



## Rekomendacja nr 10/2018

z dnia 18 stycznia 2018r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:  
Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze,  
Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze,  
w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego  
raka płuca (ICD-10 C34)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze, Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości, które pozwalałyby na wnioskowanie w zakresie skuteczności kryzotynibu w porównaniu do dostępnych technologii alternatywnych. Włączone do analizy głównej badania stanowią próby jednoramienne, w których oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie jako pierwszorzędowy punkt końcowy.

W ramach analizy dodatkowej przedstawiono badanie retrospektywne opisujące wyniki porównania kryzotynibu z chemioterapią opata na pemetreksadzie, w którym wykazano istotną statystycznie dłuższą medianę czasu do progresji choroby wśród pacjentów leczonych kryzotynibem w porównaniu do pozostałych grup. Niemniej jednak badanie to stanowiło próbę o niskiej liczebności pacjentów, w której duża grupę stanowili pacjenci ras azjatyckiej.

Analiza ekonomiczna wskazuje na brak efektywności kosztowej wnioskowanej terapii w porównaniu do schematów chemioterapii. Ponadto w modelu, w zakresie użyteczności wykorzystano dane dla populacji brytyjskiej, co może nie przekładać się na rzeczywiste



warunki w populacji polskiej. Ponadto w modelu nie uwzględniono wszystkich stanów zdrowia oraz założono takie same prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w II i III linii leczenia kryzotynibem, jak w I linii.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego.

Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób budżetu płatnika na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej ze skutecznością ocenianej technologii w dłuższym okresie czasu. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja i pogłębienie zaproponowanego mechanizmu.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 250 mg, 60 tabl. w blistrze, EAN: 5909991004507, cena zbytu netto: ████████ PLN
- Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde, 200 mg, 60 tabl. w blistrze, EAN: 5909991004484, cena zbytu netto: ████████ PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)" w ramach istniejącej grupy limitowej (1151.0, Kryzotynib). Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

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. Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2003-2013 notowany jest wzrost zachorowań, zarówno w populacji kobiet jak i mężczyzn. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2013 roku wynosiły u mężczyzn 51,71/100 000, u kobiet 16,67 na 100 000.

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

niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca rekomenduje się stosowanie:

- w I linii leczenia NDRP: terapii dwulekowej, opartej na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w połączeniu z lekiem 3 generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel lub winorelbina). W przypadku pacjentów z mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie erlotynibu, gefitynibu i afatynibu. Natomiast w sytuacji potwierdzenia rearanżacji ALK zalecane 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 II linii leczenia NDRP: pemetreksedu (w raku niepłaskonabłonkowym), docetakselu lub chemioterapii opartej na platynie. W zależności od wykrytej mutacji w II linii leczenia można zastosować: erlotynib, gefitynib, osymetyrynib, 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.
- W III linii leczenia NDRP: erlotynibu, gefitynibu lub docetakselu, pemetreksedu.

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)”: 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”: 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.

W ramach analiz wnioskodawca wskazał jako terapię alternatywną do kryzotynibu:

- w I linii – schemat dwulekowy: pemetreksed + cisplatyna;
- w II linii – pemetreksed lub docetaksel;
- w III linii – winorelbina, gemcytabina i BSC (ang. best supportive care, najlepsze leczenie wspomagające).

Wybór komparatorów uznać można za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. 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). Substancja ta wykazuje się selektywną aktywnością hamującą wzrost oraz indukuje apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie m.in. fuzji ALK.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xalkori, wnioskowany lek jest wskazany w leczeniu:

- pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ALK-positive NSCLC, ang. anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer).
- dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
- dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z potwierdzoną rearanżacją w genie ROS-1. Wskazanie 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.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy skuteczności kryzotynibu włączono badania 2 badania jednoramienne PROFILE 1001 i badanie 0012-01, w których udział wzięło 50 i 127 pacjentów. Mediana czasu leczenia wynosiła 34,4 mies. i 7,8 mies. Badania zostały ocenione na 6/8 punktów w skali NICE. Obniżenie punktacji było związane z brakiem opisu kolejności włączania pacjentów do badań oraz przedstawieniem wyników bez podziału na podgrupy pacjentów względem wybranych cech.

Do analizy dodatkowej włączono 4 badania retrospektywne:

- EUCROSS - badanie 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.

