

Opinia nr 4/2018**z dnia 8 lutego 2018 r.****Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny
z dużych komórek ALK-dodatni (ICD-10: C84), w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowej**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-dodatni (ICD-10: C84), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-dodatni (ICD-10: C84).

Brak jest randomizowanych badań pozwalających na ocenę efektywności kryzotynibu w leczeniu chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK+. Dostępne jest tylko jedno badanie dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii - niskiej jakości jednoramienne badanie I fazy, do którego włączono 79 pacjentów w wieku 12 miesięcy – 22 lata z nawrotowym nowotworem, tj. guzami litymi lub chłoniakami anaplastycznymi z dużych komórek (ALCL). Zgodnie z wynikami badania obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 14 z 79 pacjentów (9 odpowiedzi całkowitych, 5 częściowych). Biorąc pod uwagę jedynie chorych z ALCL z aberracją ALK to odpowiedź na leczenie odnotowano u 8 na 9 takich pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że kryzotynib był dobrze tolerowany. Zdarzenia niepożądane stopnia 4, które wystąpiły to neutropenia (n=2) oraz podniesiony poziom enzymów wątrobowych (n=1).

Powyższe wyniki wskazują na możliwą skuteczność, jednakże w celu pełnej oceny potrzebne są badania wyższej jakości.

Wśród odnalezionych wytycznych klinicznych kryzotyrib nie został wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xalkori (kryzotyrib) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-dodatni (ICD-10: C84), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ALCL – ang. *anaplastic large-cell lymphoma*) ALK-dodatni przebiega z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, zajęciem skóry, kości i tkanek miękkich, płuc i wątroby. Do rzadkości należy zajęcie szpiku i krwi obwodowej. Utkanie chłoniaka tworzą duże, polimorficzne komórki; charakterystyczna jest obecność licznych granulocytów i makrofagów. Markerem molekularnym jest translokacja (t2;5). W większości przypadków obecność białka hybrydowego (NPM_ALK lub X-ALK) można wykazać za pomocą przeciwciał anti-ALK.

Układowy ALK+ chłoniak anaplastyczny z dużych komórek najczęściej występuje w pierwszych trzech dekadach życia (M:K = 1,5:1). Stanowi około 3% chłoniaków nie-hodgkinowskich u dorosłych i około 10–20% u dzieci.

Postać systemowa jest jedną z częstszych postaci chłoniaków z komórek T, występuje najczęściej w młodym wieku i wiąże się z dobrym rokowaniem, szczególnie w przypadkach z zaburzeniem genetycznym – translokacją t(2;5) i wykazaniem obecności kinazy ALK.

Alternatywne technologie medyczne

Nie zidentyfikowano alternatywnych technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Odnalezione rekomendacje oraz dane literaturowe wskazują, że na rozważanym etapie leczenia brak jest aktywnych, rekomendowanych komparatorów dla kryzotyribu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kryzotyrib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotyrib 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.

Żadne z powyższych wskazań nie obejmuje wnioskowanego (chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK+), dlatego należy uznać je za pozarejestrycyjne.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono:

