



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego:
„Leczenie niedrobnokomórkowego
raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.6.2017

Data ukończenia: 5 stycznia 2018 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

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
C-MET	protoonkogen MET (ang. <i>mesenchymal-epithelial transition</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DOR	odpowiedź na leczenie i czas jej trwania
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptory nabłonkowego czynnika wzrostu
EGFR-TKI	inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia
EORTC QLQ-LC13	kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górną granicą normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HGF	czynnik wzrostu hepatocytów (ang. <i>hepatocyte growth factor</i>)

HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów w Ochronie Zdrowia (ang. <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
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 (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby (ang. <i>progression disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
ROS1	receptor kinazy tyrozynowej (kodowana przez gen ROS1)
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)
RB	korzyść względna (relative benefit)

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (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
TFR	czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to first response</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 844, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3.	Komentarz Agencji	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	61
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	62
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	63
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski	67
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	70
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	71
14.	Źródła.....	72
15.	Załączniki.....	75
15.1.	Analizy wnioskodawcy.....	75
15.2.	Aktualnie refundowane leki	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.10.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4604.802.2017.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze, EAN: 5909991004507
 - Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze, EAN: 5909991004484
 - Wnioskowane wskazanie:
„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 (kryzotynib), kapsułki twarde, 250 mg - ██████████ zł
 - Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 200 mg - ██████████ zł
-

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 20.10.2017 r., znak PLA.4604.802.2017.PB (data wpływu do AOTMiT 24.10.2017 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. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze, EAN: 5909991004507;
- Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze, 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 10.11.2017 r., znak OT.4331.6.2017.JM.KP.ALW.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6.12.2017 r. pismem znak OT.4331.6.2017.ALW.14 z dnia 5.12.2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xalkori stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDAKTOWANE], Warszawa, lipiec 2017;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Xalkori stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDAKTOWANE], Warszawa, lipiec 2017;
- Analiza ekonomiczna dla leku Xalkori stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDAKTOWANE], Warszawa, lipiec 2017;
- Analiza wpływu na system ochrony i analiza racjonalizacyjna dla leku Xalkori stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDAKTOWANE], Warszawa sierpień 2017;
- Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań „Kryzotynib (Xalkori) w leczeniu zaa-wansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ROS1”, [REDAKTOWANE], Warszawa grudzień 2017.

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	<ul style="list-style-type: none"> Xalkori, kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze, EAN: 5909991004507; Xalkori ,kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze, EAN: 5909991004484;
Kod ATC	L01XE16 - leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Substancja czynna	kryzotynib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z potwierdzoną rearanżacją w genie ROS-1, z zastosowaniem kryzotynibu zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"
Dawkowanie	<p>Leczenie produktem Xalkori powinno być rozpoczęte i prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Badanie ALK i ROS1</p> <p>Przy kwalifikacji pacjentów do leczenia produktem Xalkori konieczne jest wykonanie dokładnego i zwalidowanego testu na obecność ALK lub ROS1.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia kryzotynibem należy potwierdzić, że u danego pacenta występuje ALK-dodatni lub ROS1-dodatni NDRP. Ocenę należy przeprowadzić w laboratoriach z udokumentowanym doświadczeniem w specjalistycznej technologii, która jest wykorzystywana w takich badaniach.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecany schemat dawkowania produktu Xalkori to 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę) przyjmowane w sposób ciągły.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki, produkt należy przyjąć jak najszybciej. Jeżeli pozostało mniej niż 6 godzin do następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dwóch dawek w tym samym czasie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p>Dostosowanie dawki</p> <p>W zależności od indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki. Gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę produktu Xalkori należy zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku gdy konieczne jest dalsze zmniejszanie dawki, można ją zmodyfikować do 250 mg raz na dobę, po uwzględnieniu indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia.</p>
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Kryzotyn b jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK i jego wariantów onkogennych. Kryzotynib jest także inhibitorem kinazy tyrozynowej dla receptora czynnika 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. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost, oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK, 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. Kryzotynib wykazywał znaczącą aktywność przeciwnowotworową w badaniach przeszczepów heterogenicznych u myszy, gdzie nowotwory generowano przy użyciu panelu linii komórek NIH-3T3 zmodyfikowanych w celu ekspresji kluczowych fuzyji 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>.</p>

Zródło: 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 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 lipca 2016 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Xalkori jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> - leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca; - leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca; - leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Xalkori

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia lekowa nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Produkt leczniczy Xalkori był natomiast oceniany w innych wskazaniach niż wnioskowane:

- 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 (rekomenacja nr 114/2013) uznali za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib);
- w 2017 we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34) w ramach I linii leczenia w programie lekowym. Rada Przejrzystości (stanowiska nr 73/2017 i 74/2017) uznała finansowanie za zasadne, natomiast Prezes Agencji (rekomenacja nr 45/2017) uznał za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Xalkori 250 mg: [redacted] Xalkori 200 mg: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (1151.0, Kryzotynib)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z potwierdzoną rearanżacją w genie ROS-1, z zastosowaniem kryzotynibu zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)"</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>I linia leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego podtypu (ang. Not Otherwise Specified, NOS); 2) stopień zaawansowania miejscowego III z wyłączeniem chorych kwalif kujących się do leczenia radykalnego lub stadium uogólnienia (stopień IV) na podstawie badań obrazowych; 3) potwierdzenie obecności rearanżacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH); 4) brak przebytej chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca o charakterze paliatywnym; 5) brak przebytego leczenia inh bitorami kinazy tyrozynowej ROS-1 - do programu, kwalif kowani są pacjenci uprzednio leczeni kryzotynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii (w celu zapewnienia kontynuacji leczenia), o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełnione były kryteria kwalifikacji do program lekowego oraz nie stwierdzono kryteriów uniemożliwiających włączenie do programu; 6) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w OUN po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia; 7) możliwość zmierzenia zmian nowotworowych; 8) wiek powyżej 18 roku życia; 9) stopień sprawności 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 10) 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); 11) 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; 12) 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; 13) potwierdzenie prawidłowej 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; 14) 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> <p>II lub III linia leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego podtypu (ang. Not Otherwise Specified, NOS); 2) stopień zaawansowania miejscowego III z wyłączeniem chorych kwalif kujących się do leczenia radykalnego lub stadium uogólnienia (stopień IV) na podstawie badań obrazowych; 3) potwierdzenie obecności rearanżacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH); 4) potwierdzenie progresji po przebytej chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca o charakterze paliatywnym 1 i/lub 2 linii; 5) brak przebytego leczenia inh bitorami kinazy tyrozynowej ROS-1 - do programu, kwalif kowani są pacjenci uprzednio leczeni kryzotynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii (w celu zapewnienia kontynuacji leczenia); 6) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w OUN po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapii) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed rozpoczęciem leczenia;

	<p>7) możliwość zmierzenia zmian nowotworowych;</p> <p>8) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>9) stopień sprawności 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</p> <p>10) 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);</p> <p>11) potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego;</p> <p>a) liczba granulocytów większa lub równa 1500/mm³;</p> <p>b) liczba trombocytów większa lub równa 100 000/mm³;</p> <p>12) potwierdzenie prawidłowej czynności nerek:</p> <p>a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min;</p> <p>13) potwierdzenie prawidłowej czynności wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>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;</p> <p>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania leku (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego).</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:</p> <p>1) z zasadami terapii określonymi w ust. 4.1 (dotyczącego bezpośrednio kryzotynibu – komentarz analityka Agencji) oraz</p> <p>2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 6 (dotyczącymi całego programu - komentarz analityka Agencji).</p> <p>Kryzotyn b (ust. 4.1)</p> <p>1) Stosowanie kryzotynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych;</p> <p>2) W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>b) w czasie leczenia – co 8 tygodni;</p> <p>3) Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <p>a) zmiany pierwotnej:</p> <p>- badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;</p> <p>b) 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;</p> <p>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;</p> <p>5) Ocenę wyniku leczenia (odpowieź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>).</p> <p>Kryteria wyłączenia z programu (ust. 6)</p> <p>Leczenie przy wykorzystaniu kryzotynibu (ust. 6.1)</p> <p>1) progresja choroby:</p> <p>a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub</p> <p>b) pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany - potwierdzone w badaniu przedmiotowym lub obrazowym z wyjątkiem nowych zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN);</p> <p>U chorych z progresją w obrębie OUN dopuszcza się kontynuację leczenia kryzotynibem po przeprowadzeniu radioterapii na obszar OUN (SBRT lub WBRT). Rekomenduje się odstawienie kryzotynibu 1 dzień przed rozpoczęciem radioterapii i wznowienie leczenia następnego dnia po zakończeniu napromieniania.</p> <p>2) pogorszenie stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria);</p> <p>4) nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia według kryteriów CTC;</p> <p>5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>8) rezygnacja chorego - wycofanie zgody na udział w programie;</p>

<p>Schemat dawkowania leków w programie</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Zalecana dawka dobowa kryzotynibu 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>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</p>	<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia Kryzotyn b w pierwszej oraz drugiej lub trzeciej linii leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka gruczołowego płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą tkanki raka gruczołowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca bez ustalonego podtypu (ang. <i>Not Otherwise Specified, NOS</i>); 2) potwierdzenie obecności rearanżacji w genie ROS-1 na podstawie badania metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (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 ciążowy 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>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia Kryzotyn b w pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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; <p>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> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia Kryzotyn b w pierwszej, drugiej lub trzeciej linii leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>Badania wykonywane są co 8 tygodni</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

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

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że potencjalnymi problemami w związku ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej są: „sprawne wykonanie panelu badań genetycznych w kierunku mutacji EGFR, rearanżacji ALK i ROS1”, trudności w dostępie pacjentów do oznaczenia mutacji, które „wykonywane są jedynie w ośrodkach referencyjnych” lub „finansowanie”.

Populacja określona w ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz we wniosku refundacyjnym jest zgodna z treścią zapisów programu lekowego oraz analizami wnioskodawcy i obejmuje dorosłych pacjentów z ROS-1 dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wskazania określone kryteriami włączenia do programu lekowego doprecyzowują je m.in. w zakresie sposobu potwierdzenia obecności rearanżacji ROS1 przy pomocy fluorescencyjnej hybrydyzacji (FISH) oraz pod względem charakterystyki histologicznej i/ lub cytologicznej nowotworu.

Lek Xalkori jest obecnie refundowany w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych w grupie 1151.0 – Kryzotynib, w drugiej lub trzeciej linii leczenia u pacjentów z potwierdzoną mutacją w genie ALK 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.

W ramach zaproponowanego RSS wnioskodawca,

Należy zwrócić uwagę, iż wyznaczony na podstawie danych DGL za okres styczeń - wrzesień 2017 r., koszt kryzotynibu (opakowanie 250 mg ~7 200 zł, opakowanie 200 mg ~8 100 zł) w ramach aktualnych refundowanych wskazań jest niższy niż aktualnie wnioskowana cena tego leku

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia dzieli się na:

1. niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków,
2. drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków.

[Szczeklik 2016]

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 30,0% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17,1% u kobiet (w 2014 r.). Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014. Krajowy Rejestr Nowotworów nie opublikował danych z lat 2015-2016.

Tabela 5. Liczba zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004-2014 [dane KRN]

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	15 704	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
Łącznie	20 314	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003

Tabela 6. Liczba zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2004-2014 [dane KRN]

	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
Łącznie	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 616	22 628	23 176

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,8 na 100 000, natomiast u kobiet – 18,0 na 100 000.

Wśród raków płuca, NDRP jest najczęściej rozpoznawanym typem histologicznym i stanowi około 85% zdiagnozowanych nowotworów płuca. U większości chorych (ok. 58%) NDRP diagnozowany jest w III/IV stopniu zaawansowania. Rearanżacja genu ROS1 występuje w przypadku około 1-2% pacjentów z NDRP.

[APD Xalkori, Howlader 2011, Rzyman 2008, Gainor 2013]

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. 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 NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN 2017 jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy [Szczeklik 2016, KRN 2014, AWA OT.4351.38.2016, NCCN 2017].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Substancje czynne stosowane w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”, zgodnie z danymi NFZ z SMPT (e-mail z dnia 17.11.2017 r.)

Substancja czynna	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	Łącznie
I linia						
pemetreksed	540	527	623	595	504	2 787
afatynib	-	-	33	101	74	222
erlotynib	28	67	91	82	65	333
gefitynib	56	56	49	68	50	279
Łącznie	621	649	795	842	706	3 611
II linia leczenia						
pemetreksed	136	128	131	129	94	618
docetaksel	356	164	-	-	-	520
erlotynib	64	40	18	27	17	166
gefitynib	-	10	12	16	13	51
kryzotynib	-	-	-	1	30	31
Łącznie	555	338	161	172	154	1 380
Łącznie I i II linia	1 162	980	952	1010	860	4 902

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 8. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań z ocenianym wskazaniem w ciągu roku w Polsce	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	ekspert nie przedstawił	„Liczba chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego w stadium zaawansowanym z rearanżacją w genie ROS1 – około 50”	„I linia 100% (wszyscy chorzy na raka gruczołowego z rearanżacją w genie ROS1 powinni otrzymać kryzotynib w I linii leczenia) II linia: nie dotyczy – leczenie kryzotynibem chorych z przedmiotowym wskazaniem powinno być stosowane w ramach I linii III linia: nie dotyczy – leczenie kryzotynibem chorych