- 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.
- METROS - 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).
- Zhang 2016 - badanie porównujące kryzotynib z innym leczeniem (chemioterapią opartą na pemetreksedzie lub bez pemetreksedu) w populacji chińskich pacjentów z NDRP z rearanżacją 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.

### *Skuteczność*

W badaniach PROFILE 1001 i badanie 0012-01 nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) 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. 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).

W badaniu 0012-01 18 pacjentów (14,2%) zmarło przed datą odcięcia danych do analizy końcowej a większość pacjentów pozostawała nadal w fazie follow-up – 81,1%.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. progression free survival) 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%).

Zarówno w badaniu 0012-01, jak i PROFILE 1001 obiektywną odpowiedź na leczenie 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 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).

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.

### *Dodatkowa analiza skuteczności*

W badaniu Zhang 2016 (populacja chińskich pacjentów z NDRP z rearanżacją w ROS1 ) 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 chemioterapią z pemetreksedem i grupie leczonej chemioterapią nieopartą na pemetreksedzie.

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

W badaniu EUCROSS odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, overall response rate) 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).

W badaniu EUROS1 24 pacjentów (83%) osiągnęło obiektywne odpowiedzi. U 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%.

W badaniu METROS aportowano 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.

### *Bezpieczeństwo*

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.

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, zdarzenia niepożądane 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 badaniu 0012-01 zdarzenia niepożądane inne niż poważne najczęściej dotyczyły: zaburzenia widzenia (47%, Goto 2016), podwyższonego poziomu AlAT (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 AlAT, AspAT, enzymów wątrobowych, spadek apetytu, niedożywienie, chorobę zwyrodnieniową stawów kręgosłupa, ból głowy, pęknięcie tętniaka mózgu, drgawki, odmę płucną, zakrzepicę żył głębokich, zatorowość.

W badaniu EUCROSS do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 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%).

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

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xalkori 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%).

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków odnaleziono komunikaty i doniesienia związane z kryzotyńbem:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): Informacje 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 Agencji ds. Żywności i Leków (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.

### *Skuteczność praktyczna*

Do analizy włączono 2 badania:

- ACSé – badanie prowadzone w ramach programu poszerzonego dostępu do technologii innowacyjnych, gdzie 34 pacjentów otrzymywało kryzotynib jako co najmniej II linię leczenia w dawce 250 mg 2 razy dziennie.
- 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 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 2 pacjentów przerwało terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Raportowano 1 zgon. Łącznie odnotowano 9 działań niepożądanych stopnia  $\geq 3$ . Do najczęstszych (najczęściej stopnia 1.) należały: zaburzenia widzenia (62%), obrzęk obwodowy (55%), biegunka (51%), nudności (41%) oraz wzrost poziomu transaminaz (51%).

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).

### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Analiza kliniczna oparta została o badania jednoramienne, które nie dostarczają pełnych informacji o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii w porównaniu do technologii alternatywnych. Ponadto w badaniach tych nie oceniano punktów końcowych istotnych klinicznie jako pierwszorzędowych punktów końcowych. W badaniu PROFILE 1001 pierwszorzędowym punktem klinicznym jest odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie, natomiast dane dotyczące takich punktów końcowych jak przeżycie całkowite czy jakość życia pochodzą z abstraktu i strony clinicaltrials.gov.
- Badanie PROFILE 1001 przeprowadzono 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.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ aspekt wymieniony poniżej:

- Część z badań (m.in. badanie 0012-01) włączonych do analizy została opublikowana jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego jedynie abstrakt konferencyjny.
- Brak jest danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej.
- Większość badanych grup stanowili pacjenci wcześniej leczeni. Stosunkowo niewielka liczba pacjentów otrzymywało kryzotynib jako I linię leczenia (badanie 0012-01: 18,9%; PROFILE



1001: 14%, Zhang 2016: 0%, EUROS: 3%, w pozostałych danych źródłowych brak informacji). Ponadto populacje w badaniach w dużej części stanowili pacjenci rasy azjatyckiej, przez co wyniki mogą nie przekładać się w pełni na populację polską.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN). Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej kryzotyribu przeprowadzono względem schematów: z pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia, z pemetreksedem i docetakselem w II linii leczenia oraz winorelbina, gemcytabiną i leczeniem wspomagającym (BSC) w III linii leczenia. Wykorzystano technikę kosztów-użyteczności w dożywotnim (16 lat) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono: koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania terapii, koszty opieki paliatywnej, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatorów jest droższe, ale skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) z perspektywy NFZ w dożywotnim horyzoncie czasowym dla porównania kryzotyribu z:

- pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia wyniósł z RSS [redacted] . zł/QALY (bez RSS: 691,99 tys. zł/QALY);
- pemetreksedem w II linii leczenia wyniósł z RSS [redacted] . zł/QALY (bez RSS: 619,14 tys. zł/QALY);
- docetakselem w II linii leczenia wyniósł z RSS [redacted] . zł/QALY (bez RSS: 531,68 tys. zł/QALY);

- winorelbiną/gemcytabiną/BSC w III linii leczenia wyniósł z RSS [redacted] 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).

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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi:

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

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanych cen zbytu netto.

W analizie wrażliwości najwyższe wartości ICUR uzyskano podczas zastosowania pesymistycznego wariantu ekstrapolacji danych poza horyzont czasowy badania, krótszego horyzontu analizy, prawdopodobieństw przejść dla kryzotynibu według 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 Nefees 2016 w II linii leczenia oraz według badania Chouaid 2013 w I i II linii leczenia. Pozostałe testowane założenia i wartości parametrów, w tym użyteczność stanów zdrowia według Nefees 2016 w I linii leczenia, 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%.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- 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. Ponadto skuteczność kryzotynibu czy zdarzeń niepożądanych pemetreksedu lub docetakselu określono m.in. na podstawie niepublikowanych danych odpowiednio z badania PROFILE 1001 czy PROFILE 1007.
- Badanie, które było podstawą wyboru typu analizy ekonomicznej (publikacja Zhang 2016) jest badaniem o niskiej jakości metodologicznej (retrospektywne) i nie oceniano w nim ani przeżycia całkowitego, ani jakości życia. Dane z tego badania nie wykorzystano w analizie ekonomicznej. Ponadto ze względu na brak danych 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.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- W analizie wnioskodawcy podano, że brak jest danych dotyczących efektywności klinicznej kryzotyribu 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 kryzotyribem uwzględniono ceny obu wnioskowanych opakowań leku. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym dawka 500 mg stanowiła 100% rynku kryzotyribu i nie miało to większego wpływu na wyniki analizy (wzrost ICUR o <2% w poszczególnych liniach leczenia w porównaniu z analizą podstawową).
- Wątpliwości wzbudza 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 m<sup>2</sup>). Jednak przetestowanie niniejszej wartości powodowało minimalną zmianę wyników (<1% w porównaniu z analizą wnioskodawcy).

#### *Obliczenia własne Agencji*

W obliczeniach własnych zaktualizowano ceny leków w oparciu o najnowszy komunikat DGL (I-IX 2017 r.) lub najnowsze obwieszczenie MZ, uwzględniono podział rynku kryzotyribu w oparciu o dane polskie (komunikat DGL, czyli 94% dla 250 mg i 6% dla 200 mg) oraz powierzchnię ciała pacjentów wg AE Odpivo 2016 (1,69 m<sup>2</sup>).

Niniejsza aktualizacja powodowała wzrost ICUR o maksymalnie 2% w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy.

Oszacowane ceny progowe produktu Xalkori wynoszą:

- [ ] zł / 4 072 zł dla 200 mg, [ ] zł / 4 072 zł dla 250 mg (z RSS/bez RSS) przy porównaniu z pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną w I linii leczenia;
- [ ] zł / 4 598 zł dla 200 mg, [ ] zł / 4 598 zł dla 250 mg (z RSS/bez RSS) przy porównaniu z pemetreksedem w II linii leczenia;
- [ ] zł / 5 190 zł dla 200 mg, [ ] zł / 5 190 zł dla 250 mg (z RSS/bez RSS) przy porównaniu z docetakselem w II linii leczenia;
- [ ] zł / 3 931 zł dla 200 mg, [ ] zł / 3 931 zł dla 250 mg (z RSS/bez RSS) przy porównaniu z winorelbina/gemcytabiną/BSC w III linii leczenia.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy uwzględnieniu:

- proponowanego instrumentu podziału ryzyka [redacted]
- udział w rynku opakowania 60 tabl. 250 mg na poziomie 100%

(pozostałe elementy modelu wnioskodawcy nie uległy zmianie) urzędowa cena zbytu leku leku Xalkori zgodna z art. 13 wynosi:

- dla 1 linii leczenia – 644,86 PLN
- dla 2 linii leczenia – 214,08 PLN
- dla 3 linii leczenia – 273,42 PLN

### Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie kryzotynib po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi [redacted] osób w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wprowadzenie do refundacji kryzotynibu w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o 6,21 mln zł ([redacted] mln zł z RSS) w I roku i 13,69 mln zł ([redacted] mln zł z RSS) w II roku.

