



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 74/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku

w sprawie oceny leku Xalkori (crizotinibum) kod EAN:

5909991004507, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotyningu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori (crizotinibum), kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twarde, kod EAN: 5909991004507, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotyningu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawy instrumentu dzielenia ryzyka i jego doprecyzowania w zakresie

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Kryzotyning jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)) (RTK) dopuszczonym do obrotu dopiero od 4 lat. Zgodnie z programem lekowym, populację docelową dla produktu leczniczego stanowią chorzy dorośli z ALK dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego, lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu, w stadium zaawansowania III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub w stadium rozsiewu (stopień zaawansowania klinicznego IV). Należy zwrócić uwagę, że powyższa grupa chorych, u których odmiana raka płuca wiąże się z mutacją ALK (+) oceniana jest na niewielką i występuje ona u około 2-5% pacjentów. W opinii ekspertów klinicznych liczba chorych w Polsce



z wskazaniami do stosowania kryzotynibu w ramach pierwszej linii leczenia może wynieść około 250-300 rocznie.

Głównymi warunkami dopuszczenia do ewentualnego leczenia w ramach I linii leczenia są:

- rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczolaka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanki gruczolaka lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu,
- zaawansowanie miejscowe stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV),
- potwierdzenie ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH),
- brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania,
- 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).

Rada podkreśla, że produkt leczniczy 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.

Należy podkreślić, że lek jest wprowadzony do leczenia dopiero od kilku lat stąd ze względu na wąską grupę leczonych chorych nie ma jeszcze wielu pewnych dowodów naukowych ukazujących jego wpływ na przedłużenie życia.

Jednak stwierdzono, że lek jest skuteczny jeśli chodzi o jakość życia i przeżycie wolne od nasilenia choroby. W badaniu klinicznym (PROFILE 1014) wykazano, że w populacji wnioskowanej tj. pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca 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%).

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. 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.

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.

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 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.

Należy podkreślić, iż w głównym badaniu 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.

Rada Przejrzystości podkreśla, iż z obliczeń i symulacji dokonanych przez analityków AOTMiT 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. Oznacza to, że kilkuletnie przeżycie będzie mogła osiągać nieliczna grupa leczonych pacjentów, przy bardzo wysokich kosztach leczenia.

Zdaniem ekspertów klinicznych lek kryzotynib powinien być wprowadzony do I linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem płuca z rearanżacją genu ALK. Są to z reguły ludzie młodzi z często w dużym stopniu zaawansowaną chorobą nowotworową, gdzie chemioterapia standardowa najczęściej (powyżej 50%) jest nieskuteczna. Ich zdaniem stosowanie kryzotynibu w pierwszej linii leczenia jest zdecydowanie korzystniejsze dla tych chorych, aniżeli takie leczenie drugorzutowe. Terapia tymi lekami jest zazwyczaj bezpieczna i bardzo dobrze tolerowana przez chorych. Obserwowano 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.

Lek jest refundowany w I linii leczenia w wielu państwach Unii Europejskiej, w tym w Czechach.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach badania PROFILE 1014, w którym wykazano, iż stosowanie kryzotynibu w porównaniu z dwoma lekami: pemetreksed z cisplatyną jako komperatorem, 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), $p = 0,36$.

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 wartość ICUR znacznie przekracza ustawową wartość progu opłacalności. Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na raka płuca z ALK+ leku 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.

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 z RSS o [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.

W ramach zaproponowanego RSS wnioskodawca, [REDACTED]

Rada zwraca też uwagę, że [REDACTED]

W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4351.19.2017, „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)«". 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.