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce z ocenianym wskazaniem	Liczba nowych zachorowań z ocenianym wskazaniem w ciągu roku w Polsce	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
			z przedmiotowym wskazaniem powinno być stosowane w ramach I linii Łącznie: około 100 (liczba mniejsza niż ogólna z uwagi na kryteria proponowanego programu)"
Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	„70”	„50”	„I linia: 80% II linia: 10% III linia: 10% Łącznie: 100%”
Dr n. med. Marek Ziobro Kierownik Kliniki Nowotworów Układowych i Uogólnionych	„ok. 75 jest kryteria spełnia ok. 50”	„ok. 75 nowych kryteria spełnia 50”	„I linia: 60% II linia: 30% III linia: 10% Łącznie: 100%”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła danych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse (NGC), (www.guideline.gov);
- Trip (www.tripdatabase.com);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), (www.ptok.pl);
- European Society for Medical Oncology (ESMO), (www.esmo.org);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (www.nice.org.uk/guidance);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (www.sign.ac.uk);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (BHCKC), (<https://kce.fgov.be/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), (www.nccn.org);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), (www.asco.org);
- Cancer Care Ontario (CCO), (www.cancercare.on.ca);
- Alberta Health Services (AHS), (www.albertahealthservices.ca);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), (www.nzgg.org.nz/search);
- strony polskich towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Ponadto przeszukano stronę Prescrire International (PI) (<http://english.prescrire.org/en>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 28.12.2017 i 02.01.2018 r. Wykorzystano słowa kluczowe: non-small cell lung cancer. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne, opracowane przez 12 organizacji. Rekomendacje są spójne pod względem zaleceń. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GE 2014 (Polska)	Chemioterapia I linii powinna być rozważana u pacjentów spełniających następujące kryteria: stopień zaawansowania IV lub IIIB, nie kwalifikujący się do paliatywnej radioterapii; stopień sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji WHO oraz – u wybranych chorych – stopień 2; możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie; niewielki ubytek lub prawidłowa masa ciała; nieobecność współwystępujących chorób uniemożliwiających przeprowadzenie zaplanowanego leczenia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zaleca się stosowanie dwulekowych schematów z udziałem cisplatyny i leku III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetrekse). Nie powinno się przekraczać 4 cykli leczenia, z wyjątkiem chorych, u których w kolejnych badaniach stwierdza się postępującą odpowiedź; w tej grupie można podać dodatkowo dwa cykle. U chorych na niepłaskonabłonkowego raka (szczególnie gruczołakoraka) można rozważyć zastosowanie w I linii leczenia schematu zawierającego cisplatynę i pemetrekse. W trakcie chemioterapii konieczne jest wykonywanie co dwa cykle badań oceniających obiektywną odpowiedź na leczenie. W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i zastosować leczenie objawowe według wskazań.</p> <p>Chemioterapia II linii może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy pod wpływem pierwszorazowego leczenia uzyskali obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia. W leczeniu II linii można zastosować docetaksel lub pemetrekse, natomiast nie ma uzasadnienia dla stosowania innych leków. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetrekse – rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – rak płaskonabłonkowy). U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatynę. Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.</p> <p>W przypadku mutacji genu EGFR leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (IKT) zarówno w I, jak i II linii wydaje się skuteczniejsze od chemioterapii. Rola IKT u chorych bez mutacji lub zwiększonej liczby kopii EGFR w komórkach nowotworu jest wątpliwa. Dotychczasowy stan wiedzy nie pozwala na zalecanie stosowania cetuksymabu u chorych na zaawansowanego NDRP.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>
<p>PTOK 2014 (Polska)</p>	<p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie chemioterapii, leków z grupy IKT EGFR (gefitynibu lub erlotynibu), paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej i preferencji chorego.</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 rozważać u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chory 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 natomiast wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz nieznacznie 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.), paklitakselem (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 rozważać podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetrekse, 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 pemetkselem — 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. Pemetrekse 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 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecane w I linii leczenia NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erlotynib, gefitynib lub afatynib (gdy potwierdzono mutację EGFR), - kryzotynib lub certynib (potwierdzona rearanżacja genu ALK), - kryzotynib (potwierdzona mutacja genu ROS1), - pembrolizumab (PD-L1 pozytywny 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:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	<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 PS 2:</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** <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>Zalecane w II linii leczenia NDRP</p> <p>Pacjenci z NDRP, z pozytywną mutacją EGFR, po progresji na erlotynib, afatyn b lub gefitynib stosowany w ramach I linii leczenia, mogą rozważyć: miejscową terapię lub kontynuować erlotynib, afatynib lub gefityn b (w przypadku braku objawów lub z objawami uogólnionymi ze zmianami izolowanymi) lub ozymertyn b (w przypadku mutacji T790M) [kategoria 1] (w sytuacji braku objawów lub z objawami uogólnionymi z wieloma zmianami), afatynib z cetuksymabem (w sytuacji objawów uogólnionych z wieloma zmianami). Pacjenci z NDRP, z pozytywną mutacją EGFR, po progresji na ozymetryn b mogą rozważyć: miejscową terapię lub kontynuować ozymetrynib (w przypadku braku objawów lub z objawami uogólnionymi ze zmianami izolowanymi).</p> <p>Pacjenci z rearanżacją ALK, po progresji na I linię leczenia, mogą rozważyć: miejscową terapię, kontynuować alektyn b, kryzotynib lub cerytynib (w przypadku braku objawów lub objawów uogólnionych ze zmianami izolowanymi) lub też cerytynib, alektyn b lub brigatynib (jeżeli nie były wcześniej podawane; w przypadku braku objawów lub wielu zmian).</p> <p>Pacjenci z mutacją BRAF V600E, po progresji na I linię leczenia, mogą rozpocząć leczenie dabrafenibem z trametyn b (jeżeli nie był wcześniej stosowany).</p> <p>Pacjenci z gruczolakorakiem, rakiem olbrzymiokomórkowym i bez ustalonego podtypu oraz z rakiem płaskonabłonkowym, w stanie sprawności 0-2, po progresji I linii leczenia mogą otrzymywać: systemowe inhibitory immunologicznego wychwyty (preferowane); niwolumab [kategoria 1] lub pembrolizumab [kategoria 1], lub atezolizumab [kategoria 1]; inne systemowe terapie: docetaksel, gemcytabinę, ramucirumab+docetaksel (we wszystkich typach raków) lub pemetreksed (w raku niepłaskonabłonkowym).</p> <p>Dalszymi opcjami leczenia, w przypadku kolejnej progresji, jest najlepsza opieka paliatywna lub udział w badaniu klinicznym.</p> <p>[Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej].</p> <table border="1" data-bbox="357 1267 1390 1547"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 1267 568 1308">Kategoria dowodów</th> <th data-bbox="568 1267 1390 1308">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 1308 568 1364">Kategoria 1</td> <td data-bbox="568 1308 1390 1364">W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1364 568 1422">Kategoria 2A</td> <td data-bbox="568 1364 1390 1422">W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1422 568 1480">Kategoria 2B</td> <td data-bbox="568 1422 1390 1480">W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1480 568 1547">Kategoria 3</td> <td data-bbox="568 1480 1390 1547">W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> </tbody> </table>	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.
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>NCI 2017 (Stany Zjednoczone)</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 irynotekaniem 										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	<ul style="list-style-type: none"> 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 małocząsteczkowym inh bitorem 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 i 2017 (Europa)</p>	<p>Zalecane w I linii leczenia NDRP:</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, afatyn bu [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> <p>Zalecane w II linii leczenia NDRP</p> <p>U pacjentów z NDRP w stopniu sprawności 0-2 w skali ECOG, z kliniczną lub radiologiczną progresją po chemioterapii I linii, należy stosować chemioterapię II linii [I, A]. Porównywalną opcją w II linii leczenia jest terapia składająca się z pemetreksedu lub z docetakselu [I, B]. Niwolumab zaleca się m.in. u wcześniej leczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP, także z ekspresją PD-L1 [I, B]. Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem jest opcją terapeutyczną u pacjentów z gruczolakorakiem, szczególnie u tych z progresją w ciągu 9 miesięcy od rozpoczęcia chemioterapii w I linii [II, B]. Terapia skojarzona ramucirumabu z docetakselem jest opcją leczenia u pacjentów z NDRP, z progresją po I linii leczenia, w stanie sprawności 0-2, bez względu na histologię [I, B]. Pembrolizumab zaleca się u pacjentów, wcześniej leczonych chemioterapią opartą na platynie, z ekspresją PD-L1 [I, A].</p> <p>U pacjentów niedopasowanych do chemioterapii, o nieznanym statusie EGRF lub z dz kim typem EGFR, potencjalną opcją leczenia może być erlotynib [III, C]. Można go także zastosować jako II linię leczenia w czasie progresji na chemioterapię oparta na platynie u pacjentów z mutacją EGFR [I, A]. Ozymertyn b jest zalecany, u pacjentów z oporną mutacją EGFR T790M, po leczeniu IKT EGFR [III, A]. W sytuacji, gdy nie ma możliwości wykonania ponownej biopsji lub gdy nie wykryto mutacji EFGR T790M u pacjentów, z progresją po IKT EGFR, standardem opieki jest chemioterapia (dwuskładnikowa) oparta na platynie [I, A].</p> <p>Każdy pacjent z NDRP z rearanżacją ALK powinien otrzymać kryzotyn b jako kolejną linię terapii, jeżeli nie otrzymał go wcześniej [I, A]. U pacjentów z progresją na IKT ALK zaleca się zastosowanie inhibitorów drugiej generacji, takich jak: kerytynib, alektynib [III, A].</p> <table border="1" data-bbox="357 1234 1390 1809"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 1234 552 1272">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="552 1234 1390 1272">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 1272 552 1310">A</td> <td data-bbox="552 1272 1390 1310">Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1310 552 1370">B</td> <td data-bbox="552 1310 1390 1370">Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1370 552 1431">C</td> <td data-bbox="552 1370 1390 1431">Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1431 552 1469">D</td> <td data-bbox="552 1431 1390 1469">Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1469 552 1507">E</td> <td data-bbox="552 1469 1390 1507">Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane</td> </tr> <tr> <th data-bbox="357 1507 552 1545">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="552 1507 1390 1545">Definicja</th> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1545 552 1628">I</td> <td data-bbox="552 1545 1390 1628">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="357 1628 552 1688">II</td> <td data-bbox="552 1628 1390 1688">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="357 1688 552 1727">III</td> <td data-bbox="552 1688 1390 1727">Prospektywne badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1727 552 1765">IV</td> <td data-bbox="552 1727 1390 1765">Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1765 552 1809">V</td> <td data-bbox="552 1765 1390 1809">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 2017 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>W I linii leczenia pacjentów z NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK lub ROS1 i z dobrym stanem sprawności 0 lub 1 (odpowiedni 2): <ul style="list-style-type: none"> - z wysoka ekspresją PD-L1 i bez przeciwwskazań zalecany jest pembrolizumab [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna]; - z niską ekspresją PD-L1 zalecane są różne kombinacje cytotoksycznych chemioterapii (z lub bez bewacyzumabem jeżeli pacjent otrzymuje karboplatynę lub pacitaksel). [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna], Schematy oparte o nie-platynę [jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba]; 																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p>- brakuje wystarczających dowodów aby zalecać bewacyzumab w skojarzeniu z pemetreksedem i karboplatiną;</p> <p>- inne leczenie celowane w tej populacji pacjentów jest niezalecane;</p> <ul style="list-style-type: none"> • z mutacjami EGFR: <p>- zalecane jest zastosowanie afatyn bu, erlotynibu lub gefitynibu [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna];</p> <ul style="list-style-type: none"> • z rearanżacją ALK: <p>- zalecane jest zastosowanie kryzotynibu [jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana];</p> <ul style="list-style-type: none"> • z rearanżacją ROS1: <p>- zalecane jest zastosowanie kryzotynibu [jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: niska];</p> <p>W II linii leczenia pacjentów z NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK lub ROS1 i z dobrym stanem sprawności 0 lub 1 (odpowiedni 2): <p>- z wysoką ekspresją PD-L1 i bez przeciwwskazań, którzy otrzymali I linię chemioterapii i nie dostali immunoterapii zaleca się do stosowania monoterapię: niwolumabem, pembrolizumabem lub atezolizumabem [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna].</p> <p>- z negatywną lub nieznaną ekspresją PD-L1 i bez przeciwwskazań, którzy otrzymali wcześniej I linię chemioterapii, niwolumab lub atezolizumab zaleca się różne kombinacje chemioterapii cytotoksycznej [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna].</p> <p>- nie są zalecane inne inhibitory punktów kontrolnych lub ich kombinacje czy immunoterapie z chemioterapią.</p> <p>- którzy w I linii leczenia otrzymali immunologiczny inhibitor zaleca się różne kombinacje chemioterapii cytotoksycznej (opartej na platynie [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna] lub nie opartej na platynie [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna]).</p> <p>- z przeciwwskazaniem do immunologicznego inhibitora po I linii leczenia, zaleca się do stosowania docetaksel [jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana].</p> <p>- z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy nie otrzymali wcześniej pemetreksedu, zaleca się go do stosowania [jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana].</p> <ul style="list-style-type: none"> • z mutacjami EGFR: <p>- z progresją po I linii leczenia opartej na IKT i obecnością odpornej mutacji T790M zaleca się ozymertynib [jakość dowodów: wysoka, siła rekomendacji: silna], a bez mutacji T790M – dublet platyny [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna].</p> <p>- którzy otrzymali IKT w I linii leczenia i mieli wstępną odpowiedź, a następnie doświadczyli wolnej lub minimalnej progresji choroby w odosobnionych miejscach, opcją terapeutyczną jest IKT EGFR z terapią miejscową dla odizolowanych miejsc [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: słaba].</p> <ul style="list-style-type: none"> • z rearanżacją ROS1: <p>- którzy nie otrzymali wcześniej kryzotynibu, jest on zalecany [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: umiarkowana].</p> <p>- którzy otrzymali wcześniej kryzotynib zaleca się terapię opartą na platynie z lub bez bewacyzumabu [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: umiarkowana].</p> <ul style="list-style-type: none"> • z mutacjami BRAF: <p>- bez wcześniejszej immunoterapii i z wysoką ekspresją RD-L1 zaleca się: atezolizumab, niwolumab lub pembrolizumab [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: słaba].</p> <p>- z wcześniejszą immunoterapią zaleca się monoterapię dabrafenibem lub w skojarzeniu z trametynem w III linii leczenia jako opcję [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: umiarkowana].</p> <p>W III linii leczenia pacjentów z NDRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bez mutacji EGFR lub rearanżacji ALK lub ROS1, z rakiem płaskonabłonkowym, w dobrym stanie sprawności 0-1 (i właściwy 2), którzy otrzymali chemioterapię z lub bewacyzumabu i immunoterapię opcjami leczenia są pemetreksed lub docetaksel [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna]. • z mutacjami EGFR, którzy otrzymali wcześniej inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR i chemioterapie oparta na platynie nie ma wystarczających danych do zalecania immunoterapii jako preferencyjnej do chemioterapii (pemetreksed lub docetaksel [nieformalny konsensus, jakość dowodów: niewystarczająca, siła rekomendacji: słaba]). <p>W IV linii leczenia powinno się rozważyć leczenie eksperymentalne, udział w badaniu klinicznym i kontynuować najlepszą opiekę paliatywną.</p> <table border="1" data-bbox="357 1845 1390 2051"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 1845 571 1883">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="571 1845 1390 1883">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 1883 571 1966">Wysoka</td> <td data-bbox="571 1883 1390 1966">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="357 1966 571 2051">Średnia</td> <td data-bbox="571 1966 1390 2051">Można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach z niewielkimi kilkoma wyjąkami; drobnymi obawami dotyczącymi jakości badania.</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 wynikach z niewielkimi kilkoma wyjąkami; drobnymi obawami dotyczącymi jakości badania.
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 wynikach z niewielkimi kilkoma wyjąkami; drobnymi obawami dotyczącymi jakości badania.						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje											
	<p>Słaba</p>	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; obawach dotyczących jakości badania.										
	<p>Jakość dowodów</p>	<p>Definicja</p>										
	<p>Wysoka</p>	Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści.										
	<p>Średnia</p>	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.										
	<p>Niska</p>	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.										
	<p>Niewystarczająca</p>	Przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.										
<p>SIGN 2014 (Szkocja)</p>	<p>I linia leczenia Pacjentom z zaawansowanym NDRP z mutacją genu EGFR w pierwszej linii zaleca się inhibitory 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> <p>II linia leczenia W II linii leczenia systemowego pacjentów z NDRP, z dobrym stanem ogólnym 0-2, z nawrotem choroby po wcześniejszej chemioterapii, powinno się rozważyć monoterapię: docetakselem lub erlotynibem [A]. Pemetreksed powinien być rozważony w II linii u pacjentów z zaawansowanym, niepłaskonabłonkowym NDRP, po wcześniejszym leczeniu [A].</p> <table border="1" data-bbox="357 1070 1390 1323"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 1070 549 1099">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="549 1070 1390 1099">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 1099 549 1137">1++</td> <td data-bbox="549 1099 1390 1137">Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo małym ryzykiem wystąpienia błędu</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1137 549 1176">1+</td> <td data-bbox="549 1137 1390 1176">Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędu</td> </tr> <tr> <th data-bbox="357 1176 549 1214">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="549 1176 1390 1214">Definicja</th> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1214 549 1323">A</td> <td data-bbox="549 1214 1390 1323">Co najmniej jeden dowód stopnia 1++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu), które bezpośrednio dotyczą docelowej populacji lub dowody składające się głównie z badań stopnia 1+ (metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem błędu), mające bezpośrednie odniesienie się do populacji docelowej i spójne wyniki.</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	Siła rekomendacji	Definicja	A	Co najmniej jeden dowód stopnia 1++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu), które bezpośrednio dotyczą docelowej populacji lub dowody składające się głównie z badań stopnia 1+ (metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem błędu), mające bezpośrednie odniesienie się do populacji docelowej i spójne wyniki.
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											
Siła rekomendacji	Definicja											
A	Co najmniej jeden dowód stopnia 1++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu), które bezpośrednio dotyczą docelowej populacji lub dowody składające się głównie z badań stopnia 1+ (metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem błędu), mające bezpośrednie odniesienie się do populacji docelowej i spójne wyniki.											
<p>AHS CTT 2012 i 2013 (Kanada)</p>	<p>Badanie mutacji EGFR powinno odbywać się dla wszystkich kwalifikujących się pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i rakiem gruczołowym, u których jest rozważana terapia I linii gefitynibem – niezależnie od płci, rasy oraz palenia tytoniu.</p> <p>Pacjenci z NDRP (III stadium), u których rezerwa płucna wyklucza zastosowanie radykalnej radioterapii, zaleca się paliatywną chemioterapię i/lub radioterapię. W ramach II linii chemioterapii zaleca się do stosowania: docetaksel, erlotynib lub pemetreksed.</p> <p>U pacjentów z zaawansowanym NDRP (IV stadium) w II lub kolejnych liniach leczenia zaleca się monoterapię docetakselem lub erlotynibem w płaskonabłonkowym raku lub monoterapię lekiem, który nie był jeszcze zastosowany.</p> <p>Kryzotynib został zatwierdzony, przez pCODR, do stosowania w II linii terapii u pacjentów, którzy posiadają rearanżację genu ALK.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>											
<p>KCE 2013 (Belgia)</p>	<p>Chemioterapia jest zalecana u pacjentów z NDRP w stanie IV, z dobrym stanem sprawności (0-1 wg ECOG i w niektórych przypadkach 2 wg ECOG) [silna, wysoki].</p> <p>IKT EGFR, ze względu na lepszą tolerancję leczenia, powinien być zaoferowany w I linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją EGFR [silna, umiarkowany];</p> <p>IKT EGFR powinien być zaoferowany w II linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją EGFR, jeżeli nie były wcześniej stosowane [silna, umiarkowany].</p> <p>Zastosowanie IKT w II lub III linii leczenia powinno być ograniczone do pacjentów z aktywną mutacją EGFR, ale nie byli jeszcze nimi leczeni lub tych, którzy nie są rozważani do dalszej chemioterapii, a mutacja EGFR nie mogła być określona, pomimo podjętych wysiłków [silna, bardzo niskie].</p> <p>Pemetreksed jest preferowany (nad gemcytabiną) u pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP w każdej linii leczenia [silna, niski]. Kryzotynib jest zalecany w II linii leczenia pacjentów z mutacją ALK [silna, niski].</p>											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	<p>Zastosowanie pemetreksedu (tylko w niepłaskonabłonkowym NDRP) lub docetakselu jest akceptowalne w II linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NDRP, z dobrym stanem ogólnym, z progresją na lub po terapii I linii opartej na platynie [słaba, bardzo niskie].</p> <table border="1" data-bbox="357 338 1390 680"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 338 552 376">Poziom dowodów</th> <th data-bbox="552 338 1390 376">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 376 552 436">wysoki</td> <td data-bbox="552 376 1390 436">Pewność, że prawdziwy efekt jest bliski temu oszacowanemu (RCT bez istotnych ograniczeń lub przekonujące dowody z badań obserwacyjnych)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 436 552 517">umiarkowany</td> <td data-bbox="552 436 1390 517">Umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt jest prawdopodobnie bliski temu oszacowanemu, ale jest możliwe, że jest zupełnie inaczej (RCT z istotnymi ograniczeniami lub wyjątkowo przekonujące dowody z badań obserwacyjnych)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 517 552 598">niski</td> <td data-bbox="552 517 1390 598">Pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może być zupełnie różny od tego oszacowanego (RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badania obserwacyjne lub serie przypadków)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 598 552 680">bardzo niski</td> <td data-bbox="552 598 1390 680">Bardzo mała pewność co do oszacowanego efektu: jest prawdopodobne, że rzeczywisty efekt jest zupełnie różny od tego oszacowanego (RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badania obserwacyjne lub serie przypadków)</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów	Definicja	wysoki	Pewność, że prawdziwy efekt jest bliski temu oszacowanemu (RCT bez istotnych ograniczeń lub przekonujące dowody z badań obserwacyjnych)	umiarkowany	Umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt jest prawdopodobnie bliski temu oszacowanemu, ale jest możliwe, że jest zupełnie inaczej (RCT z istotnymi ograniczeniami lub wyjątkowo przekonujące dowody z badań obserwacyjnych)	niski	Pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może być zupełnie różny od tego oszacowanego (RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badania obserwacyjne lub serie przypadków)	bardzo niski	Bardzo mała pewność co do oszacowanego efektu: jest prawdopodobne, że rzeczywisty efekt jest zupełnie różny od tego oszacowanego (RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badania obserwacyjne lub serie przypadków)
Poziom dowodów	Definicja										
wysoki	Pewność, że prawdziwy efekt jest bliski temu oszacowanemu (RCT bez istotnych ograniczeń lub przekonujące dowody z badań obserwacyjnych)										
umiarkowany	Umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt jest prawdopodobnie bliski temu oszacowanemu, ale jest możliwe, że jest zupełnie inaczej (RCT z istotnymi ograniczeniami lub wyjątkowo przekonujące dowody z badań obserwacyjnych)										
niski	Pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może być zupełnie różny od tego oszacowanego (RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badania obserwacyjne lub serie przypadków)										
bardzo niski	Bardzo mała pewność co do oszacowanego efektu: jest prawdopodobne, że rzeczywisty efekt jest zupełnie różny od tego oszacowanego (RCT z bardzo istotnymi ograniczeniami, badania obserwacyjne lub serie przypadków)										
<p>CHEST 2013 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia ogólne dla pacjentów w IV stadium NDRP</p> <p>Pacjentom w IV stadium NDRP, z dobrym stanem sprawności (0-2 wg ECOG) zalecane jest zastosowanie schematu chemioterapii opartego na platynie [stopień 1A];</p> <p>Pacjentom w IV stadium NDRP, z dobrym stanem sprawności zalecane jest zastosowanie dwulekowego schematu terapii. Nie jest zalecane stosowanie schematów 3 lekowych [stopień 1A];</p> <p>I linia leczenia</p> <p>Terapia paliatywna stosowana u pacjentów z IV stadium NDRP powinna być dobrana z uwzględnieniem typu histologicznego nowotworu [stopień 1B];</p> <p>U pacjentów z potwierdzeniem występowania mutacji w genie EGFR zalecane jest zastosowanie w I linii inh bitora kinazy tyrozynowej (gefitynib lub erlotynib) [stopień 1A];</p> <p>U pacjentów z dobrymi czynnikami rokowniczymi, zastosowanie bewacyzumabu razem z karboplatyna i pacytakselem zwiększa przeżycie [stopień 1A];</p> <p>II linia leczenia</p> <p>Pacjentom w IV stadium NDRP, z dobrym stanem sprawności (0-2 wg ECOG) w II linii leczenia zaleca się erlotynib lub docetaksel (lub ekwiwalent pojedynczego leku, taki jak: pemetreksed) [stopień 1A].</p> <p>U tych pacjentów w III linii leczenia jest zalecany erlotynib (który poprawia przeżycie w porównaniu do BSC) [stopień 1B].</p> <p>U starszych pacjentów (70-79 lat) z dobrym stanem ogólnym i ograniczonymi chorobami współistniejącymi zaleca się leczenie kombinacją dwoma lekami z karboplatyną (podawaną co miesiąc) i paklitakselem (podawaną co tydzień) [stopień 1A].</p> <p>Nie podano definicji stopnia rekomendacji.</p>										
<p>CCO 2016 (Kanada)</p>	<p>W I linii leczenia pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem bez mutacji w genach EGFR, ALK oraz w dobrym stanie sprawności ECOG (0-1) zalecane jest stosowanie cytotoksycznych schematów chemioterapii. Preferowane jest zastosowanie schematów dwulekowych opartych o związku platyny wraz z dobraną do pacjenta opieką paliatywną i leczeniem objawowym. Jeżeli nie występują przeciwwskazania, zalecane jest dodanie bewacyzumabu do leczenia schematem karboplatyna + paclitaksel. U pacjentów z mutacją w genie EGFR zalecane jest zastosowanie gefitynu, erlotynu lub afatynibu. U pacjentów z rearanżacją genu ROS1 lub ALK zalecany jest kryzotynib;</p> <p>Leczenie chemioterapią w I linii powinno zostać przerwane po wystąpieniu progresji choroby lub po 4 cyklach leczenia;</p> <p>W II linii leczenia pacjentów z niepłaskonabłonkowym rakiem zaleca się niwolumab (u wszystkich pacjentów) lub pembrolizumab (u pacjentów z ekspresją PD-L1) nad docetakselem, erlotynibem, gefitynibem lub pemetreksedem. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem niwolumab (u wszystkich pacjentów) lub pembrolizumab (u pacjentów z ekspresją PD-L1) są preferowane nad docetakselem, erlotynbem lub gefitynibem. Pacjentom z mutacjami EGFR, którzy nie odpowiedzieli na I linię leczenia IKT EGFR zaleca się kombinację chemioterapii cytotoksycznej, stosowane w ramach I linii leczenia lub IKT EGFR trzeciej generacji takie jak: ozymertynib u pacjentów z mutacją T790M. Pacjenci z mutacjami EGFR, którzy otrzymali IKT EGFR w ramach I linii leczenia i doświadczyli progresji po wstępnej odpowiedzi mogą być przełączeni na chemioterapię lub IKT EGFR trzeciej generacji taki jak: ozymertynib u pacjentów z mutacją T790M. U pacjentów z rearanżacją ALK i progresją po kryzotynie, stosowanym w I linii leczenia, można zaproponować chemioterapię lub kerytyn b.</p> <p>W III linii leczenia pacjentom, którzy nie otrzymali erlotynibu lub gefitynu lub mają stan sprawności 0-3 zaleca się erlotynib. Pacjentom z niepłaskonabłonkowym rakiem i progresją po niwolumabie lub pembrolizumabie zaleca się docetaksel, erlotynib, gefitynib lub pemetreksed. Pacjentom z płaskonabłonkowym rakiem i progresją po niwolumabie lub pembrolizumabie zaleca się docetaksel, erlotynib lub gefitynib.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>										
<p>NICE 2011 (Wielka Brytania)</p>	<p>Chemioterapia w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuc:</p> <p>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.</p>										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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.</p> <p>U pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować połączenia platyny, może zostać zastosowana chemioterapia lekiem trzeciej generacji w monoterapii.</p> <p>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.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>

W odnalezionych wytycznych klinicznych w ramach I linii leczenia NDRP zaleca się stosowanie: chemioterapii dwulekowej, opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w połączeniu z lekiem 3 generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel, pemetreksed lub winorelbina). W przypadku pacjentów z mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie erlotynibu, gefitynibu i afatynibu. W sytuacji potwierdzenia rearanżacji ALK zalecane jest zastosowanie kryzotynibu, kerytynibu, alektynibu lub brigatynibu, natomiast w sytuacji potwierdzenia rearanżacji ROS1 zalecane jest zastosowanie terapii kryzotynibem. U pacjentów bez mutacji w genach EGFR oraz bez rearanżacji ALK lub ROS1, natomiast u których występuje ekspresja PD-L1 zalecane jest stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu i atezolizumabu.

W odnalezionych wytycznych klinicznych w ramach II linii leczenia NDRP zaleca się do stosowanie: pemetreksedu (w raku niepłaskonabłonkowym), docetakselu lub chemioterapii opartej na platynie. W zależności od wykrytej mutacji w II linii leczenia można zastosować: erlotynib, gefitynib, osymetrynib, afatynib z/bez cetuksymabu w przypadku mutacji EGFR lub kryzotynib, kerytynib, alektynib, brigatynib w przypadku rearanżacji genu ALK bądź też kryzotynib dla rearanżacji ROS1. Niektóre z wytycznych wskazały na możliwość zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej u pacjentów, u których nie można było określić mutacji, pomimo podjętych prób lub też erlotynibu w przypadku dzikiego typu EGFR. U pacjentów z ekspresją PD-L1 zalecane jest stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu i atezolizumabu.

Najnowsze wytyczne europejskie, amerykańskie i kanadyjskie zalecają dodatkowo stosowanie: nintedanibu z docetakselem (w gruczolakoraku) czy ramucirumabu z docetakselem. W wytycznych amerykańskich wspomniano także o możliwości zastosowania gemcytabiny (w raku innym niż niepłaskonabłonkowym) (NCCN 2017) lub różnych kombinacjach chemioterapii cytotoksycznej (ASCO 2017).

W III linii leczenia można zastosować erlotynib, gefitynib lub docetaksel, pemetreksed, jeżeli nie były wcześniej stosowane. Dodatkowo w tej populacji pacjentów zalecany jest udział w badaniach klinicznych.

W 3 rekomendacjach (CCO 2016, ASCO 2017, NCCN 2017) odniesiono się bezpośrednio do zastosowania kryzotyniby u pacjentów z rearanżacją ROS1 i jest on zalecany do stosowania w tej grupie pacjentów. W rekomendacji NCI 2017 rekomendowano stosowanie kryzotynibu, jednak nie odniesiono się do konkretnej linii leczenia lub innych warunków leczenia.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które zostały dopuszczone do dalszego procedowania.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. Najważniejsze informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Dr n. med. Marek Ziobro Kierownik Kliniki Nowotworów Układowych i Uogólnionych
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Chemioterapia u 100% pacjentów w I linii „Obecnie u wszystkich chorych na zaawansowanego raka gruczołowego z rearanżacją w genie ROS1 jest rozważane zastosowanie chemioterapii wobec niedostępności kryzotynibu w wymienionym wskazaniu. Możliwość uzyskania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby około 18 miesięcy uzasadnia stosowanie kryzotynibu”	I linia: cisplatyna + pemetreksed – 70%; cisplatyna + etopozyd – 15%; cisplatyna + Gemzar (gemcytam ba) – 15%; II linia: docetaksel – 50%; opieka paliatywna – 50%; III linia: opieka paliatywna – 100%	I linia: cisplatyna + pemetreksed – 60%; cisplatyna + gemcytobina – 20%; cisplatyna + winorelbina – 20%; II linia: docetaksel – 60%; pemetreksed – 40%; III linia: brak aktywnego leczenia
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Chemioterapia”	I linia: chemioterapia dublet; II linia: docetaksel; III linia: opieka paliatywna	I linia: cisplatyna + gemcytobina oraz cisplatyna + winorelbina II linia: docetaxel
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Kryzotynib”	I linia: kryzotyn b; II linia: kryzotynib; III linia: kryzotynib;	I linia: cisplatyna + pemetreksed; II i III linia – ekspert nie przedstawił

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C34)” dostępne są: erlotynib, gefitynib w I i II linii leczenia, ozymertynib w II linii leczenia (w podgrupie z potwierdzoną mutacją aktywującą gen EGFR), kryzotynib w II i III linii leczenia (w podgrupie z potwierdzoną rearanżacją w genie ALK)
- w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu” dostępny jest afatynib w I linii leczenia (w podgrupie z potwierdzoną mutacją aktywującą gen EGFR);
- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) dostępne są: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 15.2. niniejszej AWA.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) we wnioskowanym wskazaniu wymienił:

- w I linii – schemat dwulekowy: pemetreksed + cisplatyna;
- w II linii – pemetreksed lub docetaksel;
- w III linii – winorelbina, gemcytabina i BSC.

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

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
I linia - schemat dwulekowy: pemetreksed + cisplatyna	<p>„W analizowanej populacji pacjentów jest to najskuteczniejsza refundowana opcja terapeutyczna, rekomendowana w wytycznych klinicznych oraz najczęściej wykorzystywana w praktyce klinicznej w Polsce.”</p> <p>„Refundowane inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, tj. erlotynib, afatynib i gefitynib, nie stanowią komparatora dla kryzotynibu ze względu na fakt, iż substancje te refundowane są w leczeniu chorych z potwierdzoną mutacją EGFR, która wyklucza obecność rearanzacji genu ROS1.”</p>	
II linia – pemetreksed lub docetaksel	<p>Pemetreksed - pierwszorzędowy komparator.</p> <p>„Refundowany w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Refundowane inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, tj. erlotynib, i gefitynib, nie stanowią komparatora dla kryzotynibu ze względu na fakt, iż substancje te refundowane są w leczeniu chorych z potwierdzoną mutacją EGFR, która wyklucza obecność rearanzacji genu ROS1.”</p> <p>Docetaksel - Drugorzędowy komparator.</p> <p>„Zalecany w aktualnych wytycznych klinicznych. Refundowany w analizowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii (C.19).”</p>	<p>Wybrane komparatory spełniają wymagania minimalne dla analiz HTA zawarte w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia oraz są zgodne z wytycznymi Agencji oraz wytycznymi praktyki klinicznej.</p>
III linia - winorelbina, gemcytabina i BSC	<p>„W opinii ekspertów klinicznych, u chorych z NDRP, po niepowodzeniu II linii leczenia, stosowana może być winorelbina, gemcytabina i BSC [AE Xalkori 2013, ankieta ekspercka]. Obecnie, zgodnie z programem lekowym, lekiem stosowanym w III linii może być również kryzotynib, ale jedynie u pacjentów z ALK+ NDRP. Po zakończeniu III linii leczenia wdrażane jest leczenie paliatywne.</p> <p>Z badania ankietowego wynika, że w ramach III linii leczenia NDRP podejmowane są następujące kroki terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia winorelbina – 13% chorych; • chemioterapia gemcytabiną – 13% chorych; • leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care) – 74% chorych: <ul style="list-style-type: none"> ○ radioterapia paliatywna – 40% chorych; ○ hospicjum domowe – 65% chorych; ○ hospicjum stacjonarne – 10% chorych; ○ podstawowa opieka zdrowotna – 100% chorych 	<p>Przedstawione schematy leczenia są również zgodne z informacjami przedstawionymi w opiniach ekspertów klinicznych otrzymanych przez Agencję.</p>

W ocenie analityków Agencji wybór komparatorów jest zasadny. Wybrane alternatywne technologie lekowe są rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego (szczegóły rozdz. 3.4 AWA) oraz są refundowane ze środków publicznych, a więc spełniają wymogi określone przez § 4 ust. 3 pkt. 1 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

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 (AKL) była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kryzotynibu (preparat Xalkori) w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1”.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z rearanżacją genu ROS1	- pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, - badania na zdrowych ochotkach.	Kryteria włączenia są szersze od zapisów zaproponowanego wraz z przedmiotowym wnioskiem programu lekowego. Jednakowoż przy aktualnej dostępności publikacji dotyczących wnioskowanej technologii, pozwalają na jednoznaczną kwalifikację badań jako spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.
Interwencja	Kryzotynib (preparat Xalkori) 250 mg dwa razy na dobę (500 mg na dobę), przyjmowane w sposób ciągły*	Preparat Xalkori podawany w innej dawce niż zarejestrowana	Interwencja została określona zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xalkori oraz proponowanym programem lekowym pod względem sposobu i częstotliwości podawania leku. Wnioskodawca
Komparatory	<u>Pierwsza linia leczenia:</u> - pemetreksed + cisplatyna <u>Druga linia leczenia:</u> - pemetreksed, - docetaksel, <u>Trzecia linia leczenia:</u> - winorebina, - gemcytabina, - leczenie wspomagające: radioterapia paliatywna, hospicjum domowe lub stacjonarne, podstawowa opieka zdrowotna, podawane zgodnie z dawkowaniem w ChPL	- porównanie z technologiami nier refundowanymi w Polsce, - porównanie z technologiami, które nie stanowią standardowego postępowania w analizowanym wskazaniu, - porównanie z technologiami opcjonalnymi założonymi w niniejszej analizie w dawkach innych niż zarejestrowane	Komparatory wybrano poprawnie.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<u>Skuteczność leczenia:</u> - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); - przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>); - odpowiedź na leczenie (pełna i częściowa, ang. <i>complete response i partial response</i>); - stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>); - progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>); - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>); <u>bezpieczeństwo leczenia:</u> - zdarzenia niepożądane ogółem (ang. <i>adverse events</i>); - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>); - poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>);	Nie określono	Zgodnie z wytycznymi HTA, jakość życia jest jednym z istotnych punktów końcowych, natomiast nie została ona uwzględniona w kryteriach włączenia. Co istotne, w jednym z włączonych do dalszej analizy badań (badanie 0012-01) uwzględniono jakość życia jako drugorzędowy punkt końcowy, a wnioskodawca w swojej AKL przedstawił wyniki z nią związane. Pozostałe uwzględnione punkty końcowe są zgodne z celem leczenia określanym w wytycznych oraz przedmiotowym programie lekowym pod względem skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii.
Typ badań	Ze względu na ograniczoną liczbę danych na temat populacji pacjentów z rearanżacją genu ROS1, nie ograniczono włączanych badań ze względu na metodykę (z wyłączeniem przypadków spełniających kryteria wykluczenia) Opracowania wtórne dotyczące zastosowania preparatu Xa kori w leczeniu pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ROS1, które zawierały dane uzyskane w wyniku przeszukiwania co najmniej jednej z wymienionych baz danych (Medline, EMBASE, Cochrane) oraz stanowiły porównanie z założonymi w analizie technologiami opcjonalnymi.	- opisy przypadków, listy do redakcji, odpowiedzi na inne badania - badania pogładowe, - badania wtórne o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii); - badania wtórne dotyczące innej populacji niż populacja wskazana we wniosku	Brak uwag
Inne kryteria	Prace w języku angielskim.	Nie określono	Brak uwag

* W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji konieczna może być przerwa w stosowaniu produktu i (lub) zmniejszenie dawki; gdy konieczne jest zmniejszenie dawki, należy ją zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę (w przypadku dalszej konieczności zmniejszenia dawki można przyjąć dawkowanie do 250 mg raz na dobę).

W celu odnalezienia danych na temat efektywności praktycznej kryzotynibu wnioskodawca przeprowadził odrębną strategię wyszukiwania. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowane na potrzeby analizy efektywności praktycznej są zgodne z przedstawionymi w powyższej tabeli (szczegółowy ich opis znajduje się w rozdz. 8.2. AKL wnioskodawcy).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach bibliograficznych i rejestrach badań PubMed (Medline), EMBASE oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 27.07.2017 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, EMBASE oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł związanych z ocenianą technologią medyczną. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 07.11.2017 r. W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, 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:

- I. w ramach głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:
 - 2 badania prospektywne: **badanie PROFILE 1001** oraz **badanie 0012-01** (jednoramiennie);
- II. w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:
 - 4 badania retrospektywne: 3 jednoramiennie: **EUCROSS**, **EUROS1**, **METROS** oraz badanie **Zhang 2016** porównujące kryzotynib z chemioterapią opartą na pemetreksedzie.

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych, natomiast zidentyfikowano 2 badania dotyczące efektywności praktycznej, które spełniały założone kryteria włączenia i wykluczenia.

Do analizy efektywności praktycznej (rozdz. 8 AKL wnioskodawcy) włączono 2 badania: 1 program poszerzonego dostępu do technologii innowacyjnych: **ACSé** oraz 1 badanie obserwacyjne: **Scheffler 2015**.

W aneksie AKL wnioskodawcy (aneks 15 AKL wnioskodawcy) opisano również 3 badania kliniczne dla innych schematów chemioterapii: **Kim 2013** (chemioterapia oparta na platynie, EGFR-TKI, pemetreksed), **Scheffler 2015** (platyna/pemetreksed +/- bewacyzumab, platyna/paklitaksel +/- bewacyzumab) oraz **Song 2016** (chemioterapia oparta na platynie/pemetreksedzie, inne dwulekowe schematy CTH oparte na platynie, pemetreksed, inne terapie jednolekowe).

Dodatkowo przedstawiono analizę skuteczności i bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z rearanżacją ALK (rozdz. 6 AKL wnioskodawcy), do której włączono 2 kontrolowane badania kliniczne: PROFILE 1014 oraz PROFILE 1007. W związku z niezgodnością populacji z tych badań z tą wnioskowaną w niniejszej analizie nie przedstawiono ich wyników.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do głównego przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PROFILE 1001 (clinicaltrials.gov: NCT00585195)</p> <p>publikacja główna: <i>Shaw 2014</i> aktualizacja: <i>Shaw 2016 (abstrakt)</i> <i>Kazandjian 2016</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> - Pfizer - National Cancer Institute - Uniting against Lung Cancer - Swedish Research Council - Be a Piece of the Solution</p>	<p>Jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe badanie prospektywne I fazy (zaprojektowane m.in. w celu określenia maksymalnej tolerowanej dawki; badanie w toku) z udziałem dorosłych pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ROS1</p> <p><u>Data rozpoczęcia badania:</u> 19 kwietnia 2006 r.</p> <p><u>Szacowana data zakończenia badania:</u> 11 listopada 2019 r.</p> <p><u>Data cut-off dla wyników Shaw 2014:</u> 11.04.2014 r. - farmakokinetyka i bezpieczeństwo leku 16.05. 2014 r. – skuteczność leku</p> <p><u>Średni czas leczenia:</u> 64,5 tyg. [2,3; 182,0]</p> <p><u>Data cut-off dla wyników Shaw 2016:</u> 30.11.2014 r.</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> 23,2 mies.</p> <p><u>Data cut-off dla wyników Kazandjian 2016:</u> 30.11.2014 r.</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> 34,4 mies.</p> <p><u>Interwencja, dawkowanie:</u> - kryzotyn b w dawce 250 mg dwa razy dziennie w nieprzerwanych 28-dniowych cyklach</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - zaawansowany NDRP z rearanżacją genu ROS1, histologicznie potwierdzony w badaniach diagnostycznych, - wiek co najmniej 18 lat, - pacjenci o stanie sprawności 0-2 wg ECOG, - pacjenci zdolni do otrzymania przynajmniej 2 cykli leczenia (wg opinii badacza), - właściwe funkcjonowanie narządów, - choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST 1.0, - ustąpienie wszystkich ostrych zdarzeń niepożądanych wcześniejszej terapii lub zabiegu chirurgicznego do stopnia ≤ 1 (poza łysieniem);</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - aktywne leczenie lub udział w innym badaniu klinicznym, - duża operacja, radioterapia lub leczenie przeciwnowotworowe w ciągu 2-4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, w zależności od kohorty pacjentów, - wcześniejsza wysokodawkowa chemioterapia wymagająca przeszczepienia szpiku, (z wyjątkiem chłoniaka lub szpiczaka) oraz terapia ukierunkowana przeciwko C-Met lub HGF, - przerzuty do mózgu, ucisk na rdzeń kręgowy, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i miękkich (chyba że pacjent prawidłowo leczony i stabilny), - ciężkie choroby układu krążenia;</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Kohorta z rearanżacją ROS1: 50</p> <p>Liczba pacjentów uprzednio nieleczonych (kryzotynib jako I linia leczenia): 7 pacjentów (14%) Liczba pacjentów, którym podano kryzotyn b jako II linię leczenia: 21 pacjentów (42%) Liczba pacjentów, którym podano kryzotyn b jako \geqII linię leczenia: 22 pacjentów (44%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> - odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> - odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa na leczenie, - stabilizacja choroby, - progresja choroby, - wczesny zgon, - czas do pierwszej odpowiedzi, - czas trwania odpowiedzi, - profil bezpieczeństwa</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>badanie 0012-01 (clinicaltrials.gov: NCT01945021)</p> <p>publikacja główna: <i>Goto 2016 (abstrakt)</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> - Pfizer - OxOnc Development LP</p>	<p>Jednoramienne, otwarte badanie prospektywne II fazy (w toku) z udziałem dorosłych pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ROS1</p> <p><u>Data rozpoczęcia badania:</u> wrzesień 2013 r.</p> <p><u>Szacowana data zakończenia badania:</u> 28.12.2018 r.</p> <p><u>Ostateczna data zebrania danych:</u> lipiec 2015 r.</p> <p><u>Mediana czasu terapii kryzotynibem:</u> 7,8 mies.</p> <p><u>Interwencja, dawkowanie:</u> - kryzotyn b w dawce 250 mg dwa razy dziennie w nieprzerwanych 28-dniowych cyklach</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaawansowany lub z przerzutami NDRP, potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, z rearanżacją genu ROS1, - nieskuteczne wcześniejsze leczenie lub nie więcej niż 3 przeprowadzone leczenia systemowe, - negatywny wynik na rearanżację genu ALK, - pacjenci z przerzutami do mózgu, które są bezobjawowe lub prawidłowo leczone i pacjent jest ustabilizowany neurologicznie na przynajmniej 2 tyg. oraz nie przyjmuje przeciwwskazanych leków; - wsze kie uprzednie leczenie (chemioterapia, radioterapia (z wyjątkiem paliatywnej), leczenie chirurgiczne) zakończone na co najmniej 2 tyg. przed włączeniem do badania, - przynajmniej 1 zmiana nowotworowa mierzalna w skali RECIST 1.1, - wiek co najmniej 18 lat, - pacjenci o stanie sprawności 0-1 wg ECOG, - właściwe funkcjonowanie narządów; <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywne leczenie lub udział w innym badaniu klinicznym, - wcześniejsza terapia ukierunkowana na rearanżację genów ALK lub ROS1, - ucisk na rdzeń kręgowy (chyba że pacjent prawidłowo leczony i stabilny), nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych/opon miękkich, - zwłóknienie śródmiąższowe lub śródmiąższowa choroba płuc, - ciężkie choroby układu krążenia, - ciąża lub karmienie piersią, - przyjmowania leków/produktów będących potencjalnym inhibitorem CYP3A4 oraz innych leków przeciwnowotworowych, - aktywne przerzuty w ciągu ostatnich 3 lat; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 127</p> <p>Liczba pacjentów uprzednio nieleczonych (kryzotynib jako I linia leczenia): 24 pacjentów (18,9%)</p> <p>Liczba pacjentów, którym podano kryzotyn b jako II linię leczenia: 53 pacjentów (41,7%)</p> <p>Liczba pacjentów, którym podano kryzotyn b jako ≥II linię leczenia: 50 pacjentów (39,4%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas trwania odpowiedzi (DOR), - czas do pierwszej odpowiedzi (TFR), - wskaźnik kontroli choroby po 8 tyg. (DCR), - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), - przeżycie całkowite (OS), - profil bezpieczeństwa, - jakość życia (kwestionariusze EORTC QLQ-C30/QLQ-LC13).

Badania retrospektywne: **EUCROSS:** Do analizy skuteczności włączono 29 pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem płuc z rearanżacją ROS1, do analizy bezpieczeństwa - 34. Wszyscy pacjenci otrzymywali kryzotynib w dawce 250 mg dwa razy dziennie. Wyniki z badania były dostępne w formie abstraktów. [Michels 2016a, Michels 2016b] **EUROS1:** retrospektywne badanie kohortowe z udziałem pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem płuc z rearanżacją genu ROS1 (N=31). Wszyscy pacjenci otrzymywali kryzotynib dwa razy dziennie w dawce 250 mg. Wyniki z badania były dostępne w postaci pełnotekstowej publikacji. [Mazieres 2015]

Badanie **METROS**: badanie II fazy oceniające zastosowanie kryzotynibu u pacjentów z NDRP z rearanżacją ROS1. Włączono 21 pacjentów, przy czym 20 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę kryzotynibu (250 mg dwa razy dziennie). Wyniki dostępne wyłącznie na podstawie abstraktu. [Landi 2016] **Zhang 2016**: badanie porównujące skuteczność kryzotynibu z chemioterapią opartą na pemetreksedzie u 51 pacjentów z NDRP z rearanżacją ROS1. Badanie dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej oraz abstraktu. [Zhang 2016, Zhang 2017]

Badania skuteczności praktycznej: **ACSé**: program poszerzonego dostępu do technologii innowacyjnych, do którego włączono 34 pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ROS1, u których nastąpiła progresja choroby po co najmniej 1 standardowym schemacie terapeutycznym. Pacjentom podawano kryzotynib w dawce 250 mg dwa razy dziennie. Wyniki dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego. [Moro-Sibilot 2015] **Scheffler 2015**: Analizowano grupę 19 pacjentów z gruczolakorakiem płuca z rearanżacją genu ROS1, którzy byli leczeni innymi schematami chemioterapii oraz kryzotynibem. Wyniki dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej. [Scheffler 2015]

Szczegółowy opis wskazanych badań znajduje się w rozdziale 3 i aneksach 4-8 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość informacji oceniono zgodnie z wytycznymi Agencji – wykorzystując skalę NICE (aneks 9 AKL wnioskodawcy). Ocenę przeprowadzono dla badania PROFILE 1001 oraz 0012-01. Oba badania zostały ocenione na 6/8 pkt. Badanie 0012-01 dostępne jest wyłącznie w postaci abstraktu. Obniżenie punktacji było związane z brakiem opisu kolejności włączania pacjentów do badań oraz przedstawieniem wyników bez podziału na podgrupy pacjentów względem wybranych cech. Siła dowodów została oceniona przez wnioskodawcę jako niska. (rozdz. 9.4. AKL wnioskodawcy). Pozostałe badania nie zostały przez wnioskodawcę ocenione.

Oba badania w ocenie wnioskodawcy były zbliżone do siebie pod względem charakterystyki wyjściowej. Różnica wystąpiła w rozkładzie rasy pacjentów w badaniach: w badaniu PROFILE 1001 52% pacjentów było rasy białej, 42% - azjatyckiej; w badaniu 0012-01 – 100% pacjentów było rasy azjatyckiej.

Przegląd systematyczny przeprowadzony w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy wskazuje na niską siłę dowodów. Według wnioskodawcy nie zostały zidentyfikowane badania kontrolowane porównujące kryzotynib z technologiami alternatywnymi. Natomiast warto zaznaczyć, że badanie Zhang 2016 (uwzględnione w AKL wnioskodawcy) jest badaniem, w którym kryzotynib jest porównywany z chemioterapią opartą na pemetreksedzie lub chemioterapią bez pemetreksedu.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Jedno z badań głównych włączonych do analizy oraz większość badań uzupełniających opublikowano dotąd wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych, co powoduje, że dostępne dane są niepełne, brak jest części wartości w zakresie wyników oraz danych, takich jak metodyka, szczegółowy opis przebiegu badania czy metod statystycznych.
- Ze względu na fakt, iż badania nadal są w toku, w różnych publikacjach i doniesieniach konferencyjnych dotyczących tego samego badania można znaleźć różne wyniki w zakresie tych samych punktów końcowych.
- Obiektywną odpowiedź na leczenie w badaniu 0012-01 raportowano jako liczbę pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, natomiast w badaniu PROFILE 1001 – jako odsetek i 95% przedział ufności. Na podstawie odsetków z badania PROFILE 1001 wyliczono liczbę pacjentów, u których uzyskano odpowiedź.
- W badaniu 0012-01 przy większości punktów końcowych pojawia się informacja, że ocenę przeprowadził niezależny komitet radiologiczny, natomiast w przypadku badania PROFILE 1001 taka informacja pojawia się wyłącznie w przypadku punktu końcowego: obiektywna odpowiedź na leczenie, gdzie podano zarówno wartość ocenianą, jak i nieocenianą przez niezależny komitet radiologiczny.
- Czas trwania odpowiedzi w badaniu 0012-01 przedstawiono jako wartość średnią i odchylenie standardowe, natomiast w badaniu PROFILE 1001 – jako medianę i 95% przedział ufności.
- Czas do pierwszej odpowiedzi w badaniu 0012-01 raportowano w miesiącach, natomiast w badaniu PROFILE 1001 – w tygodniach.
- W badaniu PROFILE 1001 brak jest definicji prawdopodobieństwa przeżycia.
- Ze względu na fakt, że badania są cały czas w toku, w żadnym z badań nie osiągnięto czasu przeżycia całkowitego.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu PROFILE 1001 pierwszorzędnym punktem klinicznym jest odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie – zgodnie z wytycznymi Agencji nie jest to punkt uznawany za istotny klinicznie.
- W żadnym z badań pierwszorzędnym punktem końcowym nie był punkt istotny klinicznie. Natomiast dane dotyczące takich punktów końcowych jak przeżycie całkowite czy jakość życia pochodzą z abstraktu i strony clinicaltrials.gov.
- Brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej.
- Większość badanych grup stanowili pacjenci wcześniej leczeni. Stosunkowo niewielka liczba pacjentów otrzymywała kryzotynib jako I linię leczenia (badanie 0012-01: 18,9%; PROFILE 1001: 14%, Zhang 2016: 0%, EUROS: 3%, w pozostałych danych źródłowych brak informacji).
- Dane o skuteczności leku Xalkori wśród pacjentów z NDRP z rearanżacją ROS1 opierają się na jednoramiennym badaniu PROFILE 1001 przeprowadzonym wśród 50 chorych. Jest to niewielka liczebność badanej grupy. Wiąże się to również z brakiem możliwości wyłonienia podgrup o specyficznej charakterystyce, które mogłyby bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii.
- W badaniu 0012-01 analizowano niektóre punkty końcowe dla części pacjentów. Czas trwania odpowiedzi podano dla grupy liczącej 21 pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie oraz u których zaobserwowano progresję choroby lub zgon. Ponadto wynik ten podano w postaci wartości średniej i odchylenia standardowego. Czas do pierwszej odpowiedzi podano dla grupy liczącej 88 pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na leczenie [clinicaltrials.gov: NCT01945021]
- W aktualizacji badania PROFILE 1001 [Shaw 2016] grupa pacjentów liczy 53 osób. W abstrakcie nie podano powodu różnicy w danych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak badań dwuramiennych, porównujących kryzotynib z jakimkolwiek komparatorem, powodujący konieczność uwzględnienia w analizie badań jednoramiennych o niższej wiarygodności i uniemożliwiających przeprowadzenie porównania z innym leczeniem stosowanym w danym wskazaniu.
- Mała liczba badań dotyczących zastosowania kryzotynibu w analizowanej populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1 – uwzględniono tylko dwa badania jednoramienne. Niska liczba badań wynika przede wszystkim z faktu, że NDRP z rearanżacją genu ROS1 należy do rzadkich nowotworów, a kryzotynib jest stosowany w tym wskazaniu dość krótko.
- Słaba reprezentacja rasy białej w badaniach - w badaniu PROFILE 1001 54% pacjentów było rasy białej, a 42% - azjatyckiej, natomiast w badaniu 0012-01 wszyscy pacjenci byli rasy azjatyckiej.
- Badania, na których oparto analizę są nadal w toku, w związku z czym ostateczne wyniki mogą ulec zmianie, dlatego wnioskowanie w oparciu o aktualnie dostępne wyniki może być obciążone niepewnością.
- Jedno z badań, na których oparto analizę, przeprowadzone w grupie o dużej liczebności, nie zostało jeszcze opublikowane w formie pełno tekstowej – w przypadku badania 0012-01 korzystano z doniesień konferencyjnych (plakat konferencyjny i abstrakt) oraz z danych raportowanych w bazie badań klinicznych clinicaltrials.gov. Korzystanie wyłącznie z doniesień konferencyjnych rzutuje negatywnie na analizę, jako że są one bardzo syntetyczne, ze względu na skróconą formę, skupiają się na najważniejszych kwestiach i nie zawierają takich elementów, jak metodyka, szczegółowy opis przebiegu badania czy metod statystycznych, które są źródłem informacji na temat jakości badania i wiarygodności płynących z niego wniosków.
- W celu poszerzenia wnioskowania o analizę porównawczą opartą na badaniach randomizowanych, w analizie uwzględniono badania dotyczące porównania kryzotynibu z chemioterapią w grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ALK. Mimo iż jest to populacja zbliżona do wnioskowanej, a dostępne dane wskazują na porównywalny przebieg leczenia kryzotynibem w obu populacjach, przedstawienie porównania w populacji pacjentów nie do końca odpowiadającej populacji wnioskowanej stanowi ograniczenie analizy.
- Nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych dotyczących analizowanej populacji, w związku z czym brak jest punktu odniesienia dla wniosków płynących z niniejszej analizy.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wyniki podane analizie wnioskodawcy różniły się od wyników przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym ACSé – błędy ekstrakcji danych.
- Nie zweryfikowano wyników dotyczących następujących punktów końcowych: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilna choroba, progresja choroby, wczesny zgon z badania 0012-01. W publikacjach źródłowych (abstrakt Goto 2016 oraz clinicaltrials.gov) nie odnaleziono przedstawionych w AKL wnioskodawcy danych.
- Wnioskodawca wskazuje na brak badań dwuramiennych, porównujących kryzotynib z komparatorem, uniemożliwiający przeprowadzenie porównania z innym leczeniem stosowanym w danym wskazaniu, natomiast badanie Zhang 2016 jest badaniem, w którym kryzotynib jest porównywany z chemioterapią opartą na pemetreksedzie lub chemioterapią bez pemetreksedu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Analiza podstawowa

Średni czas leczenia w badaniu PROFILE 1001 wyniósł 64,5 tygodnia (zakres: 2,3; 182,0)¹. 30 z 50 pacjentów (60%) kontynuowało terapię kryzotynibem w momencie odcięcia (ang. *data cutoff*). [Shaw 2014] W dostępnej w postaci abstraktu aktualizacji [Shaw 2016] do analizy włączono 53 pacjentów, a mediana czasu leczenia wyniosła 23,2 miesiąca. 25 pacjentów (47%) kontynuowało terapię kryzotynibem w momencie odcięcia. [Shaw 2016]

W badaniu 0012-01 mediana czasu leczenia kryzotynibem wyniosła 7,8 miesiąca. [Goto 2016] Obiektywna odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji oraz wskaźnik kontroli choroby w 8. tyg. zostały ocenione przez niezależny komitet radiologiczny (IRR).

Dodatkowo, analizę poszerzono o wyniki publikacji Kazandjian 2016, których nie zawarto w AKL wnioskodawcy

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – zestawienie wyników badań 0012-01 i PROFILE 1001 – dane ciągle

Punkt końcowy	Badanie 0012-01 (abstrakt, clinicaltrials.gov) N=127	Badanie PROFILE 1001			
		Shaw 2014 N=50 (95% CI)	Kazandjian 2016 N=50 (95% CI)		Shaw 2016 (abstrakt) N=53 (95% CI)
			ocena niezależnego komitetu radiologicznego	ocena badaczy	
OS, przeżycie całkowite, mediana mies.	NO	NO	NR		NO
PFS, przeżycie wolne od progresji, mediana	13,4 mies. [10,3; NO]	19,2 mies. [14,4; NO]	NR		19,3 mies. [14,8; NO]
DOR, czas trwania odpowiedzi, mediana	6,4 mies. [2,4]*	17,6 mies. [14,5; NO]	18,3 mies. [12,7; NO]	NO [14,5; NO]	NO [15,2; NO]
	NO [8,5; NO]***				
TFR, czas do pierwszej odpowiedzi, mediana	1,9 mies. [1,6; 7,5]**	7,9 tyg. [4,3; 32,0]	NR		NR

NO – nie osiągnięto, NR – nie raportowano

* N=21 – wynik podany w postaci wartości średniej i odchylenia standardowego; wyniki z clinicaltrials.gov: NCT01945021

** N=88 – wyniki z clinicaltrials.gov: NCT01945021

*** wyniki z publikacji Goto 2016.

¹ 14,8 miesiąca (zakres: 0,5-41,8) – oszacowania analityka Agencji.