- dwa badania I fazy dotyczące przeciwnowotworowej aktywności kryzotynibu w populacji pacjentów obejmującej m. in. chorych z anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek ALK dodatnim:
 - o Mossé 2013 – włączono pacjentów w wieku 12 miesięcy – 22 lata z nawrotowym nowotworem, tj. guzami litymi lub ALCL (n=79);
 - o Balis 2017 – badanie 1/2 fazy, włączono 64 dzieci z guzami litymi lub ALCL – jednakże badanie to miało na celu scharakteryzowanie farmakokinetyki kryzotynibu podawanego doustnie dzieciom z chorobą nowotworową i nie odnosiło się do efektywności wnioskowanej technologii, dlatego też odstąpiono od przedstawienia wyników;
- Raport Mossé 2017 – publikacja stanowi kontynuację publikacji Mossé 2013 i dotyczy grupy pacjentów z ALCL oraz zapalnym guzem miofibroblastycznym (IMT – ang. inflammatory myofibroblastic tumor). Analizowano skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu w tej grupie, obejmującej 26 pacjentów z ALCL ALK+ oraz 14 z IMT. Obecność obiektywnej odpowiedzi musiała być potwierdzona w dwóch ocenach radiologicznych przeprowadzonych w odstępie co najmniej 4 tygodni;
- opis przypadków – Gambacorti Passerini 2014 – zebrano dane dla 9 pacjentów z ALCL oraz 2 z chłoniakiem rozlanym z dużych limfocytów B (DLBCL – ang. *Diffuse large B-cell lymphoma*);
- publikacja dotycząca skuteczności praktycznej – Huang 2018 – retrospektywnie oceniono dane dotyczące 1293 pacjentów z chińskiego ośrodka, u których postawiono diagnozę chłoniaka. Spośród tych chorych tylko część (4,4% - 53 pacjentów) chorowała na ALCL. Kryzotynib zastosowano u jedynie 4 pacjentów z opornym/nawrotowym ALCL ALK-dodatnim.

Skuteczność

Mossé 2013

Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 14 z 79 pacjentów (9 odpowiedzi całkowitych, 5 częściowych). Biorąc pod uwagę jedynie chorych z ALCL z aberracją ALK to odpowiedź na leczenie odnotowano u 8 na 9 pacjentów.

Zgodnie z wnioskami autorów kryzotynib wykazuje aktywność w przypadku dziecięcych nowotworów z translokacją ALK, zwłaszcza ALCL oraz IMT.

Mossé 2017

Obiektywna odpowiedź chorych z ALCL ALK+ na kryzotynib została stwierdzona u 83% (95% CI: 36-99,6) pacjentów leczonych dawką 165 mg/m² (ALCL165) i 90% (95% CI: 68-99) pacjentów leczonych dawką 280 mg/m² (ALCL280). Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 83% chorych ALCL165 (5 z 6) i 80% ALCL280 (16 z 20). Częściową odpowiedź stwierdzono odpowiednio u 0% (0 z 6) oraz 10% (2 z 20) chorych. Mediana czasu leczenia wyniosła 2,79 lat w pierwszej grupie i 0,4 lat w drugiej grupie.

Zgodnie z wnioskami autorów wyniki wskazują na dobrą i trwałą odpowiedź pacjentów z opornym ALCL ALK+ na terapię kryzotynibem.

Gambacorti Passerini 2014

Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 90,9% (95% CI: 58,7-99,8) (10 z 11 osób), w tym u wszystkich pacjentów z ALCL (n=9) stwierdzono odpowiedź całkowitą (100%, 95% CI: 71,7-100), u jednego pacjenta z DLBCL odpowiedź częściową i u jednego chorobę stabilną. 2-letnie przeżycie wolne od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) i przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*) wynosiły 63,7% (95% CI: 30,8-89,1) oraz 72,7% (95% CI: 39,1-94,0) odpowiednio, w tym zaobserwowano *plateau* krzywej po 2 początkowych miesiącach. Dla 9 pacjentów z ALCL odpowiedź trwała w miesiącach: >40, 2 (stwierdzono zgon), >35, 2, >30, 2, 3, 8 i >21.

Zgodnie z wnioskami autorów kryzotynib wykazał się aktywnością u przeleczonych pacjentów z ALK+ chłoniakiem oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Huang 2018

Kryzotynib otrzymało 4 pacjentów, z czego zmarło 2. Początkowo wszyscy pacjenci wykazali odpowiedź całkowitą na leczenie w przeciągu miesiąca od pierwszego przyjęcia kryzotynibu. Dwaj pacjenci przyjęli kryzotynib jako terapię trzeciej linii, a następnie przeszli przeszczep komórek macierzystych. Jedna pacjentka otrzymała kryzotynib w drugiej linii i następnie przeszła przeszczep, ale niestety zmarła na zapalenie płuc 6 miesięcy później. Kolejna pacjentka przeszła wiele linii leczenia, szybko doświadczając progresji choroby. Kryzotynib otrzymywała w piątej linii przez 3 miesiące, następnie lenalidomid, po czym szybko zmarła.