Dodatkowe scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości wykazały niewielki wpływ na wyniki analizy. Uwzględnienie karboplatyny 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 rearanzacją 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:

- 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.

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

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Prognozowaną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Przyjęta w wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy liczebność populacji docelowej jest nieznacznie niższa niż wielkości przedstawione przez ekspertów klinicznych zapytanych przez Agencję
- Ograniczeniem analizy jest przyjęcie założenia o stopniowym, równomiernym włączaniu się pacjentów do przedmiotowego programu lekowego w ciągu całego roku. Na podstawie danych dotyczących refundacji poszczególnych dawek leków, nie można potwierdzić tezy o równomiernym, stopniowym narastaniu wielkości populacji.

#### *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 (na podstawie opinii ekspertów).– 73 pacjentów/rok.

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. Oszacowane wydatki wynoszą [redacted] mln zł w I roku i [redacted] mln zł w II roku w wariantcie z RSS. (6,2 mln zł i 15,03 mln zł bez RSS)

Natomiast w przypadku wariantu z uwzględnieniem ponownej biopsji i diagnostyki uzyskane wyniki były bez RSS ( 9,15 mln zł w I roku i 21,92 mln zł w II roku) niższe niż wariant maksymalny oszacowań wnioskodawcy, natomiast z RSS ([redacted] mln zł w I roku i [redacted] mln zł w II roku) wyższe niż wariant maksymalny oszacowań wnioskodawcy.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca pogłębił RSS, celem obniżenia wartości ICUR co najmniej do poziomu opłacalności.

Podkreślenia wymaga fakt, iż zgodnie z aktualnymi danymi DGL obecna cena produktu leczniczego Xalkori stosowanego w II lub III linii jest niższa, niż ta zaproponowana przez wnioskodawcę dla tego samego produktu stosowanego w I, II i III linii leczenia .

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni sugerują zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego polegające na możliwości potwierdzenia występowania mutacji za pomocą innych testów niż FISH, oraz uwzględnienia dalszego finansowania leku przez podmiot w przypadku pacjentów wcześniej go stosujących (np. w ramach badań klinicznych). Ponadto w opinii eksperta 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.

Ponadto 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 zasadne jest 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.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*



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).

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne 12 organizacji :

- The Belgian Health Care Knowledge Centre - KCE 2013
- American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines - CHEST 2013
- Cancer Care Ontario - CCO 2016
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2017,
- National Cancer Institute,- NCI 2017,

- European Society of Medical Oncology - ESMO 2016 i 2017 ,
- American Society of Clinical Oncology - ASCO 2017
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN 2014
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – PTOK 2014,
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2011.
- Alberta Health Services - AHS CTT 2012, 2013
- „Systemowe leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca „- GE 2014

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 brigatynib, 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 docetaksem (w gruczolakoraku) czy ramucirumabu z docetaksem. 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 kryzotynibu 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2017, G-BA 2017), 1 rekomendację negatywną (NCPE 2017) natomiast w 1 przypadku (AWMSG 2016) rekomendacja nie została wydana ze względu na brak wniosku ze strony wnioskodawcy. W rekomendacjach pozytywnych nie wskazano dodatkowych warunków objęcia refundacją, natomiast rekomendacja negatywna wydana była na podstawie szybkiej oceny („rapid review”). NCPE wskazało, że nie jest zalecane przeprowadzenie pełnej oceny farmakoekonomicznej.

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. Produkt jest finansowany w 1 kraju o PKB zbliżonym do Polski (Grecja)

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.10.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4604.802.2017.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: 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 ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 11/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Xalkori (kryzotynib), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny leku Xalkori (kryzotynib), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
2. Raport nr OT.4331.6.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu (ICD-10 C34)”. Data ukończenia: 5 stycznia 2018 r.