W obu badaniach nie osiągnięto mediany OS oraz górnej wartości przedziału ufności przeżycia wolnego od progresji. W badaniu PROFILE 1001 wskaźnik przeżycia ogólnego w 12. miesiącu wynosił 85% (95% CI: 72; 93). 9 pacjentów (18%) zmarło przed datą odcięcia danych. [Shaw 2014] W aktualizacji badania PROFILE 1001 oceniono prawdopodobieństwo przeżycia w czasie 6 miesięcy, które wynosiło 91% (95% CI: 79; 96); oraz w czasie 12 miesięcy – 79% (95% CI: 65; 88) [Shaw 2016]. W badaniu 0012-01 18 pacjentów (14,2%) zmarło przed datą odcięcia danych do analizy końcowej i znaczna większość pacjentów pozostawała nadal w fazie follow-up – 81,1%. [clinicaltrials.gov: NCT01945021]

Mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniu 0012-01 i PROFILE 1001 wyniosła odpowiednio 13,4 i 19,2 miesiąca. W badaniu 0012-01 duża liczba pacjentów pozostawała w fazie follow-up w momencie analizy – 69 pacjentów (54,3%). [clinicaltrials.gov: NCT01945021]

W poniższej tabeli podano obiektywną odpowiedź na leczenie, którą w badaniu 0012-01 raportowano jako liczbę pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, natomiast w badaniu PROFILE 1001 – jako odsetek. Na podstawie odsetków wnioskodawca wyliczył liczbę pacjentów, u których uzyskano odpowiedź.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – zestawienie wyników badań 0012-01 i PROFILE 1001 – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	Badanie 0012-01 N=127 (%)	Badanie PROFILE 1001				
		Shaw 2014 N=50 (%)	Kazandjian 2016 N=50 (%)		Shaw 2016 (abstrakt) N=53 (%)	
			ocena niezależnego komitetu radiologicznego	ocena badaczy	ocena niezależnego komitetu radiologicznego	ocena badaczy
ORR, obiektywna odpowiedź na leczenie	88 (69,3) [95% CI: 61; 77]****	36* (72) [95% CI: 58; 84]	66 [95% CI: 51; 79]	72 [95% CI: 58; 84]	35* (66) [95% CI: 51; 79]	35* (70) [95% CI: 56; 82]
CR, odpowiedź całkowita	<u>14 (11,0)</u>	3 (6)	1 (2)	5 (10)	NR	5 (9,43)
PR, odpowiedź częściowa	<u>74 (58,3)</u>	33 (66)	32 (64)	31 (62)	NR	32 (60,38)
SD, stabilna choroba	<u>24 (18,9)</u>	9 (18)	NR		NR	11 (20,75)
PD, progresja choroby	<u>9 (7,1)</u>	3 (6)			<u>3 (5,66)</u>	
Wczesny zgon	<u>2 (1,6)</u>	2** (4)			<u>1 (1,89)</u>	
Wskaźnik kontroli choroby w 8. tyg.	112 (88,2)*** 107 (84)****	NR			NR	
Wskaźnik kontroli choroby w 16. tyg.	97 (76)****		NR			

Podkreślone punkty końcowe nie zostały zweryfikowane przez analityka agencji z powodu braku danych w odnalezionych przez analityków Agencji publikacjach/abstraktach (rozdz. 4.1.4. AWA); podane wartości pochodzą z AKL wnioskodawcy.

* wartość wyliczona na podstawie wartości procentowych podanych w publikacji źródłowej.

** w badaniu raportowano 2 zgony, które wystąpiły w ciągu 6 tyg. od pierwszej dawki leku.

*** wyniki z *clinicaltrials.gov*: NCT01945021.

**** wyniki z abstraktu *Goto 2016*.

Zarówno w badaniu 0012-01, jak i PROFILE 1001 ORR uzyskało około 70% pacjentów. W badaniu PROFILE 1001 w momencie odcięcia 23 z 36 (64%) wszystkich odpowiedzi nadal się utrzymywało. Znaczna część odpowiedzi na leczenie miała charakter odpowiedzi częściowych (od 58,27% w badaniu 0012-01 do 66% w PROFILE 1001). Stabilizację choroby uzyskało 18,9% pacjentów badania 0012-01 i 20,75% pacjentów [Shaw 2016 r.] z badania PROFILE 1001. Wyniki obu badań w odniesieniu do tych samych punktów końcowych były zbieżne.

Jakość życia oceniano jedynie w badaniu 0012-01 w grupie 83 pacjentów. Dane zbierano na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (podstawowy kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych) oraz EORTC QLQ-LC13 (kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w populacji pacjentów onkologicznych z rozpoznaniem raka płuca). Odpowiedzi dotyczyły poczucia zdrowia,

oceny funkcjonowania w wymiarze fizycznym, emocjonalnym i społecznym oraz ocenę objawów i ich natężenia. Negatywna zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wskazuje na poprawę objawów, zmniejszenie funkcjonowania lub zmniejszenie globalnej QoL, natomiast pozytywna zmiana wskazuje na pogorszenie objawów, poprawę funkcjonowania lub poprawę globalnej QoL.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności (jakość życia) – wyniki badania 0012-01

Zmiana wartości w stosunku do wartości wyjściowych, średnia (SD) N=83			
EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-LC13	
Ogólny stan zdrowia	5,31 (26,813)	Duszność	-6,58 (22,098)
Funkcjonowanie fizyczne	3,94 (20,077)	Kaszel	-20,89 (33,221)
Funkcjonowanie w rolach życiowych	-0,81 (27,535)	Krwiotłucie	-2,81 (14,904)
Funkcjonowanie emocjonalne	0,88 (20,309)	Owrzodzenie jamy ustnej	-0,81 (15,586)
Funkcjonowanie poznawcze	-2,81 (19,441)	Dysfagia	-0,80 (17,241)
Funkcjonowanie społeczne	1,41 (26,953)	Neuropatia obwodowa	2,41 (20,003)
Zmęczenie	-8,07 (26,539)	Łysienie	-6,42 (32,283)
Nudności i wymioty	1,61 (16,792)	Ból w klatce piersiowej	-9,23 (24,032)
Ból	-8,84 (22,740)	Ból w ramieniu	-6,82 (25,371)
Duszności	-10,44 (29,413)	Ból w innych częściach ciała	-6,10 (25,187)
Bezsenna	-7,23 (28,537)		
Utrata apetytu	-8,44 (32,024)		
Zaparcia	3,61 (26,026)		
Biegunka	12,44 (23,099)		
Trudności finansowe	-5,62 (27,951)		

* Istotność kliniczna była zdefiniowana jako zmiana średniej wartości o ≥ 10 punktów. [clinicaltrials.gov: NCT01945021]

W odniesieniu do kwestionariusza QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia pacjenci zgłaszali poprawę. W zakresie funkcjonowania jedynie w odniesieniu do roli życiowych oraz funkcjonowania poznawczego zgłaszano pogorszenie jakości życia. W przypadku oceny objawów poprawę zgłaszano w przypadku objawów związanych ze: zmęczeniem, bólem, dusznością, bezsennością, utratą apetytu i trudnościami finansowymi. Największa poprawa dotyczyła duszności. Pogorszenie zgłaszano w przypadku nudności i wymiotów, zaparcie oraz biegunki, która uzyskała najwyższy wynik (tj. największe pogorszenie).

W odniesieniu do kwestionariusza QLQ-LC13 największą poprawę w porównaniu do wartości początkowych zaobserwowano w przypadku kaszlu. Pogorszenie w zakresie tego kwestionariusza dotyczyło wyłącznie neuropatii obwodowej. W odniesieniu do pozostałych objawów odnotowano ich poprawę.

Analiza poszerzona

W ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił wyniki 4 badań retrospektywnych: EUCROSS, EUROS1, METROS oraz Zhang 2016.

Badanie **Zhang 2016** jest badaniem porównującym kryzotynib z innym leczeniem (chemioterapią opartą na pemetreksedzie lub bez pemetreksedu) w populacji chińskich pacjentów z NDRP z rearanzacją w ROS1 (N=51, przy czym 4 pacjentów pozostawało w follow-up). Kryzotynib był podawany w II lub dalszej linii leczenia, natomiast chemioterapia w I, II lub kolejnych liniach leczenia.

Tabela 17. Wyniki poszerzonej analizy skuteczności - badanie Zhang 2016

Punkt końcowy	Kryzotynib N=15	Terapia oparta na pemetreksedzie N=49	Terapia nieoparta na pemetreksedzie N=44
PFS, przeżycie wolne od progresji	294 dni	179 dni	110 dni
ORR, obiektywna odpowiedź na leczenie	80,0%	40,8%	25,0%
DCR, wskaźnik kontroli choroby	90,0%	71,4%	47,7%

U wszystkich chorych, grupa leczona kryzotynibem miała dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby, wyższy ogólny odsetek odpowiedzi i wskaźnik kontroli choroby w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie pacjentów leczonych CTH z pemetreksedem i grupie leczonej chemioterapią nieopartą na pemetreksedzie.

Wykazano istotną statystycznie dłuższą medianę PFS wśród pacjentów leczonych kryzotynibem w porównaniu do dwóch pozostałych grup (terapia oparta na pemetreksedzie: $p=0,0002$; terapia nieoparta na pemetreksedzie: $p<0,0001$).

Badanie **EUCROSS** (2 fazy) przeprowadzono w celu oceny zastosowania preparatu Xalkori u pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ROS1. W badaniu wzięło udział 34 chorych, z czego 29 kwalifikowało się do oceny skuteczności. Wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa. Oceniano odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS), przy czym w dostępnych abstraktach nie podano wyników dla tego punktu końcowego. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wynosił 69% (95% CI: 49,1-84,3) w całej badanej populacji i 83% (95% CI: 67,7-94,2) w populacji z dodatnim wynikiem ROS1 (N = 18, P = 0,324 dla różnicy ORR).

Do badania **EUROS1** włączono 31 pacjentów z NDRP z rearanżacją ROS1, z czego u 30 oceniano PFS, u 29 – najlepszą odpowiedź na leczenie. W momencie publikacji 18 pacjentów było nadal leczonych. Pacjenci otrzymywali kryzotynib jako I lub II linię terapii (10 pacjentów, 32%) lub >II linię (21 pacjentów, 68%). Wszyscy badani (z wyjątkiem 1 pacjenta, który nie przyjmował wcześniej chemioterapii) byli w stanie progresji choroby w momencie włączenia kryzotynibu. 24 pacjentów (83%) osiągnęło obiektywne odpowiedzi. 5 (17%) pacjentów uzyskano odpowiedź całkowitą. ORR wynosił 80%. Wskaźnik kontroli choroby wyniósł 86,6%. Mediana PFS wyniosła 9,1 miesiąca, a wskaźnik PFS w 12. miesiącu wyniósł 44%. [Mazieres 2015]

Publikacja Landi 2017 przedstawia wstępne wyniki badania **METROS** dotyczącego kohorty pacjentów z rearanżacją w ROS1. Analizie poddano 200 pacjentów, z czego u 26 uzyskano dodatni wynik ROS1. Do badania ostatecznie włączono 21 chorych (20 otrzymało co najmniej 1 dawkę kryzotynibu). U 13 badanych kryzotynib był stosowany jako terapia II linii. Raportowano 10 odpowiedzi częściowych. 14 pacjentów było nadal leczonych w momencie publikacji. Przy czym odsetek odpowiedzi całkowitych wynosił 55,5% (10/18 pacjentów, u których ocena była możliwa). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby i mediana przeżycia nie zostały osiągnięte.

Wyniki dla technologii alternatywnych

Kim 2013

Badanie przeprowadzono w celu określenia wpływu rearanżacji ROS1 na wyniki leczenia u nigdy niepalących pacjentów z gruczolakorakiem płuc. Do badania włączono 5 z 7 pacjentów z gruczolakorakiem płuc u których wykryto rearanżację ROS1.

Tabela 18. Wyniki dla technologii opcjonalnych - badanie Kim 2013

Punkt końcowy	Schemat leczenia		
	Chemioterapia oparta na platynie w I linii N=5 (%)	Pemetreksed podawany w II, III i kolejnej linii N=5 (%)	EGFR-TKI podawany w II linii N=3 (%)
ORR, obiektywna odpowiedź na leczenie	2 (40)	3 (60)	0
DCR, współczynnik kontroli choroby	5 (100)	5 (100)	0

Najlepsza odpowiedź na chemioterapię opartą na platynie wśród pacjentów z rearanżacją ROS1 wyniosła odpowiednio ORR = 2 (40%) i DCR = 5 (100%). Najlepsza odpowiedź na pemetreksed wyniosła: ORR = 3 (60%) i DCR = 5 (100%). Nie osiągnięto najlepszej odpowiedzi w przypadku terapii EGFR-TKI.

Scheffler 2015

W badaniu **Scheffler 2015** porównywano grupy pacjentów z gruczolakorakiem płuca z różnymi aberracjami genetycznymi (w tym ROS1). Pacjenci otrzymywali różne schematy terapeutyczne (schematy chemioterapii opierały się na platynie: platyna/pemetreksed +/- bewacyzumab oraz platyna/paklitaksel +/- bewacyzumab; w badaniu stosowano również kryzotynib). Rearanżację ROS1 stwierdzono u 19 pacjentów natomiast analizie poddawano pacjentów będących w stadium IV ($n=14$). Kryzotynib otrzymało 5 pacjentów, inne schematy terapeutyczne otrzymało 9 pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymali od 1 do 8 chemioterapii.

Przeżycie w przypadku pacjentów z rearanżacją genu ROS1 było istotnie statystycznie lepsze niż w innych grupach pacjentów o różnych aberracjach genetycznych, odpowiednio 36,7 miesięcy vs. 17,5 miesiąca ($p = 0,005$). Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z ROS1 otrzymujących kryzotynib nie została osiągnięta (w publikacji podano oszacowaną średnią OS: 65,9 miesięcy 95% CI 44,3 – 87,5 mies.). Natomiast w grupie

pacjentów otrzymujących inne schematy terapeutyczne mediana OS wyniosła 36,7 mies. Spośród wszystkich pacjentów, 9 (64,3%) miało co najmniej jedną odpowiedź radiologiczną na chemioterapię, 3 (21,4%) stabilizację choroby, a 2 (14,3%) nie odpowiedziało na leczenie.

Song 2016

Badanie przeprowadzono w celu określenia skuteczności terapii opartej na pemetreksedzie w przypadku pacjentów z NDRP z rearanżacją ROS1. Do badania włączono 34 pacjentów z gruczolakorakiem płuca oraz translokacją ROS1.

Tabela 19. Wyniki dla technologii opcjonalnych - badanie Song 2016

Punkt końcowy	Schemat leczenia			
	Chemioterapia oparta na platynie/pemetreksedzie w I linii leczenia N = 12	Inne dwulekowe schematy chemioterapii oparte na platynie w I linii leczenia N = 11	Pemetreksed w II lub III linii N = 6	Inne terapie jednolekowe N = 13
PFS, przeżycie wolne od progresji, mediana mies.	6,8	5,0	4,7	3,3

Mediana PFS w przypadku leczenia I linii z zastosowaniem chemioterapii opartej na platynie/pemetreksedzie wyniosła 6,8 miesiąca. W przypadku innych dwulekowych schematów chemioterapii wyniosła 5,0 miesięcy. Natomiast, u pacjentów leczonych pemetreksedem – 4,7 mies., a w przypadku innych monoterapii – 3,3 mies. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy pacjentami z translokacją ALK, a pacjentami z translokacją ROS1 (odpowiednio 6,8 vs. 6,7 mies., p=0,498).

Analiza efektywności praktycznej:

Do analizy efektywności praktycznej wnioskodawca włączył 2 badania (ACSé i Scheffler 2015; szczegółowy ich opis znajduje się w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy).

W badaniu ACSé, prowadzonego w ramach programu poszerzonego dostępu do technologii innowacyjnych, 34 pacjentów otrzymywało kryzotynib jako co najmniej II linię leczenia w dawce 250 mg 2 razy dziennie. Natomiast do badania Scheffler 2015 włączonych zostało 19 pacjentów. U wszystkich badanych wykryto rearanżację w ROS1. Wyniki podane analizie wnioskodawcy różniły się od wyników przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym ACSé. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zgodne z publikacją.

Tabela 20. Wyniki analizy efektywności praktycznej – badania ACSé i Scheffler 2015

Punkt końcowy	Badanie		
	ACSé N=34*	Scheffler 2015 N=19	
OS, przeżycie całkowite	NR	NO	
ORR, obiektywna odpowiedź na leczenie	63% [95% CI: 41; 81]	NR	
CR, odpowiedź całkowita	1	NR	
PR, odpowiedź częściowa	14	NR	
DCR, Wskaźnik kontroli choroby	88% [95% CI: 68; 97]	NR	
Stabilna choroba	6	NR	
PD, Progresja choroby	3	NR	
Przerwanie terapii	z powodu progresji choroby	5	NR
	z powodu zdarzeń niepożądanych	2	NR
	z powodu zgonu	1	NR

NO – nie osiągnięto; NR – nie raportowano

* z 37 pacjentów do badania włączono 34, natomiast 32 pacjentów otrzymało kryzotynib i tylko u 29 pacjentów otrzymano dane kliniczne.

W badaniu ACSé odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 63% (95% CI: 41; 81). Wśród badanych, 8 pacjentów przerwało terapię z powodu wystąpienia progresji choroby, zdarzeń niepożądanych lub zgonu. Większość odpowiedzi miało charakter odpowiedzi częściowej (14 pacjentów). Raportowano 1 odpowiedź całkowitą.

W badaniu Scheffler 2015 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W publikacji podano natomiast szacowaną średnią OS, która wyniosła 65,9 miesięcy (95% CI: 44,3; 87,5).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa

badanie 0012-01 N=127 (%)	
Liczba pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym z jakiegokolwiek przyczyny	126* (99,2)
Liczba pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem	121* (95,3)
Liczba pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym z jakiegokolwiek przyczyny 3.-4. stopnia	48* (37,8)
Liczba pacjentów z poważnym zdarzeniem niepożądanym z jakiegokolwiek przyczyny	30* (23,62)
PROFILE 1001 N=50	
Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	388
Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – stopnia 1. lub 2.	365

* Liczbę pacjentów obliczano na podstawie wartości procentowych.

W badaniu PROFILE 1001 odnotowano 5 zgonów, z których wszystkie związane były z progresją choroby i zostały uznane za niezwiązane z terapią kryzotynibem. Natomiast w badaniu 0012-01 raportowano 18 zgonów (15 z powodu progresji choroby, 2 z powodu zapalenia płuc, 1 z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej) i również żadnego nie powiązano z terapią kryzotynibem.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa (liczba i odsetek pacjentów z zdarzeniami niepożądanymi) - badanie 0012-01 i PROFILE 1001

PROFILE 1001 (AE 1.-3. stopnia) [N=50]		badanie 0012-01 (AE inne niż poważne) [N=127]	
22 (44)	Biegunka	58 (45,67)	
20 (40)	Nudności	56 (44,09)	
20 (40)	Obrzęk obwodowy	24 (18,9)	
17 (34)	Zaparcia	44 (34,65)	
17 (34)	Wymioty	47 (37,01)	
11 (22)	Podwyższony poziom AspAT	57 (44,88)	
10 (20)	Zmęczenie	19 (14,96)	
9 (18)	Zaburzenia smaku	22 (17,32)	
8 (16)	Zawroty głowy	18 (14,17)	
7 (14)	Podwyższony poziom AlAT	65 (51,18)	
6 (12)	Neutropenia	12 (9,45)	
5 (10)	Bradykardia zatokowa	11 (8,66)	
41 (82)	Zaburzenia widzenia	Nieostre widzenie	22 (17,32)
		Upośledzenie widzenia	21 (16,54)
		Podwójne widzenie	7 (5,51)
		Fotopsja	7 (5,51)
PROFILE 1001 (AE 1.-3. stopnia) [N=50]		badanie 0012-01 (AE inne niż poważne) [N=127]	

Hipofosfatemia	7 (14)	Leukopenia	7 (5,51)
Spadek poziomu testosteronu*	3 (14)	Anemia	11 (8,66)
Dyspepsja	5 (10)	Ból w nadbrzuszu	10 (7,87)
		Ból brzucha	8 (6,3)
		Zapalenie żołądka	8 (6,3)
		Wzdęcia	7 (5,51)
		Gorączka	17 (13,39)
		Ból w klatce piersiowej	8 (6,3)
		Zapalenie nosogardzieli	17 (13,39)
		Infekcja górnych dróg oddechowych	12 (9,45)
		Zapalenie płuc	8 (6,30)
		Infekcja dróg moczowych	7 (5,51)
		Spadek poziomu neutrofilii	23 (18,11)
		Spadek poziomu białych krwinek	19 (14,96)
		Spadek poziomu kreatyniny we krwi	17 (13,39)
		Wzrost poziomu GGTP	10 (7,87)
		Wzrost poziomu fosfatazy zasadowej we krwi	7 (5,51)
		Spadek apetytu	22 (17,32)
		Hipoproteinemia	8 (6,30)
		Hipoalbuminemia	7 (5,51)
		Ból pleców	11 (8,66)
		Ból kończyny	8 (6,30)
		Ból głowy	14 (11,02)
		Bezsennaść	7 (5,51)
		Kaszel	18 (14,17)
		Duszności	7 (5,51)
		Wysypka	15 (11,81)
		Świąd	9 (7,09)

* poziom testosteronu i jego spadek były mierzone u 22 mężczyzn (punkt końcowy nie był ujęty w protokole badania w związku z tym przebadano tylko część mężczyzn).

W badaniu **PROFILE 1001** najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmują: zaburzenia widzenia (82%), biegunkę (44%), nudności (40%), obrzęki obwodowe (40%), zaparcia (34%), wymioty (34%), podwyższony poziom AspAT (22%), zmęczenie (20%), zaburzenia smaku (18%) i zawroty głowy (16%). Nie raportowano zdarzeń niepożądanych stopnia 4. lub 5. związanych z leczeniem. Natomiast wśród wymienionych powyżej zdarzeń niepożądanych 1-3 stopnia, AE w stopniu 3. obejmowały: neutropenię u 5 pacjentów (10%), hipofosfatemię u 5 pacjentów (10%), podwyższony poziom AlAT u 2 pacjentów (4%), wymioty u 1 pacjenta (2%), podwyższony poziom AspAT u 1 pacjenta (2%).

W aktualizacji badania do najczęściej występujących AE w czasie leczenia należały: 1. lub 2. stopnia: zaburzenia widzenia (85%), nudności (49%), obrzęk (45%), biegunka (42%) oraz wymioty (38%); 3. stopnia: hipofosfatemia (13%), neutropenia (9%), podwyższone poziomy transaminaz (4%); 4. stopnia: nie raportowano. Spośród 16 raportowanych zgonów, żadnego nie powiązano z terapią kryzotynibem. [Shaw 2016]

W badaniu **0012-01** zdarzenia niepożądane inne niż poważne najczęściej dotyczyły: zaburzenia widzenia (47%, Goto 2016), podwyższonego poziomu AIAT (51,8%) i AspAT (44,88%), biegunki (45,67%), wymiotów (37,01%), nudności (44,09%) i zaparc (34,65%).

Poważne zdarzenia niepożądane łącznie raportowane w badaniu 0012-01 wystąpiły u 30 (23,62%) pacjentów. Najczęściej raportowano zapalenie płuc u 7 pacjentów (5,51%), progresję choroby u 4 pacjentów (3,15%), wysięk opłucnowy oraz niewydolność oddechową – u odpowiednio po 3 pacjentów (2,36%) i torbiel nerki u 2 pacjentów (1,57%). Ponadto w pojedynczych przypadkach raportowano: ostry zawał mięśnia sercowego, ból brzucha, gorączkę, torbiel wątroby, nieprawidłowe funkcje wątroby, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie oskrzelików, aspergilozę oskrzelowo-płucną, zapalenie tkanki łącznej, ropniaka, infekcję płuc, nosogardzieli, dróg moczowych, wzrost poziomu AIAT, AspAT, enzymów wątrobowych, spadek apetytu, niedożywienie, chorobę zwyrodnieniową stawów kręgosłupa, ból głowy, pęknięcie tętniaka mózgu, drgawki, odmę płucną, zakrzepicę żył głębokich, zatorowość.

Ponadto w rozdz. 4.3.5. AKL wnioskodawca przedstawił szczegółowe zdarzenia związane z toksycznością hematologiczną i laboratoryjną (3., 4. stopnia) raportowaną w badaniu 0012-01. Do najczęściej występujących należy wzrost aminotransferazy alaninowej (8 pacjentów, 6,3%), hipofosfatemia (8 pacjentów, 6,3%), hiponatremia (7 pacjentów, 5,51%), spadek liczby neutrofilii (6 pacjentów, 4,72%), wzrost aminotransferazy asparaginowej (5 pacjentów, 3,94%) oraz niedokrwistość (5 pacjentów, 3,94%). Raportowano również spadek liczby białych krwinek, limfocytów, wzrost bilirubiny, hipermagnezemię, hiperalbuminemię oraz hipokaliemię.

W badaniu **EUCROSS** do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych AE niezależnie od zastosowanego leczenia lub stopnia nasilenia należą zaburzenia wzroku (16 pacjentów, 48%), obrzęk (14 pacjentów, 41%), biegunkę (13 pacjentów; 38%) oraz bradykardię (11 pacjentów; 32%). [Michels 2016a]

W badaniu **METROS** zdarzenia niepożądane, które powodowały zmniejszenie dawki lub czasowe przerwanie stosowania leku wystąpiły odpowiednio u 2 i 4 pacjentów.

W badaniu **ACSé** 2 pacjentów przerwało terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Raportowano 1 zgon. Łącznie odnotowano 9 działań niepożądanych stopnia ≥ 3 . Do najczęstszych (najczęściej stopnia 1.) należały: zaburzenia widzenia (62%), obrzęk obwodowy (55%), biegunka (51%), nudności (41%) oraz wzrost poziomu transaminaz (51%).

W badaniach **EUROS1, Zhang 2016, Scheffler 2015** nie przedstawiono zdarzeń niepożądanych.

W **poszerzonej analizie bezpieczeństwa** przedstawiono informacje na podstawie okresowego raportu oceniającego bezpieczeństwo terapii – **PSUR**. Zgodnie z danymi zebranymi po wprowadzeniu leku na rynek (do 25.08.2016 r.) odnotowano [redacted] **zdarzeń niepożądanych** [redacted].

[redacted]. Najczęściej występujące poważne zdarzenia niepożądane obejmowały:

- [redacted] – [redacted] zdarzeń (w tym [redacted] poważne),
- [redacted] – [redacted] zdarzeń (w tym [redacted] poważnych),
- [redacted] – [redacted] zdarzeń (w tym [redacted] poważne),
- [redacted] – [redacted] zdarzenia (w tym [redacted] poważnych),
- [redacted] – [redacted] zdarzeń (w tym [redacted] poważnych),
- [redacted] – [redacted] zdarzenia (w tym [redacted] poważne),
- [redacted] – [redacted] zdarzenia (w tym [redacted] poważnych),
- [redacted] - [redacted] zdarzeń (w tym [redacted] poważnych),
- [redacted] – [redacted] zdarzenia (w tym [redacted] poważnych).

Ponadto raportowano [redacted].

Natomiast w wynikach uwzględnionych w tym samym raporcie badań klinicznych raportowano łącznie [redacted] poważnych zdarzeń niepożądanych u [redacted] pacjentów na [redacted] badanych. Najczęściej obejmowały one:

- [redacted] – [redacted] zdarzenia,

- [redacted] – [redacted] zdarzeń,
- [redacted] – [redacted] zdarzeń,
- [redacted] – [redacted] zdarzeń,
- [redacted] – [redacted] zdarzenia,
- [redacted] – [redacted] zdarzeń.

Ponadto raportowano [redacted]

[redacted] (szczegóły – rozdz. 7 AKL wnioskodawcy).

Dodatkowe informacje pochodzące z bazy EudraVigilance dostępne są w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu.

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xalkori działania niepożądane identyfikowano wśród 1722 pacjentów z rearanżacją ALK lub ROS1 biorących udział w 2 badaniach randomizowanych (PROFILE 1007 i PROFILE 1014) oraz 2 jednoramiennych (PROFILE 1001 i PROFILE 1005). Do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 25\%$) należą zaburzenia widzenia, nudności, biegunka, wymioty, obrzęk, zaparcie, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, neuropatia. Natomiast, do najcięższych działań niepożądanych należą hepatotoksyczność, śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc, neutropenia, wydłużenie odstępu QT.

Ponadto, najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$, częstość bez względu na przyczynę), które doprowadziły do czasowego odstawienia produktu, były neutropenia (11%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (7%), wymioty (5%) i nudności (4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$, częstość bez względu na przyczynę), które doprowadziły do zmniejszenia dawki, były zwiększenie aktywności aminotransferaz (4%) i neutropenia (3%). Działania niepożądane były również powodem odstawienia produktu na stałe, przy czym najczęściej zgłaszano ($\geq 1\%$) śródmiąższową chorobę płuc (1%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (1%).

Preparat Xalkori nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Podczas leczenia produktem Xalkori nie należy karmić piersią.

Kryzotynib może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jest to związane z możliwością wystąpienia zaburzeń widzenia, zawrotów głowy oraz zmęczenia.

Dodatkowo w dniu 21.12.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xalkori na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA).

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli komunikatów bezpieczeństwa innych niż przedstawione przez wnioskodawcę – komunikaty URPL oraz FDA. Wnioskodawca przedstawił również komunikat na stronie MHRA – szczegóły w Aneksie 11. AKL wnioskodawcy.

Informacje z komunikatu bezpieczeństwa URPL dotyczą występowania ciężkich przypadków niewydolności serca, prowadzących niekiedy do zgonu u pacjentów zarówno z występującymi wcześniej zaburzeniami serca jak

i bez. Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem objawów niewydolności serca oraz ewentualne odstawienie produktu, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w sytuacji zaobserwowania tych objawów.

W komunikatach FDA (2012 – 2016) zawarto informacje o ryzyku wystąpienia hepatotoksyczności (wzrost transaminaz powyżej 3 x GGN, wzrost stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN), niewydolności nerek (szczególnie u osób z zaburzeniami czynności nerek), śródmiąższowej choroby płuc (ciężkiej, zagrażającej życiu lub zakończonej zgonem), bradykardii, wydłużenia odstępu QT, zaburzeń widzenia. Zaktualizowano dane na temat bezpieczeństwa z badań klinicznych oraz dodano modyfikacje związane z toksycznością zarodkowo-płodową oraz zaktualizowano marginesy bezpieczeństwa dotyczące kobiet w ciąży i populacji pediatrycznej.

4.3. Komentarz Agencji

W związku z niewielką liczbą badań z zastosowaniem kryzotynibu (a co za tym idzie porównujących kryzotynib z technologiami opcjonalnymi) w niniejszej analizie przedstawiano wyniki z badań jednoramiennych o niższej wiarygodności. Dodatkowo uwzględnione badania nadal trwają, a znaczna część ich wyników została opublikowana w postaci abstraktów, co również ma wpływ na niepewność wnioskowania w oparciu o aktualnie dostępne dane.

W żadnym z przedstawionych badań nie osiągnięto mediany czasu przeżycia ogólnego w momencie odcięcia danych. Natomiast ocena jakości życia przeprowadzona była wyłącznie w jednym z badań (badanie 0012-01). Mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniu 0012-01 i PROFILE 1001 wyniosła odpowiednio 13,4 i 19,2 miesiąca. Zarówno w badaniu 0012-01, jak i PROFILE 1001 ORR uzyskało około 70% pacjentów. Znaczna część odpowiedzi na leczenie miała charakter odpowiedzi częściowej. Wyniki obu badań w odniesieniu do tych samych punktów końcowych były zbliżone. Profil bezpieczeństwa w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie był podobny do tego z analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej dla populacji z NDRP z rearanżacją ALK. Jeśli chodzi o jakość życia mierzoną przy pomocy kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-LC13, pacjenci zgłaszali poprawę jakości w zakresie ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego. Natomiast pogorszenie w zakresie funkcjonowania w rolach życiowych i funkcjonowania poznawczego. W przypadku oceny objawów poprawę zgłaszano m.in. w zakresie: zmęczenia, bólów (o różnym umiejscowieniu), duszności, łysieniu. Największa poprawa dotyczyła duszności (QLQ-C30) i kaszlu (QLQ-LC13). Pogorszenie zgłaszano w przypadku nudności i wymiotów, zaparcie oraz biegunki (QLQ-C30) i neuropatii obwodowej (QLQ-LC13).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia należały zaburzenia widzenia, biegunka, nudności, obrzęki obwodowe, zaparcia, wymioty, zaburzenia poziomu transaminaz czy zapalenie płuc jako poważne zdarzenie niepożądane. Spośród raportowanych zgonów, żadnego nie powiązano z terapią kryzotynibem.

Warto mieć jednak na uwadze fakt, iż NDRP z rearanżacją genu ROS1 należy do rzadkich nowotworów, a kryzotynib jest stosowany w tym wskazaniu stosunkowo krótko. W związku z powyższym dostępność do badań porównawczych oraz innych doniesień naukowych wysokiej jakości jest utrudniona. Istotnymi ograniczeniami odnalezionych dowodów były m.in. małe liczebności populacji uwzględnionych w badaniach. Analizując wyniki przedstawione w AWA należy uwzględnić wszelkie przedstawione ograniczenia (szerzej opisane w rozdz. 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy).

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

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia produktu Xalkori (kryzotynib) „finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, w stadium zaawansowania III/IV) z rearanżacją genu ROS1.”

Kryzotynib porównano z pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia, z pemetrekselem i docetakselem w II linii leczenia oraz winorelbina, gemcytabiną i leczeniem wspomagającym (BSC) w III linii leczenia. „W przypadku III linii leczenia, wszystkie komparatory wymienione powyżej analizowano łącznie jako jeden schemat” (ich udziały przyjęto na podstawie wyników ankiety eksperckiej przeprowadzonej dla populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK).

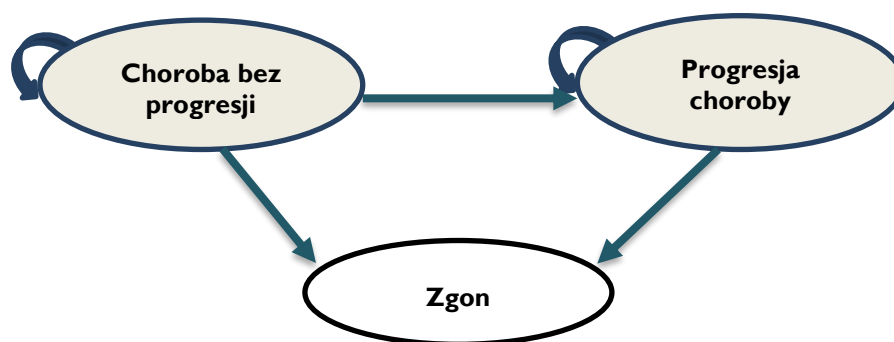
Wykonano analizę kosztów użyteczności. Wnioskodawca uzasadnił takie postępowanie spełnieniem zapisów rozporządzenia ws. wymagań minimalnych oraz ocenianym wskazaniem, które wpływa na długość życia chorych i znacznie upośledza jakość życia. Ponadto wspomniał, że w ramach AKL wnioskodawcy wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść kryzotynibu w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK (czyli w „populacji zbliżonej do wnioskowanej”).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wnioskodawca odstąpił od przedstawienia analizy z perspektywy wspólnej, ze względu na znikome wydatki ponoszone przez pacjenta (czyli koszty premedykacji i leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii).

Analizę wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym, odpowiadającym 16 lat. Zastosowano miesięczną długość cyklu (30 dni).

Obliczenia przeprowadzono w modelu Markowa, zaimplementowanym w programie Microsoft Excel. W modelu wyróżniono 3 stany zdrowia:

- choroba bez progresji (stan stabilny)
- progresja choroby,
- zgon (stan pochłaniający).



Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego.

„Pacjenci wchodzą do modelu w stanie stabilnym, w którym mogą doświadczyć typowych dla przebiegu NDRP zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Zdarzenia te nie powodują wyjścia ze stanu stabilnego, a jedynie przyczyniają się do spadku użyteczności oraz generują dodatkowe koszty naliczane w pierwszym cyklu leczenia. Ze stanu stabilnego pacjenci mogą przejść do stanu progresja choroby lub zgon. Po progresji choroby prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnej progresji oraz zgonu wynika ze skuteczności kolejnej linii leczenia. Chorzy, doświadczający progresji w III linii leczenia rozpoczynają leczenie paliatywne.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dla każdej linii leczenia określono prawdopodobieństwa przejść: wystąpienia progresji, zgonu przed progresją i zgonu po progresji. Dla kryzotynibu wykorzystano dane z badania PROFILE 1001 (populacja pacjentów z rearanżacją genu ROS1). Założono, że prawdopodobieństwa przejść dla ocenianego leku w II i III linii będą takie same jak w I linii. Dla komparatorów wykorzystano wyniki uzyskane wśród innych populacji pacjentów, tj. pemetreksedu w skojarzeniu z cisplatyną zastosowano dane z badania PROFILE 1014, dla pemetreksedu lub docetakselu z badania PROFILE 1007 (pacjenci z rearanżacją genu ALK), a dla winorelbiny, gemcytabiny i BSC oraz opieki paliatywnej z „badań wskazanych w oryginalnej wersji modelu” (pacjenci z zaawansowanym NDRP). Prawdopodobieństwa przejść oszacowano przy wykorzystaniu metody kalibracji opartej na modelu eksponencjalnym (zakładającym, że są one stałe w czasie).

W modelu ekstrapolowano wpływ leczenia na czas przeżycia chorych. W analizie podstawowej przyjęto wariant neutralny, który zakładał, że „korzyść z leczenia kryzotynibem, jaką odniósł chory w horyzoncie badania, zostaje zachowana, ale w kolejnych miesiącach dla kryzotynibu obowiązują takie same prawdopodobieństwa przejść, jak dla komparatora, w związku z czym wyniki uzyskane po stronie interwencji zależą od wybranego komparatora”.

W modelu we wszystkich rozpatrywanych liniach leczenia uwzględniono zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z badania PROFILE 1001 dla ocenianej interwencji, z badania PROFILE 1014 dla pemetreksedu z cisplatyną, PROFILE 1007 dla pemetreksedu i docetakselu, publikacji Fossella 2000 dla winorelbiny i Cho 2006 dla gemcytabiny. Założono równy podział zdarzeń 3. i 4. stopnia (po 50%).

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty:

- zakupu leków;
- podania leków;
- diagnozowania pacjenta;
- monitorowania stanu pacjenta;
- opieki paliatywnej;
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty substancji czynnych zaczerpnięto z obwieszczenia MZ (27.06.2017 r.) lub komunikatów DGL (I-IV.2017 r.). Podział rynku między dwa wnioskowane opakowania produktu Xalkori wyznaczono na podstawie danych sprzedażowych z innych krajów (■ dla 250 mg i ■ dla 200 mg). Założono, że skuteczność obu dawek ocenianego leku będzie taka sama. Dawkowanie leków i długość trwania terapii przyjęto zgodnie z właściwymi ChPL oraz zapisami programów lekowych.

Koszty oszacowano na podstawie danych wnioskodawcy lub zarządzeń NFZ. Przyjęto, że leki we wlewie dożylnym będą podawane w trakcie hospitalizacji jednodniowej, a doustne w ramach porady ambulatoryjnej. Założono, że kryzotynib będzie wydawany pacjentom podczas monitorowania programu, w związku z czym nie będzie generował kosztów podania.

Zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników ankiety eksperckiej, przeprowadzonej na potrzeby AE Xalkori w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla stanu przed progresją zaczerpnięto z badań klinicznych (pacjenci z NDRP z rearanżacją genu ALK): PROFILE 1014 w przypadku I linii leczenia i PROFILE 1007 w przypadku II linii leczenia. „Przyjęto, że niniejsze wartości użyteczności obejmują wpływ zdarzeń niepożądanych oraz wpływ stosowanego leczenia”. Dla stanu przed progresją w III linii leczenia oraz po progresji wszystkich linii leczenia wykorzystano wartości użyteczności odnalezione w trakcie przeglądu literatury (Nafees 2016, Chouaid 2013). W modelu uwzględniono spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych oraz ze sposobem podawania terapii. Dekrementy te stosowano po wystąpieniu progresji. Ich wartości podano zgodnie z odnalezionymi publikacjami (Nafees 2016, Nafees 2008, Goeree 2016, Grutters 2010, Doyle 2008, Beusterien 2010, Verduyn 2012) lub założeniami autorów oryginalnego modelu.

Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z wytycznymi AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

Tabela 14. Dane wejściowe do modelu ekonomicznego

Parametr		Wartość parametru	Źródło danych
Parametry demograficzne			
powierzchnia ciała [m2]		1,78	publikacja Sacco 2010
masa ciała [kg]		65	AE Opdivo
Skuteczność [%]			
miesięczne prawdopodobieństwa w I linii leczenia	wystąpienia progresji podczas leczenia	kryzotynib: 1,80; pemetreksed + cisplatyna: 9,86	badanie PROFILE 1001 (kryzotynib) i PROFILE 1014 (pemetreksed + cisplatyna)
	wystąpienia zgonu przed progresją podczas leczenia	kryzotynib: 1,53; pemetreksed + cisplatyna: 1,56	
	wystąpienia zgonu po progresji podczas leczenia	kryzotynib: 6,92; pemetreksed + cisplatyna: 1,56	
miesięczne prawdopodobieństwa w II linii leczenia	wystąpienia progresji podczas leczenia	kryzotynib: 1,80; pemetreksed: 8,80; docetaksel: 19,10	badanie PROFILE 1001 (kryzotynib) i PROFILE 1007 (pemetreksed i docetaksel)
	wystąpienia zgonu przed progresją podczas leczenia	kryzotynib: 1,53; pemetreksed: 5,12; docetaksel: 5,02	
	wystąpienia zgonu po progresji podczas leczenia	kryzotynib: 6,92; pemetreksed: 5,12; docetaksel: 9,68	
miesięczne prawdopodobieństwa w III linii leczenia	wystąpienia progresji podczas leczenia	kryzotynib: 1,80; WIN/GEM/BSC: 25,50	badanie PROFILE 1001 (kryzotynib), Fossella 2000 (winorelbina), Cho 2006 (gemcytabina), Shepherd 2000 (BSC)
	wystąpienia zgonu przed progresją podczas leczenia	kryzotynib: 1,53; WIN/GEM/BSC: 13,56	
	wystąpienia zgonu po progresji podczas leczenia	kryzotynib: 6,92; WIN/GEM/BSC: 13,92%	
Użyteczność			
I linia leczenia	brak progresji I linia leczenia	kryzotynib: ██████████; pemetreksed + cisplatyna: ██████████	badanie PROFILE 1014 (dane nieopublikowane)
	progresja	obie interwencje: 0,166 (SE=0,0332)	publikacja Nafees 2016
	brak progresji II linia leczenia	obie interwencje: 0,673 (SE=0,1346)	publikacja Nafees 2008
	brak progresji III linia leczenia	obie interwencje: 0,620 (SE=0,0600)	publikacja Chouaid 2013
	opieka paliatywna	obie interwencje: 0,530 (SE=0,1060)	publikacja Berthelot 2000
	dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych	biegunka: -0,320 (SE=0,0640); zmęczenie: -0,410 (SE=0,0820); gorączka neutropeniczna: -0,500 (SE=0,1000); neutropenia: -0,460 (SE=0,0920); nudności/wymioty: -0,250 (SE=0,0500)	publikacja Nafees 2016
II linia leczenia	brak progresji II linia leczenia	kryzotynib: 0,817 (SE=0,0145); pemetreksed: 0,656 (SE=0,0409); docetaksel: 0,743 (SE=0,0215)	badanie PROFILE 1007, publikacja Blackhall 2014
	progresja	obie interwencje: 0,473 (SE=0,0946)	publikacja Nafees 2008
	brak progresji III linia leczenia	obie interwencje: 0,620 (SE=0,0600)	publikacja Chouaid 2013
	opieka paliatywna	obie interwencje: 0,530 (SE=0,1060)	publikacja Berthelot 2000
	dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych	biegunka: -0,047 (SE=0,0155); zmęczenie: -0,073 (SE=0,0185); gorączka neutropeniczna: -0,090 (SE=0,0163); neutropenia: -0,090 (SE=0,0154); nudności/wymioty: -0,048 (SE=0,0162)	publikacja Nafees 2008
III linia leczenia	brak progresji III linia leczenia	obie interwencje: 0,620 (SE=0,0600)	publikacja Chouaid 2013
	progresja	obie interwencje: 0,460 (SE=0,0800)	publikacja Chouaid 2013
	opieka paliatywna	obie interwencje: 0,530 (SE=0,1060)	publikacja Berthelot 2000
wszystkie linie leczenia	dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych	anemia: -0,125 (SE=0,0250); zatorowość płucna: -0,350 (SE=0,0390); duszność: -0,046 (SE=0,0092); infekcje górnych dróg oddechowych: -0,140 (SE=0,0280); zapalenie płuc: -0,200 (SE=0,0400)	odpowiednio publikacje: Goeree 2016, Grutters 2010, Doyle 2008, Eldar Lissai 2008, Beusterien 2010
	dekrementy użyteczności związane z rodzajem stosowanej terapii	terapia dożylna: -0,043 (SE=0,009); terapia doustna: -0,014 (SE=0,003)	publikacja Verduyn 2012
Koszty [zł]			
Miesięczny koszt kryzotynibu		██████████ (bez RSS); ██████████ (z RSS)	dane wnioskodawcy
Miesięczny koszt pemetreksedu		3 191,61	

Miesięczny koszt cisplatyny	67,76	komunikat DGL I-IV.2017, program lekowy B.6
Miesięczny koszt docetakselu	111,28	komunikat DGL I-IV.2017, ChPL Docetaxel Accord
Miesięczny koszt winorelbiny	1 027,91	komunikat DGL I-IV.2017, ChPL Navelbine, założenie wnioskodawcy
Miesięczny koszt gemcytabiny	213,44	obwieszczenie MZ z 27.06.2017 r., ChPL Gemsol
Miesięczny koszt premedykacji (deksametazon, kwas foliowy lub witamina B12)	pemetreksed: 15,64 docetaxel: 30,45; gemcytabina : 12,69	obwieszczenie MZ z 27.06.2017 r., DGL I-IV.2017, program lekowy B.6, ChPL Docetaxel Accord, portal MP
Koszt diagnostyki molekularnej na 1 pacjenta		dane wnioskodawcy, zarządzenie 57/2017 DSOZ (zał. 6)
Koszt podania leczenia na cykl	kryzotynib: 0,00; pemetreksed: 468,72; docetaxel: 378,56; WIN/GEM/BSC: 169,15	zarządzenie nr 54/2017 DGL (zał. 2) i 53/2017 DGL (zał. 2)
Miesięczny koszt monitorowania leczenia	kryzotynib: 269,36; pemetreksed: 414,97; leki podawane w ramach chemioterapii: 292,55; WIN/GEM/BSC: 2 512,53	zarządzenie nr 53/2017 DGL (zał. 4) i nr 62/2017 DSOZ (zał. 2 i 4)
Miesięczny koszt leczenia wspomagającego	3 292,52	zarządzenie nr 116/2016 (zał. 1) i nr 57/2017 (zał. 8), wycena punktu (świadczenia w hospicjum domowym) na podstawie informatora o zawartych umowach
Miesięczny koszt leczenia działań niepożądanych		zarządzenie nr 54/2017 DGL (zał. 2 i 4), statystyki JGP, wyniki ankiety eksperckiej [AE Xalkori 2016]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	I linia		II linia				III linia	
	kryzotynib	pemetreksed z cisplatyną	kryzotynib	pemetreksed	kryzotynib	docetaksel	kryzotynib	winorelbina/gemcytabina/BSC
Koszt leczenia [zł]	██████████ / 563 327*	37 868	██████████ / 538 499*	31 056	██████████ / 507 175*	21 624	██████████ / 488 702*	21 320
Koszt inkrementalny [zł]	██████████ / 525 459*		██████████ / 507 443*		██████████ / 485 551*		██████████ / 467 383*	
Efekt [QALY]	1,57	0,81	1,43	0,61	1,36	0,45	1,01	0,30
Efekt inkrementalny [QALY]	0,76		0,82		0,91		0,70	
ICUR [zł/QALY]	██████████ / 691 989*		██████████ / 619 136*		██████████ / 531 683*		██████████ / 663 597*	

*z RSS / bez RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatorów jest droższe, ale skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w dożywotnym horyzoncie czasowym dla porównania kryzotynibu z:

- pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia wyniósł ██████████ zł/QALY (bez RSS: 691,99 tys. zł/QALY);
- pemetreksedem w II linii leczenia wyniósł ██████████ zł/QALY (bez RSS: 619,14 tys. zł/QALY);
- docetakselem w II linii leczenia wyniósł ██████████ zł/QALY (bez RSS: 531,68 tys. zł/QALY);
- winorelbina/gemcytabina/BSC w III linii leczenia wyniósł ██████████ zł/QALY (bez RSS: 663,60 tys. zł/QALY).

Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (czyli 134 514 zł/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR z analizy podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku Xalkori, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

- [] zł (bez RSS: 4 176 zł) przy porównaniu z pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia;
- [] zł (bez RSS: 4 783 zł) przy porównaniu z pemetrekselem w II linii leczenia;
- [] zł (bez RSS: 5 224 zł) przy porównaniu z docetakselem w II linii leczenia;
- [] zł (bez RSS: 3 956 zł) przy porównaniu z winorelbina/gemcytabiną/BSC w III linii leczenia.

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

W opinii wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3. ustawy o refundacji, ponieważ „analiza kliniczna wykazała wyższość kryzotynibu (Xalkori®) względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie.” W opinii analityków Agencji analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych porównujących, a co za tym idzie dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Jedynym badaniem porównawczym dotyczącym pacjentów z rearanżacją ROS1 uwzględnionym w tej analizie było badanie retrospektywne oceniające kryzotynib z pemetrekselem. W Polsce aktualnie nie jest finansowane ze środków publicznych leczenie skierowane na rearanżację genu ROS1, natomiast pacjenci ci otrzymują chemioterapię, która jest technologią refundowaną w szerszym wskazaniu niż wnioskowane. Tym samym można przyjąć, że zachodzą okoliczności wskazane w ww. artykule. Dalsze informacje podano w roz. 5.3.4. niniejszej AWA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednoczynnikowej analizy deterministycznej testowano następujące parametry i założenia:

- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych;
- parametry kosztowe:
 - dawkowanie kryzotynibu (100% pacjentów przyjmuje 500 mg/dziennie);
 - wyższe koszty komparatorów;
 - koszt komparatora w I linii leczenia (średni koszt ważony udziałami poszczególnych schematów, uwzględnionych w AWB wnioskodawcy, tj.: pemetrekselem+cisplatyna, winorelbina+cisplatyna, gemcytabina+cisplatyna, paklitaksel+cisplatyna);
 - koszt podania kryzotynibu (w ambulatorium);
 - czas trwania terapii opartej na pemetrekselemie (4 cykle);
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia nasilenia (100% 3. stopnia lub 100% 4. stopnia);
 - częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla kryzotynibu (jak w populacji z rearanżacją genu ALK);
- parametry efektywności klinicznej:
 - zmiana wariantu ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy (wariant pesymistyczny);
 - zmiana sposobu oszacowania prawdopodobieństw przejść (zastosowanie rozkładu Weibulla, log-logistycznego lub log-normalnego);
 - prawdopodobieństwa przejść dla kryzotynibu (jak w populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK);
 - horyzont czasowy analizy (2 lata);
- inna sekwencja schematu leczenia w I linii (docetaksel stosowany w II linii po kryzotynibie);
- parametry użyteczności:
 - przyjęcie alternatywnych zestawów użyteczności zidentyfikowanych w wyniku przeglądu systematycznego.

² 134 514 zł/QALY.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ – najwyższe wartości ICUR

Zmieniony parametr	Wartość ICUR [zł/QALY]			
	I linia: kryzotynib vs pemetreksed+ cisplatyna	II linia: kryzotynib vs pemetreksed	II linia: kryzotynib vs docetaksel	III linia: kryzotynib vs winorelbina/ gemcytabina/BSC
Analiza podstawowa	██████ / 691 989*	██████ / 619 136*	██████ / 531 683*	██████ / 663 597*
użyteczność stanów: brak progresji i progresja wg Nafees 2016	██████ / 678 238*	██████ / 801 616*	██████ / 689 736*	nie testowano
wariant pesymistyczny dla ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania	██████ / 954 263*	██████ / 748 302	██████ / 610 905*	██████ / 759 927*
2 letni horyzont analizy	██████ / 941 548*	██████ / 742 680*	██████ / 612 570*	██████ / 761 693*
użyteczność stanów: brak progresji i progresja wg Chouaid 2013	██████ / 885 059*	██████ / 727 175*	██████ / 624 770*	nie testowano
prawdopodobieństwa przejść dla kryzotynibu wg badania PROFILE 1014 (populacja ALK+)	██████ / 823 721*	██████ / 1 050 138*	██████ / 682 680*	██████ / 730 032*

*z RSS / bez RSS.

W analizie wrażliwości najwyższe wartości ICUR uzyskano podczas zastosowania pesymistycznego wariantu ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania, krótszego horyzontu analizy, prawdopodobieństw przejść dla kryzotynibu wg badań dla populacji z rearanżacją genu ALK w I, II i III linii leczenia. Ponadto obserwowano znaczny wzrost wartości ICUR przy zmianie użyteczności stanów brak progresji i progresja wg publikacji Nafees 2016 w II linii leczenia oraz wg badania Chouaid 2013 w I i II linii leczenia.

Pozostałe testowane założenia i wartości parametrów, w tym użyteczność stanów zdrowia wg Nafees 2016 w I linii leczenia (patrz tabela powyżej), powodowały zmianę wyników $\leq 5\%$ w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że prawdopodobieństwo opłacalności kryzotynibu w porównaniu do analizowanych komparatorów wynosi 0%

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. 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	Warto jednak zauważyć, że w modelu ekonomicznym ze względu na brak danych, dla komparatorów uwzględniono wyniki zdrowotne otrzymane w innej populacji niż wnioskowana.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Jednak zarówno ustawa o refundacji, jak i rozporządzenie ws. wymagań minimalnych wskazują na przedstawienie analizy ekonomicznej zarówno z perspektywy płatnika, jak i wspólnej. Wytoczne Agencji pozwalają na pominięcie perspektywy wspólnej np. w sytuacji znikomych kosztów ponoszonych przez pacjenta w porównaniu z kosztami NFZ. Takiego też argumentu użył wnioskodawca w swojej analizie, odstępując od przedstawienia wyników z perspektywy wspólnej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny, w wyniku którego odnaleziono tylko jedno badanie retrospektywne, porównujące wnioskowaną technologię z komparatorem. W modelu ekonomicznym nie zastosowano jednak wyników z tego badania. Dane dotyczące skuteczności zaczerpnięto z badań jednoramiennych dla ocenianej technologii lekowej i z RCT dla komparatorów w innych wskazaniach niż oceniane, które również odnaleziono w wyniku przeglądu systematycznego w ramach AKL wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywni, zgodny z wytycznymi Agencji.
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 oraz z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę deterministyczną (jednoczynnikową) oraz probabilistyczną.

Ograniczenia wnioskodawcy

- „Brak randomizowanych, kontrolowanych badań, w których oceniano by zastosowanie kryzotynibu/analizowanych komparatorów w populacji pacjentów z rearanżacją genu ROS1. W przypadku kryzotynibu, prawdopodobieństwa przejść oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie wyników badania PROFILE 1001 (badanie jednoramienne, najnowsze dane z niniejszego badania nie zostały przedstawione w formie pełnej publikacji, a jedynie w formie abstraktu konferencyjnego [Shaw 2016], w ramach niniejszej analizy korzystano również z nieopublikowanych danych przekazanych przez wnioskodawcę). Ponadto, do badania PRPROFILE 1001 włączano zarówno pacjentów stosujących uprzednio leczenie systemowe, jak i pacjentów nieleczonych wcześniej systemowo (większość stanowili pacjenci uprzednio leczeni). Nie dysponowano odrębnymi danymi dla pacjentów stosujących daną linię leczenia, dlatego w przypadku kryzotynibu, w modelu przyjęto prawdopodobieństwa przejść, jak i częstość występowania zdarzeń niepożądanych w poszczególnych liniach leczenia (tj. I, II i III linia), na takim samym poziomie. W przypadku komparatorów, ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją genu ROS1, jak i rearanżacją genu ALK, prawdopodobieństwa przejść oraz częstość zdarzeń niepożądanych wyznaczono na podstawie badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK (badanie PROFILE 1014 [I linia] oraz badanie PROFILE 1007 [II linia]). W ramach analizy wrażliwości w przypadku kryzotynibu testowano również wartości prawdopodobieństw przejść oraz częstość zdarzeń niepożądanych wyznaczone na podstawie badań dla pacjentów z rearanżacją genu ALK, tj. jak wspomniano powyżej badań PROFILE 1014 (I linia) oraz PROFILE 1007 (II linia).
- W przypadku III linii leczenia, nie dysponowano oddzielnymi wynikami badań, przeprowadzonych w populacji pacjentów po nieskutecznym leczeniu dwóch poprzednich schematów, dlatego też przyjęto, że wartości prawdopodobieństw przejść/częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla III linii leczenia są równe wartościom oszacowanym dla II linii leczenia (zarówno w przypadku analizowanej interwencji [patrz informacje powyżej], jak i uwzględnionych technologii opcjonalnych). Ponadto w przypadku III linii leczenia, ze względu na brak badań dla populacji docelowej wskazanej w niniejszym wniosku, prawdopodobieństwa przejść oszacowano na podstawie badań przeprowadzonych w szerszej populacji niż wnioskowana (tj. chorych z zaawansowanym NDRP).
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. W analizie podstawowej przyjęto wariant neutralny, w którym korzyść z leczenia kryzotynibem obowiązuje wyłącznie w horyzoncie badania, a w kolejnych miesiącach prawdopodobieństwa przejść dla komparatora i kryzotynibu są takie same. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają ekstrapolację.
- Brak zidentyfikowanych wartości użyteczności dla populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ROS1. Ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów, w analizie podstawowej

wykorzystano wartości użyteczności uzyskane dla pacjentów z rearanżacją genu ALK (badanie PROFILE 1014 oraz PROFILE 1007), w ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności zidentyfikowane w trakcie przeglądu literatury.

- 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 (ankiety eksperckiej, wykorzystanej w analizie ekonomicznej dla kryzotynibu stosowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK). Ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją ROS1, jak i pacjentów z rearanżacją ALK oraz na podstawie informacji przedstawionych w wytycznych klinicznych, przyjęto, że pacjenci z zaawansowanym NDRP i rearanżacją genu ROS1 mają takie samo zużycie zasobów, jak i takie same składowe kosztów leczenia, jak pacjenci z rearanżacją genu ALK. Opinia profesora specjalizującego się w leczeniu NDRP wydaje się wystarczająco wiarygodnym źródłem informacji i odzwierciedla rzeczywistą praktykę medyczną.
- 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 [AE Opdivo 2016]. Biorąc pod uwagę fakt, że dwukrotne zwiększenie masy ciała chorych przyczynia się do zmiany ICUR o nie więcej niż 0,01%, założenie to ma minimalny wpływ na wynik analizy.

Brak parametrów zmienności w przypadku niektórych wartości użyteczności. W przypadku braku parametrów zmienności założono, że SE stanowi 20% wartości użyteczności.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Biorąc pod uwagę jedyne dostępne dane porównujące kryzotynib z pemetreksedem wśród pacjentów z rearanżacją w genie ROS1 (publikacja Zhang 2016) można uznać, że typ analizy ekonomicznej wnioskodawcy wybrano poprawnie. Trzeba mieć jednak na uwadze, że niniejsze badanie jest niskiej jakości metodologicznej (retrospektywne) i nie oceniano w nim ani przeżycia całkowitego, ani jakości życia. Danych z tego badania nie wykorzystano w analizie ekonomicznej.

Brak danych powodował, że w analizie wnioskodawcy konieczne było przyjęcie założeń, np. odnośnie takiego samego prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w II i III linii leczenia kryzotynibem, jak w I linii. Założenie to oparto o dane pochodzące z badania PROFILE 1001, w którym większość pacjentów (86%) otrzymała co najmniej 1 wcześniejsze standardowe leczenie dla zaawansowanego NDRP. W analizie przyjęto także, że skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów, wartości użyteczności i dekrementy oraz zużycie zasobów uzyskane dla pacjentów z rearanżacją ALK lub ogółem z zaawansowanym NDRP będą odpowiadały wnioskowanej populacji. Tym samym wszystkie założenia w analizie wnioskodawcy są niepewne.

W analizie poprawnie wybrano komparatory, które są aktualnie stosowane i refundowane w szerszym wskazaniu niż wnioskowane.

W APD wnioskodawcy podano, że „wyniki leczenia chorych w stadium miejscowego zaawansowania NDRP są wyraźnie gorsze – przeżycie 5-letnie nie przekracza 20% w stopniu IIIA i 10% w stopniu IIIB”, tym samym wydaje się, że zastosowany horyzont czasowy analizy ekonomicznej był zbyt długi (16 lat). Mimo to przetestowanie przez analityka Agencji 5-letniego horyzontu czasowego minimalnie zmieniało wyniki (<1% w porównaniu z analizą podstawową). W analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano 2-letni horyzont czasowy, który miał istotny wpływ na wyniki (wzrost ICUR o 15-36% bez RSS i o [] z RSS dla poszczególnych linii leczenia).

W analizie wnioskodawcy podano, że brak jest danych dotyczących efektywności klinicznej kryzotynibu dla dawki 400 mg (obniżanej w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych). W związku z czym założono, że skuteczność leczenia tą dawką (400 mg) będzie taka sama, jak dawką 500 mg. Takie podejście może zawyżać skuteczność leczenia. Natomiast w kosztach terapii kryzotynibem uwzględniono ceny obu wnioskowanych opakowań leku. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym dawka 500 mg stanowiła 100% rynku kryzotynibu i nie miało to większego wpływu na wyniki analizy (wzrost ICUR o <2% w poszczególnych liniach leczenia w porównaniu z analizą podstawową).

W analizie wnioskodawcy poinformowano, że uwzględniano zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia, które dla kryzotynibu zaczerpnięto z badania PROFILE 1001³. W badaniu tym obserwowano także podwyższony poziom aminotransferaz czy hipofosfatemię w 3. stopniu ciężkości, których nie rozważono w analizie.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane dla komparatorów, użyteczności stanów zdrowia i dekrementy, pochodziły z kilku, różnych badań przeprowadzonych na innej populacji pacjentów niż wnioskowana, tym samym mogą one nie odzwierciedlać wyników uzyskanych na populacji wnioskowanej.

W analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano 4 warianty z alternatywnymi wartościami użyteczności stanów zdrowia. Znaczną zmianę wyników obserwowano w 1 z nich zarówno w I, jak i II linii leczenia (wzrost ICUR odpowiednio o 28% i 17,5% w porównaniu z wynikami podstawowymi) oraz w 1 w II linii leczenia (wzrost ICUR o ok 30% w porównaniu z analizą podstawową). W pierwszym przypadku wykorzystano dane z międzynarodowego, prospektywnego badania, w którym oceniano użyteczność EQ-5D u pacjentów z zaawansowanym NDRP w I-IV linii leczenia (Chouaid 2013). Natomiast w drugim przypadku użyteczność określono wśród międzynarodowej (europejsko-azjatycko-australijskiej) populacji ogólnej (Nafees 2016).

Jak wskazał wnioskodawca w swoich ograniczeniach, brak jest danych długoterminowych, w związku z czym istniała konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont badań, co było związane z niepewnością. Testowanie alternatywnego wariantu dotyczącego ekstrapolacji danych (w którym „korzyść z leczenia kryzotynibem, jaką odniósł chory w horyzoncie badania zostaje utracona i w kolejnych miesiącach dla kryzotynibu obowiązują takie same prawdopodobieństwa przejść, jak dla komparatora”) powodowało znaczny wzrost ICUR (ok 15-38% bez RSS i █████ z RSS w poszczególnych liniach leczenia w porównaniu z analizą podstawową).

Skuteczność kryzotynibu czy zdarzeń niepożądanych pemetreksedu lub docetakselu określono na podstawie niepublikowanych danych odpowiednio z badania PROFILE 1001 czy PROFILE 1007. Pomimo prośby, danych tych nie dostarczono do Agencji, tym samym nie było możliwe ich zweryfikowanie.

Ceny analizowanych leków są aktualne. Wejście do refundacji nowych produktów leczniczych zawierających winorelbinę i pemetreksed nie miało wpływu na wyniki analizy podstawowej, ponieważ ceny tych substancji czynnych oszacowano na podstawie danych z komunikatów DGL, jako niższych od cen wg obwieszczenia MZ. Wyższe ceny komparatorów testowano w analizie wrażliwości, wejście do refundacji nowych produktów, nie miało większego wpływu na wyniki (maksymalnie wzrost ICUR o 1% w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy). Aktualizacja cen leków, w oparciu o najnowszy komunikat DGL (I-IX.2017 r.), spowodowała niewielkie zmiany wyników (wzrost ICUR $\leq 1,2\%$ w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy). Pozostałe uwzględnione koszty świadczeń zdrowotnych były zgodne z aktualnie obowiązującymi zarządzeniami NFZ czy dostępnymi danymi dotyczącymi JGP.

Podział rynku kryzotynibu między dwa wnioskowane opakowania produktu wykonano na podstawie danych sprzedażowych z innych krajów. Zastosowanie danych polskich z komunikatów DGL (I-IX.2017 r.) nie ma większego wpływu na wyniki (wzrost ICUR o ok 0,6% w poszczególnych liniach leczenia w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy).

Wątpliwości wzbudzała także powierzchnia ciała, jaką przyjęto do szacowania kosztów komparatorów. Wartość tę zaczerpnięto z brytyjskiego badania Sacco 2010 i była ona wyższa od tej podanej w analizie ekonomicznej dla leku Odpivo, a także Tagrisso i Keytruda, ocenianych w 2017 r., które oszacowano na podstawie ankiety 5 polskich ekspertów klinicznych z 2015 r. (1,69 m²). Jednak przetestowanie niniejszej wartości powodowało minimalną zmianę wyników (<1% w porównaniu z analizą wnioskodawcy)

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej i konwergencji.

Walidacja wewnętrzna polegała na podstawieniu w modelu zerowych wartości dla kosztów, aby sprawdzić kierunek zmiany wyników oraz zrównaniu wartości skuteczności leczenia analizowanej technologii i komparatora, aby „upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych”. W opinii autorów analizy wnioskodawcy walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W analizie nie zawarto raportu z przeprowadzonej walidacji, w związku z czym nie można było go zweryfikować.

W ramach walidacji konwergencji nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii lekowej, tym samym nie było możliwości porównania niniejszego modelu z innymi.

³ W niniejszym badaniu dla kryzotynibu raportowano zdarzenia niepożądane tylko 3. stopnia.

W analizie wnioskodawcy nie poinformowano o przeprowadzeniu walidacji zewnętrznej, która jest zalecana w wytycznych Agencji.

W wyniku oceny modelu przez analityka Agencji, nie odnaleziono błędów ekstrakcji ani obliczeniowych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Poniżej przedstawiono obliczenia analityka Agencji, w których zaktualizowano ceny leków w oparciu o najnowszy komunikat DGL (I-IX 2017 r.) lub najnowsze obwieszczenie MZ, uwzględniono podział rynku kryzotynibu w oparciu o dane polskie (komunikat DGL, czyli 94% dla 250 mg i 6% dla 200 mg) oraz powierzchnię ciała pacjentów wg AE Opdivo 2016 (1,69 m²). Niniejsza aktualizacja powodowała wzrost ICUR o maksymalnie 2% w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy.

Tabela 26. Zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej

Porównywane terapie	Wyniki ICUR [zł/QALY]	Ceny progowe produktu Xalkori [zł]	
		200 mg	250 mg
I linia: kryzotynib vs pemetreksed+cisplatyna	[redacted] / 698 335*	[redacted] / 4 072*	[redacted] / 4 072*
II linia: kryzotynib vs pemetreksed	[redacted] / 626 769*	[redacted] / 4 598*	[redacted] / 4 598*
II linia: kryzotynib vs docetaksel	[redacted] / 534 826*	[redacted] / 5 190*	[redacted] 5 190*
III linia: kryzotynib vs winorelbina/gemcytabina/BSC	[redacted] / 667 478*	[redacted] / 3 931*	[redacted] / 3 931*

*z RSS / bez RSS

W opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Jednak oszacowanie ceny wnioskowanych technologii zarówno, przy których koszt ich stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania komparatora (o najkorzystniejszym współczynniku CUR) oraz przy której ich współczynnik CUR (koszt/efekt) nie jest wyższy od żadnego współczynnika CUR dla uwzględnionych w analizie komparatorów, nie jest możliwe do przeprowadzenia, ponieważ musiałyby być one niższe od 0 zł. Przy niniejszych obliczeniach uwzględniono wszystkie kategorie kosztowe z analizy ekonomicznej.

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że produkt leczniczy Xalkori (kryzotynib) we wnioskowanej populacji pacjentów jest nieopłacalną technologią w porównaniu do wybranych komparatorów, bez względu na zastosowanie RSS. Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy był brak danych specyficznych dla wnioskowanej populacji pacjentów (np. dla komparatorów czy użyteczności stanów zdrowia) oraz wysokiej jakości i długoterminowych dla ocenianej technologii. Powodowało to konieczność przyjmowania założeń, co z kolei wpływało na niepewność oszacowanych wyników.

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

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 z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 - C34)”, tj. w populacji dorosłych pacjentów z potwierdzoną obecnością rearanżacji w genie ROS-1.

Analizę wykonano z perspektywy NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym. Wnioskodawca wskazał iż „(...) preparat Xalkori zostanie wpisany na listę refundacyjną w 2018 roku”.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: aktualny i nowy. W wariantie podstawowym scenariusza aktualnego przyjęto, że w populacji docelowej stosuje się:

- w I linii: dwulekowe schematy chemioterapii z zastosowaniem związków platyny (pemetreksed + cisplatyna, winorelbina + cisplatyna, gemcytabina + cisplatyna, paklitaksel + cisplatyna);
- w II linii: pemetreksed lub docetaksel;
- w III linii: winorelbina lub gemcytabiny lub BSC.

Szczegółowe dane o udziale poszczególnych linii terapii w leczeniu populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 6.1.2.

W wariantie podstawowym scenariusza nowego przyjęto, że w populacji docelowej stosuje się wymienione powyżej schematy leczenia oraz dodatkowo monoterapię kryzotynibem. Oszacowania i ustalenia dotyczące: liczebności populacji, rozpowszechnienia aktualnie finansowanych schematów leczenia oraz przejmowania rynku przez kryzotynib w scenariuszu nowym, zostały określone na podstawie opinii przedstawionych w trakcie spotkania ekspertów klinicznych (5 osób w 2016 r.) zorganizowanego przez wnioskodawcę. Należy zwrócić uwagę, iż powyższe spotkanie dotyczyło leczenia pacjentów z ALK dodatnim NDRP, a wnioskodawca wskazał iż: „Ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją genu ROS1 oraz rearanżacją genu ALK, przyjęto, że dane ekspertów przedstawione dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK obowiązują również dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ROS1”. Ze względu na brak danych literaturowych dotyczących bezpośrednio populacji ROS1, analitycy Agencji uznają powyższe założenie za akceptowalne.

W scenariuszu nowym założono, że kryzotynib będzie refundowany w ocenianym programie lekowego i będzie stosowany u [] pacjentów z potwierdzoną mutacją ROS1. Lek będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1151.0, Kryzotynib. Lek aktualnie jest refundowany w ramach programu lekowego B.6: „Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca (ICD-10 C 34)” w II lub III linia leczenia w populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK.

„W scenariuszu nowym założono, że podział rynku sprzedaży pomiędzy dwoma rodzajami opakowań preparatu Xalkori wyniesie [] i [], odpowiednio dla opakowania zawierającego kapsułki po 250 mg i 200 mg (oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z innych krajów).”

Wnioskodawca wykonał analizę w wariantie podstawowym, minimalnym, maksymalnym oraz analizę wrażliwości dla dwóch parametrów (szczegółowe informacje rozdz. 6.3.2).

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym w programie MS Excel® 2010.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Prognozowaną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach oszacowano na podstawie opinii przedstawionych w trakcie spotkania ekspertów klinicznych zorganizowanego przez wnioskodawcę. W pierwszej kolejności oszacowano liczbę wykonywanych u pacjentów z nowotworami płuca testów w kierunku mutacji EGFR, a następnie uwzględniono parametry przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zestawienie parametrów oraz oszacowanie liczebności populacji docelowej, u których kryzotynib może być zastosowany w ramach wnioskowanego programu lekowego (na podstawie AWB wnioskodawcy, str. 10-11)

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 ⁴			
Odsetek/liczba pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rearanżacji genu ALK lub ROS1			
Odsetek/liczba pacjentów z rearanżacją genu ROS1 (tj. z ROS1 dodatnim NDRP)			

Dodatkowo, spośród populacji chorych z mutacją ROS1 kwalifikujących się do stosowania kryzotynibu wyodrębniono grupę chorych leczonych w I, II i III linii: „Ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją genu ROS1 oraz rearanżacją genu ALK, przyjęto, że oszacowane dane dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK obowiązują również dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ROS1. Na podstawie danych dla pacjentów z rearanżacją genu ALK oraz dodatkowych danych przekazanych przez eksperta klinicznego oszacowano, że w 1. roku refundacji [] chorych ze zdiagnozowaną rearanżacją genu ROS1 zostanie zakwalifikowanych do I linii, [] do II linii leczenia, a pozostałe [] do III linii. W 2. roku refundacji odsetek nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia kryzotynibem wzrośnie do [] (II linia leczenia – [] oraz III linia leczenia – []). Mniejszy odsetek pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia kryzotynibem w 1. roku refundacji niż w 2. roku wynika z przewidywanych przez klinicystów problemów ze strukturyzacją procesu diagnostycznego, efektem czego ma być podjęcie leczenia standardowego przez chorych w trakcie oczekiwania na wynik badania diagnostycznego w kierunku rearanżacji genu ROS1”.

Koszty

W AWB (analiza wpływu na budżet) uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- zakupu leków (wnioskowany lek oraz technologie opcjonalne);
- podania leków;
- monitorowania stanu pacjenta;
- leczenia 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, która może być zastosowana zamiast cisplatyny w ramach leczenia I linii w skojarzeniu z winorelbina/gemcytabina/paklitakselem. Wnioskodawca nie przedstawił metody szacowania kosztów karboplatyny. Koszty karboplatyny zostały oszacowane podobnie jak pozostałych refundowanych leków, na podstawie obwieszczenia MZ (27.06.2017 r.) oraz komunikatów DGL (I-IV.2017 r.).

⁴ Zgodnie z ChPL Xalkori, kryzotynib może być stosowany także w populacji osób z mutacją genu ALK, aczkolwiek nie jest ona przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Min: Prawd: Max:	Min: Prawd: Max:
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Min: Prawd: Max:	Min: Prawd: Max:

„Model zakłada stopniowe (liniowe) włączenie pacjentów w ciągu roku — w każdym cyklu (tj. co miesiąc) danego roku do leczenia włączana jest identyczna liczba pacjentów.”

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [mln zł]	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty kryzotynibu	0	0	0	0
Koszty innych leków	0,29	0,41		
Koszty pozostałe	0,19	0,23		
Koszty sumaryczne	0,48	0,64		
Scenariusz nowy				
Koszty kryzotynibu				
Koszty innych leków				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	6,7	14,33		
Koszty inkrementalne				
Koszty kryzotynibu				
Koszty innych leków				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne	6,21	13,69		

*duża różnica w wysokości inkrementalnych kosztów pozostałych pomiędzy wariantami z i bez RSS wynika z

Wprowadzenie do refundacji kryzotynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o 6,21 mln zł () w I roku i 13,69 mln zł () z RSS) w II roku. We wszystkich wariantach analizy AWB wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji kryzotynibu.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty inkrementalne podstawowego wariantu AWB przy pozytywnej decyzji refundacyjnej dla przedmiotowego wniosku, w podziale na poszczególne linie leczenia. Szczegółowe wartości przedstawiono w analizie wnioskodawcy (tabl. 18, str. 34-38 AWB wnioskodawcy oraz model Excel AWB wnioskodawcy).

Tabela 30. Wyniki inkrementalne AWB z podziałem na poszczególne linie leczenia - wariant podstawowy

Kategoria kosztów [mln zł]	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
I linia				
Koszty kryzotynibu	■	■	■	■
Koszty innych leków	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	3,65	9,05	■	■
II linia				
Koszty kryzotynibu	■	■	■	■
Koszty innych leków	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	2,06	3,76	■	■
III linia				
Koszty kryzotynibu	■	■	■	■
Koszty innych leków	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	0,5	0,88	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. 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?	TAK/?	Liczebność populacji została oszacowana na podstawie opinii ekspertów biorących udział w spotkaniu ekspertów zorganizowanego przez wnioskodawcę. Komentarz przedstawiono w rozdz. 6.1.1 i 6.1.2 niniejszej AWA. Przyjęta w wariantcie podstawowym AWB wnioskodawcy liczebność populacji docelowej jest nieznacznie niższa niż wielkości przedstawione przez ekspertów klinicznych zapytanych przez Agencję.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto go zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
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 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	W ramach analizy wrażliwości AWB testowano wariant w którym zamiast cisplatyny w schematach leczenia I linii wykorzystywana jest karboksypłatyna. W AKL i AE wnioskodawcy uwzględniono w I linii jedynie stosowanie cisplatyny

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?	Nie dotyczy	Na podstawie udostępnionych przez NFZ danych, trudno odpowiedzieć na niniejsze pytanie.
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 kryzotynbu, określone przez wnioskodawcę miesięczne wielkości 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 oraz odmiennym odsetkiem pacjentów stosujących wnioskowaną technologię lekową w scenariuszu nowym. 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. Nawiązując do analizy weryfikacyjnej dla kryzotynibu z 2013 roku [AWA Xalkori 2013], 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. Ekspert w dziedzinie diagnostyki zwraca jednak uwagę na fakt, że w oparciu o dane z poprzednich lat można założyć, że rynek diagnostyki molekularnej w kierunku mutacji genu EGFR ulega obecnie wysyceniu i dane prognozowane w niniejszej analizie stanowią maksimum, które z pewnością nie zostanie przekroczone w kolejnych latach.”
- „W wariantcie maksymalnym założono, że pozytywna decyzja refundacyjna dla kryzotynibu doprowadzi do całkowitego (100%) przejścia przez ten lek rynku leków stosowanych w standardowym schemacie leczenia NDRP z rearanżacją genu ROS1. Jest to założenie wysoce nieprawdopodobne, na co zwracają uwagę eksperci kliniczni powołując się na przypadek obecnie refundowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR. Rozważenie takiego wariantu wynika z chęci wskazania skrajnego obciążenia budżetu płatnika publicznego, powyżej którego nie należy już poszukiwać rozwiązań dla tej analizy.”
- „Brak randomizowanych, kontrolowanych badań, w których oceniano zastosowanie kryzotynibu/analizowanych komparatorów w populacji pacjentów z rearanżacją genu ROS1. W przypadku komparatorów, ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją genu ROS1, jak i rearanżacją genu ALK, odsetek pacjentów stosujących leczenie określoną terapią (w danym miesiącu analizy) wyznaczono na podstawie badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK: badanie PROFILE 1014 (I linia) oraz badanie PROFILE 1007 (II linia). W przypadku kryzotynibu, dysponowano danymi dla pacjentów z rearanżacją genu ROS1 (jednoramienne badanie PROFILE 1001). W celu wykorzystania tych samych źródeł danych, w ramach analizy wrażliwości testowano wartości odsetka pacjentów stosujących leczenie kryzotynibem w danym miesiącu analizy, wyznaczone na podstawie badań dla pacjentów z rearanżacją genu ALK (badania tożsame jak dla komparatorów).”
- „Ze względu na brak wiarygodnych publikacji oceniających koszty stanów zdrowia w niedrobnokomórkowym raku płuca, parametry kosztowe definiowane były z wykorzystaniem opinii eksperta klinicznego (ankiety eksperckiej, wykorzystanej w analizie ekonomicznej dla kryzotynibu stosowanego w populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ALK). Ze względu na zbliżoną charakterystykę pacjentów z rearanżacją genu ROS1, jak i pacjentów z rearanżacją genu ALK oraz na podstawie informacji przedstawionych w wytycznych klinicznych, przyjęto, że pacjenci z zaawansowanym NDRP i rearanżacją genu ROS1 mają takie samo zużycie zasobów, jak i takie same

składowe kosztów leczenia, jak pacjenci z rearanżacją genu ALK. Opinia profesora specjalizującego się w leczeniu NDRP wydaje się wystarczająco wiarygodnym źródłem informacji i odzwierciedla rzeczywistość praktykę medyczną.”

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

Zadeklarowane we wniosku refundacyjnym wielkości dostaw opakowań leków: mogą być niewystarczające dla zaspokojenia zapotrzebowania dla zadeklarowanej w analizie wnioskodawcy liczebności populacji docelowej w 1 roku refundacji. Mając na uwadze, iż jeden pacjent w ciągu miesiąca zużywa jedno opakowanie leku, można oszacować, że w scenariuszu uwzględniającym najbardziej prawdopodobną liczebność populacji w 1 i 2 roku zużytych zostanie odpowiednio po 420 opakowań. Powyższe obliczenia zakładają rozpoczęcie terapii w pierwszym miesiącu danego roku przez wszystkich kwalifikujących się do leczenia pacjentów. W analizie wnioskodawcy założono stopniowe, równomierne rozpoczynanie terapii przez pacjentów w ciągu roku i w tym wariancie zadeklarowane wielkości dostaw są wystarczające.

Ograniczeniem jest przyjęcie założenia o stopniowym, równomiernym włączaniu się pacjentów do przedmiotowego programu lekowego w ciągu całego roku. Powyższy parametr powinien zostać przetestowany w ramach analizy wrażliwości. Na podstawie danych dotyczących refundacji poszczególnych dawek leków (źródło: aplikacja IkarPro), nie można potwierdzić tezy o równomiernym, stopniowym narastaniu wielkości populacji.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano następujące parametry:

- wykorzystanie w schematach dwulekowych I linii karboksypłaty zamiast cisplatyny;
- ekspozycja chorych na leczenie, oszacowana z wykorzystaniem prawdopodobieństw przejść wyznaczonych dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK.

Dodatkowe scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości wykazały niewielki wpływ na wyniki analizy. Uwzględnienie karbopłaty w schematach lekowych stosowanych w ramach I linii leczenia spowodowało niewielki wzrost dodatkowych wydatków NFZ ([redacted]).

Uwzględnienie odsetków pacjentów stosujących leczenie kryzotynibem, wyznaczonych na podstawie danych dla populacji pacjentów z rearanżacją genu ALK spowodowało obniżenie dodatkowych wydatków NFZ ([redacted]).

Wnioskodawca przedstawił również wyniki oszacowań dla minimalnego oraz maksymalnego scenariusza analizy. Przy ich ustalaniu uwzględniono zmianę następujących parametrów AWB:

- odsetek pacjentów z wiarygodnym wynikiem badania rearanżacji genu ROS1 – wariant podstawowy [redacted] minimalny [redacted] maksymalny [redacted]
- odsetek pacjentów z rearanżacją genu ROS1 spośród populacji pacjentów z wiarygodnym wynikiem testu – wariant podstawowy [redacted] minimalny [redacted] maksymalny [redacted]
- maksymalna liczba cykli stosowania terapii opartej na pemetreksedzie – wariant podstawowy i minimalny 6 cykli, maksymalny 4 cykle.

Poniżej podano minimalne i maksymalne wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 32. Analiza wariantów skrajnych

Koszty inkrementalne [mln zł]	Perspektywa NFZ bez RSS		Perspektywa NFZ z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	6,21	13,69	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny	4,32	9,01	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny	10,13	23,4	[redacted]	[redacted]

Wydatki z perspektywy NFZ związane z objęciem refundacją wnioskowanej technologii lekowej będą zawierać się między: 4,32-10,13 mln zł ([redacted]) w I roku oraz 9,01-23,4 mln zł ([redacted]) w II roku analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z niepewnościami związanymi z metodyką szacowania liczebności docelowej dla przedmiotowego wniosku refundacyjnego, przeprowadzono obliczenia własne Agencji.

W ramach obliczeń własnych Agencji przeprowadzono obliczenia dla 2 parametrów:

- uwzględnienie wskazanej przez ekspertów klinicznych w otrzymanych przez Agencję opiniach, liczebności populacji docelowej – 50 pacjentów/rok;
- uwzględnienie możliwości wykonania ponownej biopsji i powtórzenia diagnostyki molekularnej w przypadku gdy pierwotnie pobrana próbka była za mała/uległa zniszczeniu lub wynik testu był niejednoznaczny. W otrzymanych przez Agencję opiniach eksperci kliniczni wskazali, iż większość pacjentów z zaawansowanym nowotworem płuca decyduje się na ponowne wykonanie badania. Eksperci zwrócili jednocześnie uwagę, iż u części pacjentów ponowne wykonanie biopsji nie będzie możliwe ze względu na trudności techniczne. W przedmiotowym wariancie obliczeń własnych przyjęto, iż ponowna biopsja będzie wykonywana u wszystkich pacjentów, u których pobrano materiał niewystarczający do przeprowadzenia diagnostyki rearanżacji genu ROS1 i u wszystkich zostaną uzyskane wiarygodne wyniki testu. Jest to podejście bardzo konserwatywne, którego wyniki na pewno znacząco przewyższą realne koszty finansowania przedmiotowej technologii lekowej – 73 pacjentów/rok.

Tabela 33. Wyniki obliczeń własnych Agencji

Koszty inkrementalne [mln zł]	Perspektywa NFZ bez RSS		Perspektywa NFZ z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	6,21	13,69		
Populacja na podstawie ekspertów Agencji – 50/rok	6,26	15,03		
Populacja z ponowną biopsją i diagnostyką – 73/rok	9,15	21,92		

Wyniki uzyskane dla liczebności populacji docelowej przyjętej na podstawie opinii ekspertów klinicznych Agencji mieściły się pomiędzy wynikami uzyskanymi dla wariantu podstawowego i maksymalnego analizy wnioskodawcy. Natomiast w przypadku wariantu z uwzględnieniem ponownej biopsji i diagnostyki uzyskane wyniki były niższe niż wariant maksymalny oszacowań wnioskodawcy, natomiast wyższe niż wariant maksymalny oszacowań wnioskodawcy.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii lekowej spowoduje dodatkowe koszty w wysokości 4-10 mln zł bez RSS () w I roku refundacji oraz 9-23 mln zł bez RSS () w II roku refundacji. Wydatki NFZ wynikają z faktu, iż kryzotynib jest droższy od aktualnie stosowanych leków w ocenianej populacji.

Należy podkreślić, iż określenie miesięcznej wielkości dostaw leku, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii medycznej przedstawione przez wnioskodawcę, może być niewystarczające dla zaspokojenia potrzeb w pierwszym roku refundacji.

Dodatkowo ograniczeniem AWB jest przyjęcie założenia o równomiernym, stopniowym włączaniu pacjentów do programu lekowego w całym horyzoncie czasowym AWB wnioskodawcy, co wydaje się mało prawdopodobne.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy było wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Xalkori (kryzotynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

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 34. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	I rok	II rok
Razem wyniki inkrementalne BIA (scenariusz maksymalny bez RSS) [mln zł]	10,13	23,4
Oszczędności związane z wprowadzeniem proponowanego rozwiązania [mln zł]	32,55	32,55
Wynik [mln zł]	22,42	9,15

Zaproponowane rozwiązanie pozwoli na pokrycie wydatków NFZ, spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej, przy uwzględnieniu najbardziej obciążającego budżet wariantu analizy wnioskodawcy (scenariusz maksymalny bez RSS).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Program lekowy przedstawiony przez wnioskodawcę jest zgodny z programem zatwierdzonym po konsultacjach z Ministerstwem Zdrowia.

Leczenie zaawansowanego NDRP jest aktualnie finansowane w Polsce w ramach programów lekowych: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” oraz „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu”.

W opiniach ekspertów klinicznych otrzymanych przez Agencję wskazali oni na 3 zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego. Dr n. med. Marek Ziobro wskazał na możliwość potwierdzenia występowania mutacji za pomocą innych testów niż FISH, natomiast prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski wskazał na uwzględnienie dalszego finansowania leku przez podmiot w przypadku pacjentów wcześniej go stosujących (np. w ramach badań klinicznych). Profesor zwrócił również uwagę, iż lek powinien być stosowany u wszystkich kwalifikujących się do programu lekowego pacjentów w ramach I linii leczenia. W związku z tym niezasadne jest jego finansowanie w dalszych liniach leczenia. Szczegółową treść uwag przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Uwago ekspertów do zapisów przedmiotowego programu lekowego

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Marek Ziobro Kierownik Kliniki Nowotworów Układowych i Uogólnionych	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc
Zgłoszone uwagi dotyczyły jedynie kryteriów kwalifikacji	„Punkt nr 1.1.1.5 (przedmiotowego programu lekowego – dopisek analityka Agencji) – uważam, że podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić dostępność leku zastosowanego wcześniej i prowadzonego w ramach alternatywnych form finansowania. Należy zastanowić się nad celowością punktu 3 (stosowanie kryzotynibu w ramach II lub III linii leczenia).”	„Pacjenci czasem dostają wyniki NGS (next generation sequencing), które nie pokrywają się z wynikami FISH. W części przypadków – a powinny być rozstrzygające – może by taki wynik dopisać zamiast FISH.”	„Brak uwag”.

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej, a także dane potrzebne do wskazania wystąpienia jednego z kryteriów wyłączenia z programu, jakim jest pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza.

W ChPL Xalkori poinformowano o przypadkach występowania perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, które prowadziły do zgonu lub możliwości wystąpienia ciężkiej śródmiąższowej choroby płuc, zagrażającej życiu lub prowadzącej do zgonu. Tym samym proponuje się dopisanie w programie lekowym w części dotyczącej badań wykonywanych przy monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia obserwację pacjenta w kierunku wystąpienia tych działań niepożądanych lub też wykonanie badań, ukierunkowanych na ich wykrycie. Ze względu na zaburzenia wzroku, w tym ubytki w polu widzenia, które mogą wystąpić podczas leczenia kryzotynibem, sugeruje się uzupełnienie badań wykonywanych przy monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia o badanie okulistyczne.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Xalkori we wskazaniu: NDRP z potwierdzoną obecnością rearanżacji ROS1 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/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- 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 3.01.2018 przy zastosowaniu słów kluczowych: crizotinib i Xalkori. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne, 1 rekomendację negatywną natomiast w 1 przypadku rekomendacja nie została wydana ze względu na brak wniosku ze strony wnioskodawcy. W rekomendacjach pozytywnych nie wskazano dodatkowych warunków objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla Xalkori

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2017	Leczenie I lub II linii pacjentów z rakiem płuc i rearanżacją ROS1	Xa kori jest rekomendowany jako leczenie I lub II linii u pacjentów z nowotworami płuc i rearanżacją ROS1.
G-BA 2017	Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją ROS1	Xa kori jest rekomendowany jako leczenie pacjentów z nowotworami płuc i rearanżacją ROS1.
AWMSG 2016	Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją ROS1	Brak rekomendacji ze względu na brak złożenia wniosku przed podmiot odpowiedzialny.
NCPE 2017	Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją ROS1	Rekomendacja negatywna na podstawie szybkiej oceny („rapid review”). Nie jest zalecane przeprowadzenie pełnej oceny farmakoekonomicznej.

Ponadto na stronie NICE odnaleziono informację o trwającym procesie oceny niniejszej technologii lekowej, która ma się zakończyć 30.05.2018 r. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10127> (data dostępu 03.01.2018 r.)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Opakowanie	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	200 mg	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
	250 mg			
Belgia	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Bułgaria	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Chorwacja	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Cypr	200 mg	100%	brak ograniczeń	Nie
	250 mg			
Czechy	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Dania	200 mg	100%	brak ograniczeń	Nie
	250 mg			
Estonia	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Finlandia	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Francja	200 mg	100%	brak ograniczeń	Tak
	250 mg			
Grecja	200 mg	100%	brak ograniczeń	Nie
	250 mg			
Hiszpania	200 mg	100%	brak ograniczeń	Nie
	250 mg			
Holandia	200 mg	100%	Produkt refundowany w leczeniu szpitalnym	Nie
	250 mg			
Irlandia	200 mg	100%	brak ograniczeń	Tak
	250 mg			
Islandia	200 mg	100%	brak ograniczeń	Nie
	250 mg			
Liechtenstein	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Litwa	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Luksemburg	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Łotwa	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Malta	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			

Państwo	Opakowanie	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Niemcy	200 mg	100%	brak ograniczeń	Nie
	250 mg			
Norwegia	200 mg	100%	brak ograniczeń	Nie
	250 mg			
Portugalia	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Rumunia	200 mg	100%	brak ograniczeń	Tak
	250 mg			
Słowacja	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Słowenia	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Szwajcaria	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Szwecja	200 mg	100%	brak ograniczeń	Nie
	250 mg			
Węgry	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Wielka Brytania	200 mg	Lek nierefundowany		
	250 mg			
Włochy	200 mg	100%	brak ograniczeń	Tak
	250 mg			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xalkori 250 mg jest finansowany w 15 krajach natomiast Xalkori 200 mg w 14 krajach UE i EFTA na 31 wskazanych. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 2 krajach finansowanie Xalkori jest obwarowane dodatkowymi ograniczeniami: w Holandii lek jest finansowany w ramach leczenia szpitalnego, natomiast w Austrii jest dostępny na podstawie indywidualnego skierowania. W 4 krajach (Francja, Irlandia, Rumunia, Włochy) stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.10.2017 r., znak PLA.4604.802.2017.PB (data wpływu do AOTMiT 24.10.2017 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. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze, EAN: 5909991004507;
- Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze, EAN: 5909991004484;

w wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z potwierdzoną rearanżacją w genie ROS-1, z zastosowaniem kryzotynibu 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.

Rearanżacja genu ROS1 występuje w przypadku około 1-2% pacjentów z NDRP. Według ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinię w trakcie opracowywania niniejszej AWA, liczba chorych z rearanżacją ROS1 ze wskazaniami do stosowania kryzotynibu może wynosić ok. 50 osób rocznie.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne uwzględnił:

- w I linii leczenia – terapia dwulekowa pemetreksed + cisplatyna;
- w II linii leczenia – monoterapia pemetreksedem i docetakselem;
- w III linii leczenia – monoterapia winorelbina lub gemcytabiną albo leczenie wspomagające (radioterapia paliatywna, hospicjum domowe lub stacjonarne, podstawowa opieka zdrowotna).

Zaproponowane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne z odnalezionymi zaleceniami klinicznymi oraz są aktualnie refundowane w polskim systemie ochrony zdrowia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kryzotynibu (preparat Xalkori) w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc z rearanżacją genu ROS1”. W związku z niewielką liczbą badań z zastosowaniem wnioskowanej technologii (a co za tym idzie porównujących kryzotynib z technologiami opcjonalnymi) niniejsza analiza opiera się głównie na wynikach dwóch badań jednoramiennych: PROFILE 1001 i 0012-01.

W żadnym z przedstawionych badań nie osiągnięto mediany czasu przeżycia ogólnego (OS) w momencie odcięcia danych oraz górnej wartości przedziału ufności przeżycia wolnego od progresji. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu 0012-01 i PROFILE 1001 wyniosła odpowiednio 13,4 i 19,2 miesiąca. W obu badaniach ORR uzyskało około 70% pacjentów. W PROFILE 1001 w momencie odcięcia danych, 23 z 36 (64%) wszystkich odpowiedzi nadal się utrzymywało.

Ocena jakości życia przeprowadzona była wyłącznie w jednym z badań (badanie 0012-01). Jakość życia mierzona była przy pomocy kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-LC13. Pacjenci zgłaszali poprawę w zakresie ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego. Natomiast pogorszenie w zakresie funkcjonowania w rolach życiowych i funkcjonowania poznawczego. W przypadku oceny objawów poprawę zgłaszano m.in. w zakresie: zmęczenia, bólów (o różnym umiejscowieniu), duszności, łysieniu. Największa poprawa dotyczyła duszności (QLQ-C30) i kaszlu (QLQ-LC13). Pogorszenie zgłaszano w przypadku nudności i wymiotów, zaparcie oraz biegunki (QLQ-C30) i neuropatii obwodowej (QLQ-LC13).

W jedynym badaniu porównującym (Zhang 2016) u wszystkich chorych, grupa leczona kryzotynibem miała dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (294 dni vs 179 dni vs 110 dni), wyższy ogólny odsetek odpowiedzi (80% vs 40,8% vs 25,0%) i wskaźnik kontroli choroby (90% vs 71,4% vs 47,7%) w porównaniu z wynikami

uzyskanymi w grupie pacjentów leczonych CTH z pemetreksedem i grupie leczonej chemioterapią nieopartą na pemetreksedzie.

Analiza bezpieczeństwa

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia należały **zaburzenia widzenia** (PROFILE 1001: 82%, 0012-01: 47%, EUCROSS: 48%, ACSé: 62%), **biegunka** (PROFILE 1001: 44%, 0012-01: 45,67%, EUCROSS: 38%, ACSé: 51%), **nudności** (PROFILE 1001: 40%, 0012-01: 44,09%, ACSé: 41%), **obrzęki obwodowe** (PROFILE 1001: 40%, 0012-01: 18,9%, EUCROSS: 41%, ACSé: 55%), **zaparcia** (PROFILE 1001: 34%, 0012-01: 34,65%), **wymioty** (PROFILE 1001: 34%, 0012-01: 37,01%), **zaburzenia poziomu AspAT/AIAT** (PROFILE 1001: AspAT 22%, 0012-01: AspAT: 44,88%, AIAT: 51,8%, ACSé: 51%).

W badaniu PROFILE 1001 nie raportowano zdarzeń niepożądanych stopnia 4. lub 5., natomiast AE w stopniu 3. obejmowały: neutropenię (10%), hipofosfatemię (10%), podwyższony poziom AIAT (4%), wymioty (2%), podwyższony poziom AspAT (2%).

Poważne zdarzenia niepożądane łącznie raportowane w badaniu 0012-01 wystąpiły u 30 (23,62%) pacjentów (zapalenie płuc - 5,51%, progresja choroby - 3,15%, wysięk opłucnowy i niewydolność oddechową – po 2,36%, torbiel nerki - 1,57%).

Pośród raportowanych zgonów, żadnego nie powiązano z terapią kryzotynibem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej było określenie zasadności objęcia refundacją produktu Xalkori (kryzotynib) w ramach wnioskowanego programu lekowego dotyczącego dorosłych pacjentów z NDRP z rearanżacją genu ROS1. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy wskazały, że wnioskowana technologia lekowa w porównaniu do komparatorów była nieopłacalna (ICUR > 134 514 zł/QALY). Oszacowany ICUR wyniósł:

- [redacted] zł/QALY (bez RSS: 692 tys. zł/QALY) w I linii leczenia przy porównaniu z pemetreksedem z cisplatyną;
- [redacted] zł/QALY (bez RSS: 619 tys. zł/QALY) w II linii leczenia przy porównaniu z pemetreksedem lub [redacted] zł/QALY (bez RSS: 532 tys. zł/QALY) przy porównaniu z docetakselem;
- [redacted] zł/QALY (bez RSS: 664 tys. zł/QALY) w III linii leczenia przy porównaniu z winorelbina/gemcytabiną/BSC.

Przeprowadzone analizy wrażliwości nie zmieniały wnioskowania z analizy podstawowej (wnioskowana technologia pozostawała nieopłacalna).

Cena progowa kryzotynibu mieściła się między [redacted] zł (bez RSS: 3,96-5,22 tys. zł) dla poszczególnych linii leczenia.

Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy był brak danych specyficznych dla wnioskowanej populacji pacjentów (np. dla komparatorów czy użyteczności stanów zdrowia) oraz wysokiej jakości i długoterminowych dla ocenianej technologii. Powodowało to konieczność przyjmowania założeń, co wpływało na niepewność wyników.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją produktu Xalkori (kryzotynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z rearanżacją genu ROS1. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w dwuletnim horyzoncie czasowym. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xalkori w ramach proponowanego programu lekowego bez uwzględnienia RSS spowoduje według szacunków wnioskodawcy wzrost wydatków po stronie płatnika publicznego wynoszący ok. 6,21 mln zł i 13,69 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariantcie 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] 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 otrzymanymi przez Agencję, roczna populacja pacjentów kwalifikujących się do programu będzie wynosiła 50 chorych i dla takiej populacji przeprowadzono obliczenia własne Agencji. Obliczone wydatki inkrementalne wynoszą w kolejnych latach horyzontu czasowego odpowiednio: 6,26 mln zł i 15,03 mln zł bez RSS i [redacted], tym samym były one wyższe niż oszacowania wariantu podstawowego AWB wnioskodawcy.

Dodatkowo należy podkreślić, iż określenie miesięcznej wielkości dostaw leku może być niewystarczające.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej, a także dane potrzebne do wskazania wystąpienia jednego z kryteriów wyłączenia z programu, jakim jest pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza.

Sugeruje się także dopisanie w monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia: obserwację pacjenta w kierunku wystąpienia perforacji w obrębie przewodu pokarmowego i śródmiąższowej choroby płuc (lub wykonanie badań, ukierunkowanych na ich wykrycie), a także badania okulistycznego, w związku z raportowanymi zaburzeniami wzroku podczas leczenia kryzotynibem.

W opiniach ekspertów klinicznych otrzymanych przez Agencję wskazali oni na 3 zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego. Dr n. med. Marek Ziobro wskazał na możliwość potwierdzenia występowania mutacji za pomocą innych testów niż FISH, natomiast prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski wskazał na uwzględnienie dalszego finansowania leku przez podmiot w przypadku pacjentów wcześniej go stosujących (np. w ramach badań klinicznych). Profesor zwrócił również uwagę, iż lek powinien być stosowany u wszystkich kwalifikujących się do programu lekowego pacjentów w ramach I linii leczenia. W związku z tym niezasadne jest jego finansowanie w dalszych liniach leczenia

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (francuska, niemiecka), 1 rekomendację negatywną (irlandzka). Ponadto w 1 przypadku rekomendacja nie została wydana ze względu na brak wniosku ze strony wnioskodawcy (Walia). W rekomendacjach pozytywnych nie wskazano dodatkowych warunków objęcia refundacją.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Mimo zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a. oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;</p> <p>b. oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p> <p>c. kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt b (§ 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia).</p>	NIE	<p>„W opinii wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji”. Przede wszystkim wskazano na brak leczenia specyficznego u pacjentów z NDRP z rearanacją w genie ROS1. Ponadto biorąc pod uwagę wyższą skuteczność kryzotyribu nad komparatorami w populacji pacjentów z NDRP z ALK+ (w jego opinii zbliżona populacja do wnioskowanej), „ultrazadki charakter choroby, brak klinicznych dowodów na skuteczność obecnie stosowanych technologii lekowych, a także mając na uwadze pozycjonowanie kryzotyribu w wytycznych klinicznych” wnioskował o odstąpienie od rozważania aspektów ekonomicznych refundacji kryzotyribu we wnioskowanej populacji na warunkach zdefiniowanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.</p> <p>Analitycy Agencji podtrzymują opinię o zachodzeniu okoliczności wskazanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Jednak wyliczenie cen maksymalnych dla wnioskowanej technologii w porównaniu do komparatorów, uwzględnionych w analizie, nie jest możliwe, ponieważ musiałaby być ona ujemna (przy założeniu uwzględnienia wszystkich kategorii kosztowych, uwzględnionych w analizie).</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzona z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).</p>	NIE	<p>Wnioskodawca zarówno w analizie ekonomicznej, jak i w uzupełnieniu analizy ws. spełnienia wymagań minimalnych wskazał, że „ze względu na brak istotnego współpłacenia pacjenta odstąpiono od przeprowadzania analizy z perspektywy wspólnej.” Takie postępowanie jest zgodne z wytycznymi Agencji, jednak nie jest zgodne z wymaganiami minimalnymi wskazanymi w rozporządzeniu MZ.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

brak

Analiza problemu decyzyjnego:

brak

Analiza kliniczna:

Wnioskodawca w przedstawionej analizie klinicznej oprócz badań dla pacjentów z NDRP z rearanżacją ROS1 uwzględnia również wyniki badań dla populacji z NDRP z rearanżacją ALK, która nie jest zgodna z przedłożonym wnioskiem.

Analiza ekonomiczna:

brak

Analiza wpływu na budżet:

brak

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- clinicaltrials.gov: NCT01945021 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01945021>
- clinicaltrials.gov: NCT00585195 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00585195>
- Goto 2016 Goto K, Yang JC-H, Kim D-W, Lu S, Seto T, Yang J-J, Yamamoto N, Ahn M-J, Takahashi T, Yamanaka T, Kemner AM, Roychowdhury D, Paolini J, Wilner KD, Wu Y-L. Phase II study of crizotinib in east Asian patients (pts) with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2016, 34 (15): 9022-9022.
- Kazandjian 2016 Kazandjian D, Blumenthal GM, Luo L, He K, Fran I, Lemery S, Pazdur R. Benefit-Risk Summary of Crizotinib for the Treatment of Patients With ROS1 Alteration-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist*. 2016, 21: 1-7.
- Kim 2013 Kim HR, Lim SM, Kim HJ, Hwang SK, Park JK, Shin E, Bae MK, Ou SH, Wang J, Jewell SS, Kang DR, Soo RA, Haack H, Kim JH, Shim HS, Cho BC. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. *Annals Oncology* 2013, 24: 2364-2370.
- Landi 2016 Landi, et al. Crizotin b in ROS1 Rearranged or MET Deregulated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Preliminary Results of the METROS Trial. *Annals of Oncology* 2016; 27 (4):iv3-iv16
- Mazieres 2015 Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, Dingemans AM, Léna H, Monnet I, Rothschild SI, Cappuzzo F, Besse B, Thiberville L, Rouvière D, Dziadziuszko R, Smit EF, Wolf J, Spirig C, Pecuchet N, Leenders F, Heuckmann JM, Diebold J, Milia JD, Thomas RK, Gautschi O. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*. 2015, 33: 992-999.
- Michels 2016a Michels S et al. EUCROSS: A European Phase II Trial of Crizotinib in Advanced Adenocarcinoma of the Lung Harboring ROS1 Rearrangements - Preliminary Results. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017, 12 (15): S379-S380.
- Michels 2016b Michels S, Thurat M, Schmalz P, Pereira E, Scheffler M, Fischer R, Sebastian M, Abreu DR, Carcereny E, Corral JJ, Felip E, Grohé C, Insa A, Thomas M, Reck M, Rothschild S, Brandes V, Nogova L, Merkelbach-Bruse S, Massuti B, Büttner R, Rosell R, Wolf J. EUCROSS: A European phase II trial to evaluate efficacy and safety of crizotinib treatment in advanced adenocarcinoma of the lung harbouring ROS1 translocations-Preliminary results. *Oncology Research and Treatment* 2016, 39 (3): 209-210.
- Moro-Sibilot 2015 Moro-Sibilot D, Faivre L, Zalcman G, Pérol M, Barlesi F, Otto J, Monnet I, Cortot AB, Wislez M, Lena H, Mazières J, Durando X, Lantuejoul S, Rouquette I, Florin AM, Ferretti G, Labouret NH, Nowak F, Jimenez M, Vassal G. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015, 33 (15): 8065-8065.
- Scheffler 2015 Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, Michels S, Morales-Espinosa D, Viteri S, Hartmann W, Merkelbach-Bruse S, Fischer R, Schildhaus HU, Fassunke J, Sebastian M, Serke M, Kaminsky B, Randerath W, Gerigk U, Ko YD, Krüger S, Schnell R, Rothe A, Kropf-Santhen C, Heukamp L, Rosell R, Büttner R, Wolf J. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability. *Oncotarget*. 2015, 6 (12): 10577-10585.
- Shaw 2014 Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW, Iafrate AJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014, 371: 1963-71.
- Shaw 2016 Shaw AT, Riley GJ, Bang Y-J, Kim D-W, Camidge DR, Varella-Garcia M, Lafrate AJ, Shapiro G, Winter M, Usari T, Wang SC, Wilner K, Clark JW, . Ou S-HI. Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from PROFILE 1001. *Annals of Oncology* 2016, 27 (6): 416-454.
- Song 2016 Song Z, Su H, Zhang Y. Patients with ROS1 rearrangement-positive non-small-cell lung cancer benefit from pemetrexed-based chemotherapy. *Cancer Medicine* 2016, 5 (10): 2688-2693.
- Zhang 2016 Zhang L, Jiang T, Zhao C, Li W, Li X, Zhao S, Liu X, Jia Y, Yang H, Ren S, Zhou C. Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement. *Oncotarget*. 2016, 7 (46): 75145-75154.
- Zhang 2017 Zhang L et al. Efficacy of Crizotinib and Pemetrexed-Based Chemotherapy in Chinese NSCLC Patients with ROS1 Rearrangement. *Journal of Thoracic Oncology*, 2017, S1501: PUB092.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2012 Alberta Health Services, NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE III, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LU-003, April, 2012

AHS 2013	Alberta Health Services, NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE IV, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LU-004 version 6, November, 2013
ASCO 2017	Hanna N., et al. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, J Clin Oncol 35:3484-3515
CCO 2016	Ellis PM., et al., Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2016 November 14. Program in Evidence-Based Care Guideline No.: 7-10 Version 3.
CHEST 2013	Detterbeck FC., et al., Executive Summary Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, CHEST 2013; 143(5)(Suppl):7S–37S
ESMO 2016	Novello S. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v1–v27, 2016
ESMO 2017	European Society for Medical Oncology, Guidelines Committee, eUpdate – Metastatic Non-small-cell Lung Cancer, 28 June 2017
GE 2014	Jassem J., et al., Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 6: 418–431
KCE 2013	Wauters I., et al., Small cel and non-small cel lung cancer: Diagnosis, treatment and follow-up, 02 October 2013
NCCN 2017	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer, version 9.2017, September 28, 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 Care Excellence, Lung cancer: diagnosis and management, 21 April 2011
PTOK 2014	Krzakowski M. Jassem J. (red.), Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, aktualizacja na dzień 07.11.2014
SIGN 2014	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of lung cancer, A national clinical guideline, February 2014
HAS 2017	Haute Autorite de Sante, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis Xalkori Extension d'indication Avis de la CT du 05 juillet 2017
G-BA 2017	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Xalkori (neues Anwendungsgebiet: ROS1 Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie), BAnz AT 16 marz 2017
AWMSG 2016	All Wales Medicines Strategy Group, Appraisal information crizotin b (Xalkori) capsule Decembre 2016
NCPE 2017	National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland, http://www.ncpe.ie/drugs/crizotinib-xalkori-for-ros1-nscl/

Pozostałe publikacje

EMA 2016	Assessment Report, EMA/CHMP/327604/2016, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
FDA 2017	Xalkori (crizotinib) Capsules. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug. Evaluation and Research (CDER).
URPL 2015	Xalkori (kryzotynib) kapsułki twarde 200 mg oraz 250 mg do stosowania doustnego, Dodanie nowego ostrzeżenia dotyczącego niewydolności serca, październik 2015.
116/2016/DSOZ	Zarządzenie Nr 116/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 listopada 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
53/2017 DGL	Zarządzenie Nr 53/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
54/2017 DGL	Zarządzenie Nr 54/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
57/2017 DSOZ	Zarządzenie Nr 57/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
62/2017 DSOZ	Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AE Opdivo	Analiza ekonomiczna do zlecenia 107/2016. Dostęp on-line: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/107/AW/107_AW_OT_4351_16_Opdivo_rak_pluc_AE_2016.07.01.pdf
AE Xa kori 2016	Kryzotynib (Xa kori®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK — analiza ekonomiczna, Warszawa 2016

Berthelot 2000	Berthelot JM., et al., Decision framework for chemotherapeutic interventions for metastatic non-small-cell lung cancer. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2000 Aug 16;92(16):1321-9
Beusterien 2010	Beusterien KM., et al., 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
Cho 2006	Cho KH., et al., A phase II study of single-agent gemcitabine as a second-line treatment in advanced non-small cell lung cancer. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2006 Jan;36(1):50-4. Epub 2006 Jan 17
Chouaid 2013	Chouaid C., et al., 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 Docetaxel Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Accord http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf
ChPL Gemsol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemsol http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24896
ChPL Navelbine	Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10881
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, et al., Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. <i>Value Health.</i> 2008 Mar-Apr;11(2):172-9.
Fossella 2000	Fossella FV., et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorebine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. <i>J Clin Oncol.</i> 2000;18(12):2354-62.
Goeree 2016	Goeree R., et al., 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., et al., Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. <i>Thorax.</i> 2010 Oct;65(10):903-7.
komunikat DGL (I-IV.2017 r.)	Aktualności Centrali NFZ, Komunikat DGL z dnia 21-07-2017 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7026.html
komunikat DGL (I-IX.2017 r.)	Aktualności Centrali NFZ, Komunikat DGL z dnia 18.12.2017 r. http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7086.html
Nafees 2008	Nafees B., et al., 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., et al., Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. <i>Asia Pac J Clin Oncol.</i> 2016 Mar 17
NFZ	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia http://www.nfz.gov.pl/
obwieszczenie MZ (21.12.2017 r.)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.129)
obwieszczenie MZ (27.06.2017 r.)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)
portal MP	Portal Medycyna Praktyczna http://www.mp.pl/
PROFILE 1007	Blackhall F., et al., Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. Shaw AT., et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Jun 20;368(25):2385-94
PROFILE 1014	Solomon BJ., et al., PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
Sacco 2010	Sacco JJ., et al., 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
Shepherd 2000	Shepherd FA., et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. <i>J Clin Oncol.</i> 2000;18(10):2095-103
statystyki JGP	NFZ, Statystyka JGP z 2016 r., http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/
Verduyn 2012	Verduyn S.C., et al., 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

15. Załączniki

15.1. Analizy wnioskodawcy

- Załącznik 1 Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xalkori stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, lipiec 2017;
- Załącznik 2 Analiza efektywności klinicznej dla leku Xalkori stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, lipiec 2017;
- Załącznik 3 Analiza ekonomiczna dla leku Xalkori stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa, lipiec 2017;
- Załącznik 4 Analiza wpływu na system ochrony i analiza racjonalizacyjna dla leku Xalkori stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, [REDACTED], Warszawa sierpień 2017;
- Załącznik 5 Uzupelnienie 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 ROS1”, [REDACTED], Warszawa grudzień 2017;

15.2. Aktualnie refundowane leki

Tabela 39. Aktualnie finansowane ze środków publicznych substancje czynne dostępne w programach lekowych leczenia raka płuca (załączniki B.6. i B.63 obwieszczenia)

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
kryzotynib							
Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909991004484	26018,19	27319,10	21855,28	0,00	bezpłatny
Xalkori, kaps. twarde, 250 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909991004507	26018,19	27319,10	27319,10	0,00	bezpłatny
afatin b							
Giotrif, tabl. powl., 20 mg	28 tabl.	5909991083397	8250,12	8662,63	8662,63	0,00	bezpłatny
Giotrif, tabl. powl., 30 mg	28 tabl.	5909991083434	8250,12	8662,63	8662,63	0,00	bezpłatny
Giotrif, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909991083465	8250,12	8662,63	8662,63	0,00	bezpłatny
erlotyn b							
Tarceva, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. powl.	5909990334278	6588,00	6917,40	6917,40	0,00	bezpłatny
Tarceva, tabl. powl., 150 mg	30 tabl. powl.	5909990334285	8208,00	8618,40	8618,40	0,00	bezpłatny
Tarceva, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. powl.	5909990334261	1965,60	2063,88	2063,88	0,00	bezpłatny
gefityn b							
Iressa, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	5909990717231	8748,00	9185,40	9185,40	0,00	bezpłatny
ozymertyn b							
Tagrisso, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	5000456012058	26946,00	28293,30	28293,30	0,00	bezpłatny
Tagrisso, tabletki powlekane, 80 mg	30 tabl.	5000456012065	26946,00	28293,30	28293,30	0,00	bezpłatny

Tabela 40. Aktualnie finansowane ze środków publicznych substancje czynne dostępne w rozpoznaniu C.34 w chemioterapii

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Dopłata pacjenta	Poziom odpłatności
---------------------------	----------------------	---------	---------------------	---------------------	------------------------------	------------------	--------------------

pemetreksed							
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 100 mg	5909990080205	764,10	802,31	438,01	0,00	bezpłatny
Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909990009664	3822,12	4013,23	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991253806	561,60	589,68	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991253820	5616,00	5896,80	4380,08	0,00	bezpłatny
Pemetreksed Adamed, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991253813	2808,00	2948,40	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5055565724613	417,15	438,01	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5055565724736	4171,50	4380,08	4380,08	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5055565724620	2085,75	2190,04	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991258573	556,20	584,01	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Alvogen, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991258597	2781,00	2920,05	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991289393	378,00	396,90	396,90	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Fresenius Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.	5909991289409	1944,00	2041,20	2041,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. proszku	5902020241522	432,00	453,60	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. proszku	5902020241539	2160,00	2268,00	2190,04	0,00	bezpłatny

Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5907626706079	556,20	584,01	438,01	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 100 ml	5907626706093	5562,00	5840,10	4380,08	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	5907626706086	2781,00	2920,05	2190,04	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	5909991270407	324,00	340,20	340,20	0,00	bezpłatny
Pemetrexed Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991270414	1620,00	1701,00	1701,00	0,00	bezpłatny
karboplatyna							
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	273,29	273,29	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,50	42,53	42,53	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	107,16	107,16	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36	19,28	19,28	0,00	bezpłatny
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96	183,71	183,71	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909990450015	24,62	25,85	25,85	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990662760	270,00	283,50	283,50	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990450022	46,44	48,76	48,76	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990450039	140,40	147,42	147,42	0,00	bezpłatny
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990662753	187,92	197,32	197,32	0,00	bezpłatny

Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990776726	12,96	13,61	13,61	0,00	bezpłatny
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990851058	131,76	138,35	138,35	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	41,91	44,01	44,01	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	102,29	107,40	107,40	0,00	bezpłatny
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990477418	24,84	26,08	26,08	0,00	bezpłatny
cisplatyna							
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07	0,00	bezpłatny
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	64,80	68,04	68,04	0,00	bezpłatny
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48	0,00	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48	6,80	6,80	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,80	68,04	68,04	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29	0,00	bezpłatny
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	18,14	0,00	bezpłatny

cyclofosamid							
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	54,96	57,71	57,71	0,00	bezpłatny
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	14,58	15,31	11,54	0,00	bezpłatny
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990240814	72,52	76,15	76,15	0,00	bezpłatny
docetaksel							
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	74,84	0,00	bezpłatny
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	155,36	0,00	bezpłatny
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 7 ml	5909990811007	1474,29	1548,00	1548,00	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	5909990850280	475,20	498,96	498,96	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990777006	59,40	62,37	62,37	0,00	bezpłatny
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990777020	237,60	249,48	249,48	0,00	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990994557	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990994564	129,60	136,08	136,08	0,00	bezpłatny
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	5909990994601	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
doksosorubicyna							
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	10,93	11,48	11,48	0,00	bezpłatny
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1836,00	1927,80	1927,80	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	8,64	9,07	9,07	0,00	bezpłatny

Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	82,08	86,18	86,18	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	164,16	172,37	172,37	0,00	bezpłatny
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	41,04	43,09	43,09	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	30,24	31,75	31,75	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	138,24	145,15	145,15	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	38,88	40,82	40,82	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	16,09	16,89	16,89	0,00	bezpłatny
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	103,68	108,86	108,86	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991030599	16,20	17,01	17,01	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990851409	120,96	127,01	127,01	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	7,24	7,60	7,60	0,00	bezpłatny
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	66,96	70,31	70,31	0,00	bezpłatny
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	4212,00	4422,60	4422,60	0,00	bezpłatny
epirubicyna							
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990661503	64,80	68,04	68,04	0,00	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990661541	349,92	367,42	367,42	0,00	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990661527	87,48	91,85	91,85	0,00	bezpłatny

Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990661497	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990661534	174,96	183,71	183,71	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909991104313	33,48	35,15	35,15	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991104337	334,80	351,54	351,54	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909991104344	669,60	703,08	703,08	0,00	bezpłatny
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991104320	167,40	175,77	175,77	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	345,60	362,88	362,88	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	86,40	90,72	90,72	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990796380	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991029869	164,16	172,37	172,37	0,00	bezpłatny
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990645299	102,47	107,59	107,59	0,00	bezpłatny
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645275	33,67	35,35	35,35	0,00	bezpłatny
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990645305	199,15	209,11	209,11	0,00	bezpłatny
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990752515	138,24	145,15	145,15	0,00	bezpłatny
etopozyd							
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	20,52	21,55	17,01	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	41,04	43,09	34,02	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	82,08	86,18	68,04	0,00	bezpłatny
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	12,31	12,93	8,51	0,00	bezpłatny

Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	16,20	17,01	17,01	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	31,75	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	5909991198138	28,08	29,48	29,48	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	60,48	63,50	63,50	0,00	bezpłatny
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991198121	11,88	12,47	12,47	0,00	bezpłatny
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	0,00	bezpłatny
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. o poj. 50 ml (1000 mg)	5909990775224	67,50	70,88	70,88	0,00	bezpłatny
Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.po 2000 mg	5909990818143	124,20	130,41	130,41	0,00	bezpłatny
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990932597	97,20	102,06	102,06	0,00	bezpłatny
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990932580	19,44	20,41	20,41	0,00	bezpłatny
Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990932603	194,40	204,12	204,12	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990976089	84,24	88,45	88,45	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990976096	118,80	124,74	124,74	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990976072	17,82	18,71	18,71	0,00	bezpłatny
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990976102	168,48	176,90	176,90	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871032	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny

Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990870998	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990871049	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
ifosfamid							
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	120,42	126,44	126,44	0,00	bezpłatny
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	217,62	228,50	228,50	0,00	bezpłatny
irinotekan							
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990645060	1965,96	2064,26	2064,26	0,00	bezpłatny
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990645176	237,39	249,26	249,26	0,00	bezpłatny
Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645183	651,02	683,57	683,57	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5055565731345	162,00	170,10	170,10	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5055565731321	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5055565731352	270,00	283,50	283,50	0,00	bezpłatny
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5055565731338	54,00	56,70	56,70	0,00	bezpłatny
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990962600	160,92	168,97	168,97	0,00	bezpłatny
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990739059	20,44	21,46	21,46	0,00	bezpłatny
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990911172	264,60	277,83	277,83	0,00	bezpłatny
Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990739066	47,19	49,55	49,55	0,00	bezpłatny
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990766505	183,60	192,78	192,78	0,00	bezpłatny

Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990766482	37,80	39,69	39,69	0,00	bezpłatny
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990766499	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990871087	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 7,5 ml	5909990871124	127,44	133,81	133,81	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990871155	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.po 2 ml	5909990871056	34,56	36,29	36,29	0,00	bezpłatny
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871162	394,20	413,91	413,91	0,00	bezpłatny
lanreotyd							
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	4460,40	4683,42	4683,42	0,00	bezpłatny
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	2676,67	2810,50	2568,21	0,00	bezpłatny
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	3568,54	3746,97	3746,97	0,00	bezpłatny
Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły	5909990420711	1611,36	1691,93	1284,10	0,00	bezpłatny
metotreksat							
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	33,98	0,00	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990333936	378,00	396,90	396,90	0,00	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	5909990453726	8,09	8,49	8,49	0,00	bezpłatny
Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	16,99	16,99	0,00	bezpłatny

Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt.)	5909990730346	64,80	68,04	67,96	0,00	bezpłatny
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (1 but.po 100 szt.)	5909990111619	16,19	17,00	16,99	0,00	bezpłatny
mitomycyna							
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	5909991273996	36,72	38,56	38,56	0,00	bezpłatny
Mitomycin Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	5909991274016	73,44	77,11	77,11	0,00	bezpłatny
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 mg	5909990098118	54,00	56,70	38,56	0,00	bezpłatny
Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	5909990098217	108,00	113,40	77,11	0,00	bezpłatny
oktreotyd							
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	43,20	45,36	45,36	0,00	bezpłatny
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	2160,00	2268,00	1834,43	0,00	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459612	3736,80	3923,64	3668,87	0,00	bezpłatny
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459513	5241,24	5503,30	5503,30	0,00	bezpłatny
paklitaksel							
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990874446	302,40	317,52	317,52	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	5909990874361	52,92	55,57	55,57	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990874385	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990874347	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny

Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990874408	151,20	158,76	158,76	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 16,7 ml	5909990018390	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990018406	162,00	170,10	170,10	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990018383	32,40	34,02	34,02	0,00	bezpłatny
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990018420	324,00	340,20	340,20	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	52,92	55,57	55,57	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	27,00	28,35	28,35	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	151,20	158,76	158,76	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991037093	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909991037086	75,60	79,38	79,38	0,00	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,67 ml	5909990976027	99,79	104,78	104,78	0,00	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 43,33 ml	5909990976034	843,48	885,65	885,65	0,00	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990976010	40,74	42,78	42,78	0,00	bezpłatny
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990668878	294,84	309,58	309,58	0,00	bezpłatny
topotekan							
Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	386,10	405,41	405,41	0,00	bezpłatny
Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1544,40	1621,62	1621,62	0,00	bezpłatny

Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	539,46	566,43	566,43	0,00	bezpłatny
Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.po 17 ml	5909990489626	431,57	453,15	453,15	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990924660	72,36	75,98	75,98	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990924677	144,72	151,96	151,96	0,00	bezpłatny
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990924684	289,44	303,91	303,91	0,00	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756	78,30	82,22	82,22	0,00	bezpłatny
Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770	313,20	328,86	328,86	0,00	bezpłatny
winblastyna							
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117321	216,00	226,80	226,80	0,00	bezpłatny
winkrystyna							
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	25,38	26,65	26,65	0,00	bezpłatny
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	124,20	130,41	130,41	0,00	bezpłatny
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	259,20	272,16	272,16	0,00	bezpłatny
winorelbina							
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990173617	529,20	555,66	226,80	0,00	bezpłatny
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990173624	2646,00	2778,30	1134,00	0,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	174,59	183,32	183,32	0,00	bezpłatny
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	261,88	274,97	274,97	0,00	bezpłatny
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	5909990573325	648,00	680,40	226,80	0,00	bezpłatny

Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	5909990573349	1296,00	1360,80	1134,00	0,00	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990668045	54,00	56,70	22,68	0,00	bezpłatny
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990668052	270,00	283,50	113,40	0,00	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	5909991314439	21,60	22,68	22,68	0,00	bezpłatny
Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	5909991314446	108,00	113,40	113,40	0,00	bezpłatny