Zgodnie z wnioskami autorów dla pacjentów ALK+ stwierdzono dużo lepsze wyniki OS i PFS niż dla chorych ALK-.

Bezpieczeństwo

Mossé 2013 – kryzotynib był dobrze tolerowany w dawce 280 mg/m² dwa razy dziennie. Zdarzenia niepożądane stopnia 4, które wystąpiły to neutropenia (n=2) oraz podniesiony poziom enzymów wątrobowych (n=1). Zdarzenia niepożądane stopnia 3, które wystąpiły u więcej niż 1 pacjenta w cyklu 1 to limfopenia u 2 pacjentów i neutropenia u 8. Zmieniono protokół badania i wykluczono pacjentów z guzami mózgu ze względu na wystąpienie u 2 takich pacjentów krwotoku wewnątrzguzowego po zastosowaniu leku.

Mossé 2017 – najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był spadek liczby neutrofilii u 33% pacjentów w grupie ALCL165 oraz 70% w grupie ALCL280. Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiło u 83% pacjentów z grupy ALCL165 i 100% ALCL280. Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia związane z leczeniem stwierdzono odpowiednio u 33% i 85% badanych. W momencie publikacji raportu jeden pacjent kontynuował leczenie, 2 zrezygnowało z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 z powodu progresji choroby, 16 z powodu decyzji lekarza lub rodzica, 1 z powodu niespełniania warunków protokołu, 1 z powodu braku compliance i 1 został utracony z obserwacji.

Gambacorti Passerini 2014 – zaobserwowane działania niepożądane (dla wszystkich chorych) to błyski oczne (n=10), obrzęki obwodowe (n=3), wysypka skórna (n=1). Zaburzenia laboratoryjne obejmowały neutropenię (n=2), trombocytozę (n=1) oraz podniesione parametry wątrobowe (n=1). Wszystkie toksyczności oceniono jako stopnia 1 lub 2. Żadne z działań niepożądanych nie doprowadziło do przerwania leczenia.

Zgodnie z 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, bez względu na przyczynę, związane z leczeniem były powodem odstawienia produktu na stałe u 302 (18%) pacjentów, przy czym najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$) były śródmiąższowa choroba płuc (1%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (1%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xalkori w monoterapii 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),
- leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- leczeniu dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Wnioskowanie wskazanie nie jest zgodne z wskazaniem rejestracyjnym (oceniane zastosowanie leku byłoby zastosowaniem off-label). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została więc jeszcze oceniona przez EMA.

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczone. Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Xalkori w leczeniu chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK+.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wnioskowanych analiz jest fakt, iż brak jest randomizowanych badań odnoszących się do wnioskowanej technologii. Dlatego też nie jest poznana efektywność kryzotyribu w leczeniu chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK+.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano możliwych do zastosowania terapii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z przedstawionym wnioskiem koszt jednego opakowania leku to ████████ PLN natomiast koszt 3 cykli leczenia to ████████ PLN. Koszt roczny na jednego pacjenta przy ciągłym stosowaniu leczenia to ████████ PLN.

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

Nie odnaleziono danych literaturowych oraz nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych pozwalających oszacować populację docelową dlatego też odstąpiono od przeprowadzenia oceny wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek:

- European Society of Medical Oncology (ESMO) 2015;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013.

Kryzotyrib nie został wymieniony w żadnych wytycznych. Zalecana jest chemioterapia cyklofosfamid+hydroksydaunorubicyna+winkrystyna+prednizon (CHOP) i cyklofosfamid, hydroksydaunorubicyna, winkrystyna, prednizon i etopozyd (CHOEP), a w przypadku pacjentów z ALCL

ALK+ z profilem wysokiego ryzyka (np. IPI >2) powinna zostać rozważona konsolidacja autologicznym przeszczepianiem komórek krwiotwórczych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.01.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.88.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-dodatni (ICD-10: C84) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2018 z dnia 5 lutego 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-dodatni (ICD-10: C84) oraz raportu nr OT.422.2.2018 Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-dodatni (ICD-10: C84) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych