10.2217/pgs-2016-0017.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008 Oct 21;6:84. doi: 10.1186/1477-7525-6-84.
Nafees 2016	Nafees B, Loyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> . 2016 Mar 17.
Paz-Ares 2013	Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M i wsp. PARAMOUNT: final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2013; 31(23): 2895-902.
Sacco 2010	Sacco JJ, Botten J, Macbeth F, Bagust A, Clark P. The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicentre retrospective study. <i>PLoS One</i> . 2010 Jan 28;5(1):e8933.
Verduyn 2012	Verduyn SC, Biesma B, Schramel FM, van der Scheer FW, Langenfeld MK, de Peuter MA, Dingemans AM. Estimating quality adjusted progression free survival of first-line treatments for EGFR mutation positive non small cell lung cancer patients in The Netherlands. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2012 Sep 10;10:108.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego, Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2016;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej, Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2016;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna, Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2016;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet, Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2016;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2016;
- Załącznik 6. Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań, Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK, HealthQuest, Warszawa 2017.

Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W związku z obowiązującymi od sierpnia 2016 roku wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych.

Informacje wstępne:

- *nie podano informacji o konfliktach interesów autorów rekomendacji klinicznych opisanych w analizie problemu decyzyjnego.*

Analiza problemu decyzyjnego:

- *nie przeprowadzono dodatkowego porównania z innymi komparatorami (wyjaśnienie w rozdz. 3.6);*
- *wybrane punkty końcowe nie umożliwiają wykrycia potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami: przedstawione w badaniu wyniki OS nie są możliwe do wiarygodnego zinterpretowania z uwagi na przechodzenie pacjentów pomiędzy interwencjami (cross-over).*

Analiza kliniczna:

- *nie wyszukano danych na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej.*

Analiza ekonomiczna:

- *nie można zweryfikować opracowanego modelu: struktura modelu przedstawiona w MS Excel uniemożliwia wygenerowanie wyników analizy probabilistycznej ze względów technicznych;*
- *nie zastosowano korekty połowy cyklu;*
- *nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów: nie przetestowano wyższej wartości użyteczności stanu zdrowia w ramieniu komparatora, uznanej przez NICE za właściwą;*
- *nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu;*
- *w analizie probabilistycznej nie zdefiniowano i nie uzasadniono rozkładu zmiennych wejściowych.*

Analiza wpływu na budżet:

- nd