

## Rekomendacja nr 112/2018

z dnia 16 listopada 2018 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Zykadia (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)"

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Zykadia (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" **pod warunkiem** zawężenia zapisów programu lekowego oraz pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej jedynie w populacji chorych uprzednio leczonych chemioterapią i kryzotylinem (tj. III linia leczenia).

Wnioskowane wskazanie przedstawione w programie lekowym wskazuje na możliwość objęcia terapią szerokiej populacji chorych, zarówno w ramach II linii leczenia (po nie powodzeniu chemioterapii lub kryzotylinu lub alektynibu), jak i III linii (po nieskuteczności leczenia chemioterapii + kryzotylinu lub chemioterapii + alektynibu). Niemniej jednak wnioskodawca w ramach analiz przedstawił dowody naukowe jedynie dla części wskazań, nie zachowując przy tym spójności pomiędzy analizami (w analizie ekonomicznej przeprowadzono oszacowania tylko dla 1 porównania). Dodatkowo należy zaznaczyć, że część wnioskowanych wskazań określonych w programie lekowym stanowi wskazania poza rejestracyjne dla produktu Zykadia. Brak kluczowych danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oraz wiarygodnych oszacowań ekonomicznych dla wszystkich wskazań opisanych w programie lekowym uniemożliwia jego pozytywne zarekomendowanie w tym kształcie. Przedstawione analizy umożliwiają jedynie wydanie pozytywnej rekomendacji dla terapii certynibem w populacji pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii i kryzotylinu, jednak pod warunkiem pogłębienia mechanizmu dzielenia ryzyka, celem uzyskania większej efektywności kosztowej terapii.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania certynibu z chemioterapią (III linia) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej. Niemniej jednak w zakresie przeżycia całkowitego nie uzyskano różnic istotnych statystycznie. W zakresie

bezpieczeństwa dla ww. porównania odsetek zgonów w grupie pacjentów stosujących certynib (13%) był większy niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii, różnica była istotna statystycznie (w badaniu była możliwość przechodzenia pacjentów po progresji z ramienia chemioterapii do leczenia certynibem)

Podkreślenia wymaga, że porównanie certynibu z chemioterapią oparto o niezaślepienie badania ASCEND-5, w którym certynib oceniano w podaniu na czczo w dawce 750 mg, czyli dawce wyższej niż aktualne dawkowanie wg Charakterystyki Produktu Leczniczego. Dodatkowo należy zaznaczyć, badanie ASCEND-5, obejmowało pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, natomiast proponowany program lekowy nie umożliwia włączenia tej grupy pacjentów .

Skuteczność stosowania certynibu w ramach II linii leczenia (pacjenci po chemioterapii) oparto o badanie Tan 2016 porównujące certynib z kryzotynibem. Wyniki sugerują wyższą skuteczność certynibu, niemniej jednak badanie to zawiera porównanie pośrednie obejmujące w większości badania jednoramienne, co znacznie ogranicza jego wiarygodność. Ponadto w badaniu tym nie porównywano profilu bezpieczeństwa. W tym zakresie wnioskodawca zestawiał ze sobą dane rejestracyjne dot. zdarzeń niepożądanych dla obydwu substancji, co nie pozwala na uzyskanie jednoznacznego wyniku porównania.

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej tylko dla porównania z chemioterapią. Terapia certynibem jest droższa i skuteczniejsza zarówno w porównaniu do docetakselu jak i pemetreksedu.

Poza faktem, że analiza ekonomiczna nie pozwala na wnioskowanie w zakresie efektywności kosztowej dla całego wskazania z programu lekowego, również przedstawiony model ekonomiczny budzi zastrzeżenia w zakresie uwzględnionych wartości użyteczności stanów zdrowia, które przedstawiają wyniki najkorzystniejsze dla ocenianej technologii, jak również w zakresie przyjęcia wartości parametru intensywności dawki (RDI) na podstawie badania, w którym pacjenci przyjmowali wyższą dawkę leku (750 mg na dobę), w stosunku do uwzględnionego w analizie dawkowania (450 mg na dobę).

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w populacjach pacjentów, dla których badania przedstawiono w ramach analizy klinicznej, tj. pacjentów po chemioterapii i pacjentów po chemioterapii i terapii kryzotynibem. Wyniki analizy wskazują na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego w obydwu liniach leczenia.

Należy jednak mieć na uwadze, że przedstawione obliczenia są obarczone istotnymi ograniczeniami wiarygodności związanymi przede wszystkim z dynamiką prowadzonych zmian w omawianych grupach pacjentów, jak również z przyjęciem szeregu założeń, które mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki (m.in. dot. udziałów w rynku, liczebności populacji docelowych). Warto wskazać, że sytuacja refundacyjna w zakresie technologii konkurencyjnych dla certynibu może ulec zmianie w horyzoncie analizy, co nie zostało uwzględnione w założeniach analizy. W zakresie analizy wpływu na budżet brak jest również oszacowań dla całego wnioskowanego wskazania, zatem trudno jest określić jak duże obciążenie dla wydatków płatnika publicznego stanowić będzie objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Mając na uwadze zastrzeżenia co do analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, Prezes Agencji uważa za zasadne pogłębienie zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, gdyż w obecnym kształcie może on nie zabezpieczać w pełni budżetu płatnika.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Zykadia (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps. EAN: 59099912200, cena zbytu netto: ████████ PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera instrument 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 (wg klasyfikacji TNM) 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

W przypadku potwierdzonej rearanżacji genu ALK po niepowodzeniu leczenia w I linii leczenia opcją terapeutyczną zalecaną przez większość odnalezionych wytycznych jest kryzotynib, alektynib i certynib. W przypadku alektynibu i certynibu w wytycznych wskazuje się na ich zastosowanie głównie po niepowodzeniu terapią kryzotnibem.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 29 sierpnia 2018 r w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 2018.67) aktualnie w populacji docelowej (z rearanżacją w genie ALK w I linii leczenia) refundowany jest kryzotynib (produkt Xalkori), który finansowany jest tylko w II lub III linii leczenia. Należy zwrócić uwagę, że kryzotynib nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii, gdyż oceniane wskazanie dotyczy pacjentów po nieskuteczności kryzotynibu lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania.

Wnioskodawca jako komparator główny dla preparatu Zykadia wskazał

- w II linii leczenia: kryzotynib
- w III linii leczenia: monoterapię docetakselem (DOC) lub pemetreksedem (PEM),

co należy uznać za wybór zasadny mając na uwadze wytyczne kliniczne.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej alektynibu z cerytynibem, który pomimo, że nie jest refundowany może stanowić komparator do wnioskowanej technologii medycznej.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Cerytynib (CER) jest doustnym, wysoce selektywnym i silnym inhibitorem ALK. Cerytynib hamuje autofosforylację ALK, fosforylację białek sygnałowych położonych niżej w kaskadzie sygnałowej, przebiegającą za pośrednictwem ALK oraz proliferację zależnych od ALK komórek rakowych zarówno in vitro, jak i in vivo.

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

- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) wcześniej leczonych kryzotynibem.
- monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest szersza w stosunku do zarejestrowanego wskazania. Program lekowy umożliwi włączenie pacjentów, u których nastąpiła „progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”. Zatem program zakłada możliwość stosowania cerytynibu w dwóch liniach leczenia:

- II linia po niepowodzeniu terapii kryzotynibem lub alektynibem lub chemioterapią;
- III linia po niepowodzeniu schematów chemioterapia+kryzotynib lub chemioterapia+alektynib.

Należy jednak zauważyć, że część z wnioskowanych wskazań stanowi wskazania pozarejestacyjne. Dodatkowo obecnie kryzotynib jest refundowany w II i III linii, w związku z czym stosowanie cerytynibu w ramach II linii leczenia, po niepowodzeniu terapii kryzotynibem nie odpowiada aktualnej sytuacji refundacyjnej.

### **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 klinicznej włączono 3 badania kliniczne:

- randomizowane badanie ASCEND-5: badanie randomizowane (RCT) porównujące cerytynib i schematy chemioterapii (docetaksel i pemetreksed). Liczba pacjentów w badaniu wynosiła 231 osób. Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 mies. Ocena wg zaleceń Cochrane wskazuje, że ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu ASCEND-4 jest wysokie w domenach: zaślepienie badaczy i pacjentów (punkty końcowe inne niż OS), niekompletne wyniki, inne czynniki. W pozostałych domenach ryzyko to określono jako niskie lub nieznanne.
- 2 jednoramienne badania: ASCEND-1; ASCEND-2. Liczba pacjentów w badaniach wynosiła 83-140, zaś mediana okresu obserwacji dla wszystkich chorych wynosiła w 9,5 mies. i 11,3 mies. Badania zostały ocenione wg skali NICE na 7/8 punktów.

Dodatkowo do analizy skuteczności praktycznej włączono 5 jednoramiennych, retrospektywnych badań: Bendaly 2017, Chiari 2015, Gainor 2015, Metro 2017, Cadranel 2018. Liczba pacjentów w badaniach wynosiła od 41 do 214, zaś mediana okresu obserwacji wynosiła od 3,8 mies. do 52,3 mies. Badania zostały ocenione wg skali NICE na 7/8 punktów.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- OR - ang. odds ratio, iloraz szans;
- RD -ang. risk difference , różnica ryzyka;
- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;
- NNT - ang. number needed-to-treat – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego.

Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariuszy :

- EORTC-QLQ-C30 – pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (skala czynnościowa, skala objawowa i skala ogólnej jakości życia). Wynik mieści się w zakresie 0-126 pkt, wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia.
- EORTC-QLQ-LC13 - pomiar nasilenia objawów specyficznych dla raka płuca. Kwestionariusz zawiera pytania dotyczące konkretnych objawów raka płuca. Wynik mieści się w zakresie 0-100 pkt, wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia.
- LCSS - wizualna skala analogowa objawów raka płuca (ang. Lung Cancer Symptom Scale) jest to zwalidowana skala zaprojektowana w celu oceny jakości życia w kontekście występowania objawów raka płuca u chorych. Mierzy główne objawy raka płuca, ogólny niepokój towarzyszący objawom, poziom aktywności oraz ogólną jakość życia. Każdy z objawów mierzony jest w skali VAS od 0 do 100 mm.
- EQ-5D-5L - jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, visual analogue scale; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005). Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

### *Skuteczność kliniczna*

#### Porównanie CER vs CTH (DOC lub PEM) – badanie ASCEND-5

W porównaniu bezpośrednim CER vs CTH wykazano istotnie statystyczne różnice w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival):
  - w ocenie niezależnej komisji. Mediana PFS w ramieniu CER była dłuższa o 3,8 mies. niż w ramieniu CTH 3,8 mies. (5,4 (4,1; 6,9), vs. 1,6 (1,4; 2,8), HR=0,49 (0,36; 0,67))
  - w ocenie badacza. Mediana PFS w ramieniu CER była dłuższa o 5,1 mies. niż w ramieniu CTH (6,7 (4,4; 7,9) vs. 1,6 (1,4; 2,6), HR=0,40 (0,29; 0,54))
  - analiza post hoc (porównanie względem DOC). Mediana PFS w ramieniu CER była dłuższa o 3,9 mies. niż w ramieniu CTH (CER 5,4 (4,1; 6,9) vs. 1,5 (1,4; 1,8)), HR=0,32 (0,22; 0,47))

Nie zauważono progresji choroby lub zgonu po 3 miesiącach badania u ok. 70% [59,5; 76,8] pacjentów przyjmujących cerytynib i ok. 35% [25,7; 43,9] poddanych chemioterapii. Natomiast po 12 miesiącach odsetek pacjentów bez progresji choroby lub zgonu stosujących cerytynib wynosił ok. 20% [12,0; 29,2], a w grupie chemioterapii ok. 6% [1,6; 15,8].

W zakresie długości czasu przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) oraz częstości występowania zgonów (ogólnie jak i oddzielnie dla każdej z grup kontrolnych) nie zauważono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą cerytynib a grupą poddaną chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed).

Odsetek pacjentów po 3 miesiącach badania, u których nie zaobserwowano zgonu wynosił ok. 90% (grupa stosująca cerytynib 89,5% [82,3; 93,9] i poddana chemioterapii 89,5% [82,2; 93,9]). Natomiast po 12 miesiącach odsetek ten wynosił odpowiednio 67,3% [56,9; 75,7] i 59,6% [49,2; 68,7].

Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów stosujących cerytynib, w ocenie zarówno niezależnej komisji jak i badacza, była szybsza niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii. Nie można jednak stwierdzić, czy różnica między grupami jest istotna statystycznie.

Różnicę istotną statystycznie uzyskano w zakresie:

- kontroli choroby (77% w ramieniu CER vs. 36%/38% w ramieniu CTH) oraz
- odpowiedzi częściowej - była ona istotnie statystycznie częstsza u pacjentów stosujących cerytynib (39,1%) niż w grupie chemioterapii (17,5%) (OR=3,03 [1,24; 7,44]; RD=0,22 [0,07; 0,36]; NNT=5 [3; 15]),
- progresji choroby - była ona istotnie statystycznie rzadziej odnotowywana w grupie CER (16,5% vs 42,5%) (OR=0,27 [0,12; 0,59]; RD=-0,26 [-0,43; -0,09]; NNT=4 [3; 12]).

W pozostałych punktach końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

U pacjentów stosujących cerytynib zamiast chemioterapii zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie się czasu do pogorszenia jakości życia chorych (CER – mediana 18 msc. [13,4; n/o] vs CTH – mediana 4,4 msc. [1,6; 8,6]). Na podstawie kwestionariusza LCSS wywnioskowano, iż ryzyko pogorszenia jakości życia pacjentów jest o 60% mniejsze w grupie pacjentów stosujących CER niż CTH - HR wyniósł 0,40 [0,25; 0,65]. W analizie odsetków pacjentów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Ocena według kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 za pomocą wielopunktowego wskaźnika funkcjonowania wykazuje lepszą jakość życia pacjentów stosujących CER w porównaniu do przyjmujących CTH. Istotna statystycznie różnica została wykazana w ocenie funkcjonowania fizycznego, społecznego i w rolach. Natomiast ocena tego samego kwestionariusza za pomocą wskaźnika oceny objawów chorobowych wykazuje lepszą jakość życia w większości badanych objawów w grupie pacjentów stosujących CER. Istotna statystycznie różnica została odnotowana w przypadku zmęczenia, duszności, bezsenności, i trudności finansowych na korzyść CER, a w przypadku nudności, wymiotów i biegunki na korzyść grupy kontrolnej.

W grupie CER odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia w stosunku do pacjentów stosujących CTH (CER – mediana 11,1 msc. [7,1; 14,2] vs CTH – mediana 2,1 msc. [1,0; 5,6]). Na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13 wywnioskowano, iż ryzyko pogorszenia jakości życia pacjentów w odniesieniu do objawów: ból, kaszel i skrócony oddech jest o 66% mniejsze w grupie pacjentów stosujących CER niż CTH - HR wyniósł 0,34 [0,22; 0,52]. Natomiast w analizie częstości występowania objawów świadczących o pogorszeniu jakości życia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13 wykazał, iż stosowanie CER przez pacjentów wiąże się z lepszą jakością życia. Przejawia się to przede wszystkim w takich punktach jak ocena: ograniczonego łysienia (MD: -36,0), neuropatii obwodowej (MD: -12,5), duszności (MD: -8,0) i kaszlu (MD: -8,0). Różnica w większości obszarów była istotna statystycznie.

Kwestionariusz ten wykazał, że u pacjentów stosujących CER zamiast CTH odnotowano wyższą jakość życia. W obydwu ocenianych grupach różnica była istotna statystycznie.

Z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wynika, że pacjenci włączeni do badania wykazywali pogorszenia w zakresie zaburzeń żołądka i jelit w porównaniu do wartości początkowych. Wynik dla biegunki był na stałym poziomie od 24,47 do 32,02, natomiast w przypadku biegunki i wymiotów wynik był gorszy od wartości początkowych przez cały okres badania, jednak odnotowano w późniejszych cyklach złagodzenie objawów (cykl 2 - 26,21; cykl 13 - 6,96. W przypadku kwestionariusza LCSS nie odnotowano u pacjentów w trakcie leczenia objawów związanych z rakiem płuc (np. kaszel, duszność). Zaobserwowano nawet poprawę tych objawów w stosunku do wartości początkowych.

#### Badania jednoramienne ASCEND-1 i ASCEND-2

Nie odnotowano progresji choroby lub zgonu według oceny badacza:

- po 3 miesiącach badania ASCEND-1 u 75,9% [66,8; 82,8] pacjentów stosujących certynib,
- po 12 miesiącach badania ASCEND-1 u 27,2% [19,8; 35,1] chorych przyjmujących CER.

Natomiast według oceny niezależnej komisji nie odnotowano progresji choroby lub zgonu:

- po 6 miesiącach badania ASCEND-1 u 61,6% [b/d] pacjentów stosujących CER,
- po 12 miesiącach badania ASCEND-1 u 30-38% pacjentów przyjmujących CER w zależności od populacji,
- po 12 miesiącach w badaniu ASCEND-2 u 24,5% [14,4; 35,9] chorych przyjmujących CER.

W badaniu ASCEND-1 mediana OS wynosi 16,7 miesięcy [14,8; n/o], a w badaniu ASCEND-2 14,9 miesięcy [13,5; n/o]. Wyniki z tych badań są porównywalne do badania ASCEND-5. W badaniu ASCEND-1 po 12 miesiącach badania odsetek pacjentów bez zgonu to 67,2% [58,9; 74,1], a w badaniu ASCEND-2 63,8% [54,9; 71,4].

#### *Bezpieczeństwo*

##### Porównanie CER vs CTH (DOC lub PEM) – badanie ASCEND-5

Odsetek zgonów w grupie pacjentów stosujących certynib (13%) był większy niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii (4,4%). Szansa zgonu była ponad 3-krotnie wyższa OR=3,24 [1,14; 9,24]; RD=0,09 [0,01; 0,16]; NNH=11 [6; 100].

W częstości występowania ciężkich działań niepożądanych brak jest istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz związane ze stosowanym leczeniem były odnotowywane z podobną częstością w obydwu grupach. Wyniki nie były istotne statystycznie.

#### Badania jednoramienne ASCEND-1 i ASCEND-2

W badaniach nie zaobserwowano zgonów w związku z leczeniem, jedynie w badaniu ASCEND-1 jeden zgon był następstwem zdarzenia niepożądanego. Ogółem zgonów było u od ok.28 do 33% pacjentów.

Ogółem działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia zostały odnotowane u ok. 51% pacjentów. Natomiast najczęstsze działania niepożądane z tej grupy to zwiększona aktywność ALAT (15,7%) i GGT (9,3%).

Ogólnie odnotowano u ok. 12-17% pacjentów ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem. Były to najczęściej: zapalenie pęcherzyków płucnych, nudności i wymioty.

Ogólnie odnotowano u ok. 41-48% pacjentów ciężkie zdarzenia niepożądane, a u ok. 59% pacjentów z przerzutami do mózgu. Najczęściej występowały: zapalenie płuc i drgawki.

#### Bezpieczeństwo na podstawie ChPL i komunikatów

Według ChPL Zykadia do najczęściej występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$  pacjentów) należy zaliczyć niedokrwistość, zmniejszony apetyt, biegunka, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, zaparcie, zaburzenia przełyku, wysypka, uczucie zmęczenia.

W ramach wyszukiwania komunikatów ds. bezpieczeństwa odnaleziono dokument *Highlights of prescribing information* wydany w 2014 roku (ze zmianami z 2017 roku), dotyczący produktu leczniczego Zykadia. Zwrócono w nim uwagę na możliwość wystąpienia:

- ciężkich lub trwałych objawów toksycznego działania na układ pokarmowy –
- hepatotoksyczności
- śródmiąższowej choroby płuc / stanu zapalnego płuc
- wydłużenia odstępu QT
- hiperglikemii
- bradykardii
- zapalenia trzustki
- embriotoksyczności i fetotoksyczności.

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lekiem Zykadia. Łącznie odnotowano 924 przypadki zdarzeń niepożądanych u 456 chorych. Najczęściej występującymi zdarzeniami były nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (171 przypadków), zaburzenia żołądka i jelit (149 przypadków) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (143 przypadki). Najczęściej raportowano progresję nowotworu złośliwego (134 przypadki), niedrobnokomórkowego raka płuca (66 przypadków), biegunkę (66 przypadków), nudności (60 przypadków), wymioty (39 przypadków) oraz zgon (37 przypadków).

#### *Skuteczność praktyczna*

Mediana PFS u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem ALK w badaniach włączonych do analizy skuteczności praktycznej wynosiła od ok. 7 do ok. 13 miesięcy w ogólnej populacji. Natomiast w podgrupach mediana wynosiła od ok. 4 do ok. 9 miesięcy, jednak grupy są mało liczne i należy uważnie analizować te wyniki. Na podstawie badania Metro 2017 prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 54%, a 12-miesięcznego ok. 33%.



Mediana OS z badań jednoramiennych wynosiła od 15,5 do 22 miesięcy. U 28 (40%) osób stosujących cerytynib zaobserwowano zgon (badanie Metro 2017).

W badaniu Cadranel 2018 (3,9 miesięcy) kontrolę choroby zaobserwowano u ok. 75% pacjentów, odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate) u ok. 52%, odpowiedź całkowitą u ok. 5%, a odpowiedź częściową u 47%. W badaniu Chiari 2015 (14 miesięcy) kontrolę choroby odnotowano u ok. 91% pacjentów, odpowiedź częściową u ok. 86%, stabilizację choroby u ok. 9%, a progresję u 4,5% pacjentów stosujących cerytynib. W badaniu Bendaly 2017 całkowity odsetek odpowiedzi wynosił ok. 66%, odpowiedź całkowita została odnotowana u ok. 6% pacjentów, odpowiedź częściowa u 60%, stabilizacja choroby u ok. 29%, a progresja u ok. 6% pacjentów. Natomiast w badaniu Metro 2017 ogólna odpowiedź wynosiła ok. 41% (całkowita -1,6%, częściowa 39,1%), stabilność choroby została zauważona u ok. 27% pacjentów, progresja choroby u ok. 33%, a kontrola choroby u ok. 67%.

W badaniu Metro 2017 w grupie pacjentów stosujących cerytynib nie odnotowano zgonu w zakresie działań niepożądanych. Natomiast w badaniu Cadranel 2018 odnotowano 8 zgonów.

W badaniu Cadranel 2018 działania niepożądane ogółem odnotowano u ok. 57% pacjentów, a o ciężkim nasileniu u ok. 36%. Większość działań niepożądanych odnotowanych w badaniu Metro 2017 miała stopień nasilenia 1. lub 2. Najczęstszymi działaniami z tej grupy były m.in.: biegunka (30%), ból brzucha (25,7%) i zmęczenie (24,3%). Natomiast we wszystkich stopniach nasilenia częste działania niepożądane to: wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (18,6%) i asparaginowej (20%).

Analiza dotyczyła występowania zaburzeń żołądka i jelit. W grupie pacjentów stosujących cerytynib u 22% (9) pacjentów wystąpiły właśnie takie zaburzenia.

#### *Dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa*

##### Porównanie alektynib vs cerytynib

Analizę pośrednią skuteczności alektynib vs cerytynib oparto o badanie ALUR dla ALC vs CTH oraz ASCEND-5 dla CER vs CTH.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALUR wynosiła 6,5 mies. dla grupy ALC vs 5,8 mies. dla grupy CTH. W badaniu ASCEND-5 natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 mies. dla grupy CER vs 16,4 mies. dla grupy CTH. Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 wzięło udział więcej pacjentów (CER: 115, CTH: 116) niż w badaniu ALUR (ALC: 72, CTH: 35).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) (HR=0,89 [95% CI 0,32; 2,44]).

W porównaniu pośrednim wykazano, że ALC w porównaniu z CER przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR=0,38 [0,18; 0,77]), natomiast na podstawie oceny niezależnej komisji różnica nie wykazała istotności statystycznej (HR=0,65 [95% CI 0,33; 1,31]).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE, ang. adverse events) ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. serious adverse events) ogółem, SAE uznanych za związane z leczeniem, jak również AE prowadzących do zgonu czy też zaprzestania terapii. Pomimo braku istotnych statystycznie różnic można zaobserwować, że AE oraz SAE ogółem częściej występowały w grupie CER niż wśród leczonych ALC.

##### Porównanie cerytynib vs. kryzotynib po niepowodzeniu chemioterapii

Wyniki porównania pochodzą z retrospektywnego badania Tan 2016. Analizę przeprowadzono metodą *propensity score weighting*, do której wykorzystano dane z jednoramiennych badań ASCEND-1 i ASCEND-2 (dla cerytynibu) oraz jednoramiennych badań PROFILE 1001, PROFILE 1005 i randomizowanego badania PROFILE 1007 (dla kryzotynibu). Dane analizowane w badaniu były przez autorów odpowiednio dostosowane, by zniwelować występujące różnice między chorymi stosującymi CER i KRYZ (np. w zakresie rasy lub liczby uprzednio stosowanych schematów leczenia). Taka analiza jest obarczona ryzykiem błędu, dlatego należy te wyniki interpretować z ostrożnością.

Czas przeżycia całkowitego w grupach pacjentów stosujących cerytynib był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupach pacjentów przyjmujących kryzotynib. Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie CER nie została osiągnięta, a w grupie KRYZ wyniosła 20,5 miesiąca. W grupie osób przyjmujących CER ryzyko wystąpienia zgonu było mniejsze o 41% niż w grupie przyjmującej KRYZ - W populacji ogółem HR wyniósł 0,59 [0,46; 075].

W grupie chorych stosujących CER czas przeżycia wolnego do progresji choroby jest istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie KRYZ (mediana 13,8 msc. vs mediana 8,3 msc.).

W grupach stosujących CER prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia wolnego do progresji choroby było istotnie statystycznie większe niż w grupach KRYZ (58,2 % [47,9; 70,7] vs 37,2 % [33,3; 41,5]).

Całkowity odsetek odpowiedzi był zbliżony w obydwu grupach i nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między nimi. W zakresie odpowiedzi całkowitej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść KRYZ (KRYZ 8 osób – 1,4% vs CER 0 – 0%), a odpowiedź częściowa występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych CER niż KRYZ (odpowiednio 68,3% vs 59,8%).

W badaniu Tan 2016 nie przeprowadzono porównawczej oceny bezpieczeństwa CER względem kryzotynibu u dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca.

#### *Ograniczenia analizy*

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

- Analiza kliniczna odnosi się do populacji dużo węższej niż zakłada to program lekowy (szczegóły w uwagach do programu lekowego). Wnioskodawca nie przedstawił analiz odnoszących się do całego wnioskowanego wskazania, co stanowi istotne ograniczenie. Należy przy tym również zauważyć, że program lekowy umożliwia stosowanie cerytynibu poza wskazaniami rejestracyjnymi opisanymi w ChPL, co stanowi dodatkowe ograniczenie w kontekście wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania cerytynibu w całym wnioskowanym programie lekowym.
- W ramach analiz wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę porównawczą CER vs. KRYZ w II linii leczenia chorych po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii, wskazując na wyższą skuteczność terapii CER. Należy jednak zaznaczyć, że badanie to ze względu na rodzaj przeprowadzonej analizy skuteczności i brak analizy bezpieczeństwa pozwala jedynie na ograniczone wnioskowanie o wyższej skuteczności porównywanych terapii. Dodatkowo należy wskazać, że analizowane porównanie dotyczy populacji pacjentów uprzednio leczonych jedynie chemioterapią, co stanowi wskazanie pozarejestracyjne produktu Zykadia i również ogranicza wnioskowanie.
- W programie lekowym będzie obowiązywało dawkowanie zgodne z ChPL Zykadia, gdzie po aktualizacji zalecanym dawkowaniem jest przyjmowanie cerytynibu w dawce 450 mg wraz z pożywieniem, ze względu na wzrost biodostępności cerytynibu w sytuacji jednoczesnego spożywania posiłku. Tym samym badanie ASCEND-5, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cerytynibu w dawce 750 mg tylko w ograniczonym zakresie może stanowić podstawę do określenia efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej

technologii. Nie powinno zaś stanowić źródła do przyjmowania założeń związanych z dawkowaniem leku, takich jak względna intensywność dawki. Natomiast w badaniu ASCEND-1 (publikacja Shaw 2014) w grupie chorych na NDRP, leczonych wcześniej kryzotynibem, liczącej 80 chorych, 50 chorych stosowało dawkę 750 mg/dobę. Pozostali chorzy stosowali dawkę od 400 do 700 mg/dobę.

- Badanie ASCEND-5, obejmowało pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią (1 linia chemioterapii – 88% pacjentów, 2 linie chemioterapii – 11-12% pacjentów) oraz kryzotynibem (100% pacjentów). Dla chemioterapii dane dotyczące przeżycia całkowitego pochodzą z publikacji Ou 2014 i odnoszą się do pacjentów po nieskuteczności kryzotynibu, którzy stosowali przed kryzotynibem 1 linię chemioterapii (20% pacjentów) lub 2 i więcej linii chemioterapii (80% pacjentów). Należy zwrócić uwagę na heterogeniczność uwzględnionych w ten sposób populacji – m.in. dane dla DOC/PEM uwzględniają wyższy odsetek pacjentów po 2 i więcej kursach chemioterapii przed kryzotynibem (80%) w stosunku do danych dla CER (11%). Dodatkowo dane dla DOC/PEM uwzględniają jedynie pacjentów bez częściowej/całkowitej odpowiedzi na kryzotynib. Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 uczestniczyli pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do CNS, leczeni lub nieleczeni, bez terapii steroidami w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania (57-59%), natomiast proponowany program lekowy nie umożliwia włączenia pacjentów z przerzutami do CNS (poza pacjentami z nieobecnością „cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu”).

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

- W badaniu ASCEND-5 w grupie kontrolnej chorzy stosowali docetaksel lub pemetreksed – wyniki dla tych leków podano łącznie, więc nie odzwierciedlają w pełni skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu i pemetreksedu odrębnie. Wnioskodawca przedstawił wyniki oddzielnie dla grupy stosującej PEM i DOC (odnalezione w publikacji głównej do badania i publikacji EMA 2017), jednak należy traktować je z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).
- W badaniu ASCEND-5 chorzy z grupy kontrolnej po progresji choroby mogli rozpocząć leczenie cerytynibem, co stanowi ograniczenie dla części wyników. Dodatkowo interpretacja wyników dotyczących jakości życia w badaniu ASCEND-5 po 13. cyklu leczenia była często niemożliwa ze względu na zmniejszającą się liczbę chorych przyjmujących DOC/PEM (nawet poniżej 10 chorych). Ponadto część wyników przedstawiono w sposób uniemożliwiający ocenę istotności statystycznej między grupami.
- Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania ASCEND - 5 zostały przedstawione dla szerszej populacji niż populacja docelowa: u części chorych rozpoznano raka innego niż raka płuca, a część nie była uprzednio leczona kryzotynibem.
- Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania ASCEND-1 dla chorych w grupie liczącej 246 chorych zostały przedstawione dla szerszej populacji niż populacja docelowa: 33,7% nie było uprzednio leczonych kryzotynibem. Ponadto charakterystyka chorych z pierwszej części badania ASCEND-1 (publikacja Shaw 2014) została przedstawiona dla szerszej populacji: u 6,2% chorych rozpoznano raka innego niż rak płuca, 37,7% chorych stosowało dawkę cerytynibu inną niż 750 mg/dobę, a 61,5% chorych nie było leczonych wcześniej kryzotynibem.

- W badaniach włączonych do analiz skuteczności praktycznej zidentyfikowano następujące ograniczenia:
  - Chiari 2015 - w grupie badanej 4 chorych (18,2%) leczonych było alektynibem. Pozostali chorzy stosowali cerytynib. W poprzednich liniach 2 chorych (2,9%) leczonych było cerytynibem – pozostali chorzy stosowali kryzotynib.
  - Gainor 2015 - według charakterystyki chorych, 2,7% w chwili rozpoznania było w I lub II stopniu zaawansowania raka. W przypadku wyników przedstawionych dla populacji ogólnej 23,3% chorych było leczonych dawką cerytynibu inną niż 750 mg/dobę.
  - Metro 2017 - 5 (7,1%) chorych w chwili rozpoczęcia badania otrzymało CER w dawce innej niż 750 mg/dobę. Wcześniejsze leczenie kryzotynibem w ramach ostatnio stosownego schematu leczenia, zastosowano u 68,6% chorych.
  - Cadranel 2018 - u 228 (94,2%) chorych z 242 występował ALK+ NDRP (u pozostałych chorych występował NDRP ROS1 lub inny nowotwór ALK-dodatni). U 7,0% chorych z populacji ogólnej zastosowano uprzednio tylko 1 terapię (kryzotynib). Wcześniejsze leczenie kryzotynibem w ramach ostatnio stosownego schematu leczenia, zastosowano u 73,2% chorych.”

### 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 139 953 zł (3 x 46 651 zł).*

*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.*

*Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z użyciem analizy użyteczności kosztów, przyjmując dożywność (5-letni) horyzont czasowy z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). W ramach analizy porównano interwencje: CER vs CHT.*

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty BSC, koszty premedykacji PEM.

Zgodnie z oszacowaniami analizy ekonomicznej ( [redacted] wartości parametru intensywności dawki – [redacted]=100%) stosowanie produktu leczniczego Zykadia w porównaniu ze schematem chemioterapii PEM+P jest droższe i skuteczniejsze. [redacted]

[redacted] wynosi:

- Dla porównania z docetakselem - [redacted].
- Dla porównania z pemetreksedem - [redacted].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi z perspektywy płatnika publicznego

- Bez uwzględnienia RSS [redacted] PLN dla porównania z docetakselem i [redacted] PLN dla porównania z pemetreksedem.
- Uwzględniając RSS [redacted] PLN dla porównania z docetakselem i [redacted] PLN dla porównania z pemetreksedem.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### *Ograniczenia analizy*

Ograniczenia związane z analizą kliniczną, w tym z badaniem ASCEND-5 i brakiem danych klinicznych dot. całego wnioskowanego wskazania mają również zastosowanie w odniesieniu do analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił oszacowania jedynie dla porównania z CTH w ramach III linii leczenia. Nie ma zatem możliwości wnioskowania w zakresie efektywności kosztowej względem komparatorów dla pozostałych wnioskowanych wskazań określonych zapisami programu lekowego.

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- Warto zwrócić uwagę, że zestaw użyteczności przyjęty na potrzeby analizy podstawowej generuje wyniki najkorzystniejsze dla ocenianej technologii, każdy ze scenariuszy analizy wrażliwości, w którym testowano odmienne wartości użyteczności cechował wzrost wartości ICUR (wzrost ICUR dla CER vs DOC: 23-88%; CER vs PEM:32-231%). Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia miały największy wpływ na wyniki analizy testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Przy tak jednostronnej tendencji można oczekiwać, że wartość ICUR z analizy podstawowej jest niedoszacowana (na korzyść wnioskowanej technologii).

- Brak jest danych długookresowych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) pacjentów, co wymusza konieczność estymacji danych na dłuższy okres czasu niż dane empiryczne (ograniczenie niezależne od przyjęcia danych odnośnie OS dla komparatora z innego źródła niż dla interwencji ocenianej). Wątpliwości budzi wysoki odsetek wymodelowanych przeżyć dla ramienia certynibu (około 10% pacjentów wciąż żyje po 5 latach od rozpoczęcia leczenia CER w ramach co najmniej III linii leczenia). Natomiast wnioskodawca wskazał w swojej analizie problemu decyzyjnego: „Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Wskazuje się, iż odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi około 10%, a w przypadku raka nieoperacyjnego 3%. W IV stopniu zaawansowania mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku”. Można zatem mieć wątpliwości, że wymodelowane przeżycie pacjentów stosujących certynib jest wiarygodne i najprawdopodobniej jest przeszacowane.
- Wątpliwości budzi również przyjęcie wartości parametru intensywności dawki (RDI) na podstawie badania, w którym pacjenci przyjmowali wyższą dawkę leku (750 mg na dobę), w stosunku do uwzględnionego w analizie dawkowania (450 mg na dobę). Dodatkowo wnioskodawca uwzględniając dane dla RDI wykorzystał wartość mediany tego parametru zamiast wartość średniej – należy zauważyć, że zabieg ten skutkuje zawyżeniem wartości RDI dla obu ramion modelu, jednak zawyżenie to jest znacznie wyższe dla DOC/PEM (ok. 98% vs ok. 93%) niż CER (82% vs 80,3%).
- W ramach analiz wnioskodawca nie wykonał porównania z alektynibem, o którym na podstawie analizy klinicznej wiadomo, że jest skuteczniejszy od certynibu. Z porównania dziennego kosztu stosowania obu leków w wariancie z RSS (336,62 PLN dla CER oraz 339,93 PLN dla ALC) wynika zaś, że leki mają zbliżony koszt dziennego stosowania (koszt ostateczny będzie zależny od czasu stosowania obu leków).

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty takie jak:

- Należy zaznaczyć, że w wariancie z RSS przyjęto, że ceny wszystkich leków uwzględnianych w analizie (w tym koszt komparatorów) uwzględniają potencjalne RSS (dane z komunikatu DGL). Należy jednak pamiętać, że oszacowane w ten sposób ceny mogą być zawyżone w stosunku do realnych wydatków płatnika publicznego, ze względu na fakt, że na podstawie komunikatu DGL nie jest możliwe wnioskowanie o wszystkich typach potencjalnych mechanizmów podziału ryzyka.
- koszt hospicjum stacjonarnego zmienił się z 54,70 PLN na 315,31 PLN za osobodzień.

**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 2017 r., poz. 1844 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 rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

**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.

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego rozpoczęcia refundacji leku Zykadia w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika i pacjenta), przy czym wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do perspektywy NFZ.

Oszacowania przeprowadzono dla pacjentów w ramach II linii leczenia NDRP (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii) i III linii leczenia NDRP (pacjenci wcześniej leczeni kryzotynibem).

W oszacowaniach uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków i ich podania; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia; koszty opieki terminalnej.

Liczebność populacji stosującą wnioskowaną terapię wariantie prawdopodobnym:

- W II linii leczenia: [redacted] osoby w I i II roku ( [redacted] )
- W III linii leczenia: [redacted] osób w I i II roku ( [redacted] )

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zykadia nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. Przedstawione wyniki zawierają korektę RDI.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Analiza wariantów skrajnych wskazała, że:

- w [redacted]
- [redacted]

○

W ramach analizy dotyczącej III linii leczenia NDRP (po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem) wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Wyniki w przypadku większości analizowanych parametrów nie przekraczają wyniku uzyskanego dla wariantu maksymalnego, z wyjątkiem wyniku dla dawki CER 600 mg (wzrost wydatków płatnika o ok. 7,12% w pierwszym roku oraz wzrost o 3,99% w drugim roku względem wariantu maksymalnego) oraz wyniku dla wariantu „60% udziału CER w I roku refundacji” (wzrost wydatków płatnika o 17,29% w pierwszym roku refundacji oraz spadek o 2,92% w II roku refundacji względem wariantu maksymalnego). Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że dawka i udziały CER to najbardziej wrażliwe parametry spośród testowanych w analizie.

#### *Ograniczenia analizy*

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano wpływ finansowania wnioskowanej terapii na wydatki płatnika zgodnie z przedstawioną analizą kliniczną, tj. w II i III linii leczenia. Należy jednak podkreślić, że w obydwu analizach nie przedstawiono danych dla całego wnioskowanego wskazania określonego w ramach programu lekowego, co ogranicza możliwość wnioskowania na temat potencjalnego wpływu na budżet płatnika publicznego w całej omawianej populacji docelowej.

Na wiarygodność przedstawionych wyników wpływają niżej wymienione aspekty:

- Należy zwrócić uwagę, że w I linii leczenia NDRP ALK+ wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie kryzotynibu. Obecnie jednak preparat Xalkori (kryzotynib) nie jest refundowany w tym wskazaniu w Polsce. Ponadto, z uwagi na pozytywne stanowiska RP i Prezesa z października br. dotyczące refundacji leku Alecensa (alektynib) zarówno w I, jak i w III linii leczenia ALK+ NDRP (po niepowodzeniu terapii kryzotynibem) nie można wykluczyć, że w horyzoncie analizy dojdzie do istotnej zmiany sytuacji refundacyjnej, a tym samym udziałów w rynku. Nie można również wykluczyć, że w horyzoncie analizy dojdzie do refundacji KRYZ w I linii leczenia. Wejście wspomnianych technologii do refundacji przełoży się na podział udziałów w rynku między poszczególne inhibitory ALK, a więc wydatki NFZ na sam CER będą mniejsze. Ze względu na brak bezpośrednich porównań inhibitorów ALK w konkretnych liniach leczenia, brak danych z praktyki klinicznej oraz potencjalne zmiany w sekwencjach stosowanych terapii w wyniku wprowadzania kolejnych leków do refundacji, trudno jest przewidzieć udziały poszczególnych leków w ALK+ NDRP, tym samym określić możliwe zmiany w wydatkach płatnika na refundację leczenia CER w II i III linii leczenia w ocenianym wskazaniu. Według szacunków eksperta ankietowanego przez Agencję, populacja chorych na ALK+ NDRP nieleczona KRYZ w II i III linii obecnie stanowi ok 30% (ok. 25 pacjentów). Można jednak uznać, że pacjenci niekwalifikujący się do KRYZ w II linii leczenia (kwalifikowani do chemioterapii), nie będą również kwalifikowani do PL dla CER w III linii



leczenia. Ponadto, wprowadzenie do refundacji CER w I linii leczenia (odrębny wniosek refundacyjny, który podlegał ocenie Agencji) przełoży się na stopniowe wygaszanie populacji dla CER zarówno w II, jak i III linii terapii, dodatkowo na redukcję liczebności pacjentów stosujących CER w III linii wptynie refundacja tego leku w II linii. Ten efekt jednak będzie stopniowo ujawniał się dopiero w kolejnych latach refundacji.

- Wyniki analizy w odniesieniu do II linii leczenia ALK+ NDRP są niewiarygodne, ponieważ obliczenia wnioskodawcy opierają na maksymalnie uproszczonym modelu, w którym na wydatki inkrementalne mają wpływ jedynie ceny i udziały w rynku porównywanych technologii przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ma następujące ograniczenia, m.in.:
  - Wnioskodawca nie przedstawił różnic między programami lekowymi (PL) dla CER i KRYZ, a także nie określił jaki wpływ mają te różnice na inkrementalne wydatki płatnika. Na przykład, w PL dla KRYZ badania w ramach monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są co 8 tyg., podczas gdy we wnioskowanym PL dla CER takie badania są wykonywane co 12 tyg.
  - zaproponowane przez wnioskodawcę udziały (50% w I roku refundacji i 100% w II roku refundacji) opierają się na założeniu wyższej skuteczności CER względem KRYZ. Należy podkreślić, że powyższe założenie oparte jest na danych niskiej jakości pochodzących z badań wtórnych i obarczonych ograniczeniami. Ponadto, według eksperta klinicznego w II linii leczenia ALK+ NDRP oprócz KRYZ (70% udziałów) stosowane są jeszcze relatywnie tanie interwencje takie jak pemetreksed, docetaksel i cytostatyki - łącznie ok. 30% udziałów. Z uwagi na powyższe, wydatki inkrementalne przy uwzględnieniu wyłącznie KRYZ mogą być zaniżone.
  - Założenie o braku różnic między CER a KRYZ w zakresie bezpieczeństwa jest obciążone znaczną niepewnością. W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono jedynie tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych u chorych otrzymujących CER i KRYZ w ramach badań klinicznych, na podstawie danych przedstawionych w ChPL Zykadia i ChPL Xalkori, co zdaniem Agencji, jest niewystarczającym dowodem na potwierdzenie założenia o braku różnic między ocenianymi interwencjami.
  - Oszacowania wnioskodawcy wskazują na niewielkie różnice między porównywanymi technologiami w odniesieniu do kosztu miesięcznej terapii w wariancie z RSS. W rzeczywistości cena komparatora z RSS może być niższa, niż wynika to z analiz danych refundacyjnych. Dane DGL nie uwzględniają niektórych mechanizmów RSS.
- W odniesieniu do III linii leczenia zidentyfikowano następujące ograniczenia:
  - Udziały w III linii terapii oszacowano [REDAKCYJNA] [REDAKCYJNA]  
[REDAKCYJNA]  
Założenia te w odniesieniu do uzyskanych przez Agencję opinii ekspertów budzą wątpliwości. Z uwagi na fakt, że wnioskodawca nie uwzględnił KRYZ jako komparatora dla CER w III linii leczenia, nie jest możliwa weryfikacja udziałów poszczególnych technologii we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę, że KRYZ stanowi technologię droższą niż chemioterapia, uwzględnienie KRYZ w udziałach w ramach III linii leczenia obniżyłoby wydatki NFZ na refundację CER. Jak wskazuje analiza wrażliwości, [REDAKCYJNA] mają znaczący wpływ na wydatki NFZ. Dodatkowo w niniejszej analizie (odmiennie niż w analizie weryfikacyjnej (AWA) nr OT.4331.29 dotyczącej leku Alecensa (alektynib)) nie uwzględniono leczenia objawowego jako komparatora dla wnioskowanej technologii. Jeśli w praktyce

klinicznej leczenie objawowe ma istotny udział w przedmiotowej terapii, jak wskazuje Konsultant Krajowy, to inkrementalne wydatki płatnika na refundację wnioskowanej technologii mogą być niedoszacowane. Ponadto wątpliwości budzi również wysoki odsetek pacjentów stosujący winorelbinę ( ) oszacowany

. W AWA dot. oceny leku Alecensa (OT.4331.29.2018) w takim samym wskazaniu wśród komparatorów dla alektynibu uwzględniono jedynie pemetreksed i docetaxel. Winorelbina jest najdroższą terapią spośród wszystkich uwzględnionych w ocenianym wskazaniu i zawyżanie jej udziału (wyoce prawdopodobnie niezgodnego ze stanem faktycznym) powoduje znaczny wzrost kosztów po stronie scenariusza istniejącego i tym samym zaniża wydatki płatnika na refundację wnioskowanej technologii.

o

Na niepewność wyników wpływają niżej wymienione aspekty:

- Wnioskodawca całkowicie pominął zapis ChPL Zykadia mówiący, że „u pacjentów z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia z pożywieniem, produkt Zykadia może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia (...). Dawkę należy odpowiednio dostosować, tj. u pacjentów leczonych dawką 450 mg lub 300 mg przyjmowaną z pożywieniem, należy ją zwiększyć odpowiednio do 750 mg lub 450 mg, gdy jest przyjmowana na pusty żołądek, a u pacjentów leczonych dawką 150 mg podawaną z pożywieniem, należy przerwać stosowanie produktu.”. Wyżej wymienieni pacjenci nie zostali uwzględnieni w analizie.
- Wartość powierzchni ciała (1,79 m<sup>2</sup>), którą wnioskodawca wykorzystuje w analizie podstawowej, pochodząca z publikacji Sacco 2010 odnosi się do pacjentów onkologicznych ogólnie. W publikacji jest też wyodrębniona subpopulacja pacjentów z rakiem płuc. Wartość powierzchni ciała dla tych pacjentów wynosi 1,78 m<sup>2</sup>. Różnica jest marginalna i nie wpłynie na wyniki analizy wpływu na budżet. Powierzchnia ciała chorych jest parametrem mającym znaczenie dla dawkowania chemioterapii. Im wyższa powierzchnia ciała, tym wyższa dawka i koszt komparatora.
- Według danych NFZ liczba pacjentów stosujących kryzotynib w ramach PL „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w 2017 r. wynosiła 60 osób (II i III linia leczenia). W przypadku finansowania CER ze środków publicznych, lek ten, podobnie jak KRYZ, byłby lekiem z wyboru w II i III linii leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL dopuszczają włączanie chorych z „progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”, a więc populację szerszą niż PL dla KRYZ (II lub III linia leczenia: potwierdzenie progresji choroby po uprzednim leczeniu systemowym - chemioterapia wielolekowa z udziałem pochodnej platyny lub monoterapia).

#### *Obliczenia własne Agencji*

Mając na uwadze ograniczenie związane z oszacowanym udziałem winorelbiny przeprowadzono obliczenia własne poprzez wprowadzenie do modelu wnioskodawcy korekty polegającej na usunięciu z kalkulacji udziałów dla poszczególnych technologii deklarowanych przez wspomnianego eksperta. Wprowadzenie powyższej zmiany spowodowało wzrost wydatków płatnika o ok. 3% w pierwszym i 2% w drugim roku refundacji względem wariantu podstawowego.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



## Uwagi do zapisów programu lekowego

- W lipcu 2018 r. nastąpiła aktualizacja ChPL Zykadia, wprowadzającą zmiany w dawkowaniu certynibu (zmieniono dawkę 750 mg przyjmowaną na czczo na dawkę 450 mg przyjmowaną wraz pożywieniem). Zmianę tą wprowadzono na podstawie wyników badania ASCEND-8 mającego na celu ustalenie optymalnej dawki leku (CER 450/600 mg z dietą niskotłuszczową vs CER 750 mg na czczo). Dawkowanie certynibu w wnioskowanym programie lekowym jest określone jako „zgodnie z zaleceniami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego”. Jednak należy mieć na uwadze, iż dieta pacjentów z badania ASCEND-8 była rygorystyczna – niskotłuszczowa, zdefiniowana jako: 100-500 kalorii i 1,5-5 g tłuszczu. Natomiast zapisy ChPL Zykadia wskazują tylko na to, że „zalecana dawka produktu leczniczego Zykadia wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia”.
- Program lekowy umożliwi włączanie pacjentów, u których nastąpiła „progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”. Literalnie interpretując powyższy zapis, program lekowy uwzględni pacjentów:
  - leczonych wcześniej jedynie chemioterapią,
  - leczonych wcześniej jedynie kryzotynibem,
  - leczonych wcześniej jedynie alektynibem,
  - leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem,
  - leczonych wcześniej chemioterapią i alektynibem.

Należy zaznaczyć, że powyższe zapisy są umożliwiającą włączenie do programu pacjentów poza wskazaniami rejestracyjnymi (leczonych uprzednio: jedynie chemioterapią, jedynie alektynibem lub chemioterapią i alektynibem).

W przypadku pacjentów leczonych jedynie kryzotynibem zapis ten jest zgodny z ChPL oraz wytycznymi klinicznymi, jednak obecnie w Polsce kryzotynib nie jest finansowany w ramach I linii leczenia.

Należy także zaznaczyć, że w ramach analiz wnioskodawca nie przedstawił danych dla całego wnioskowanego wskazania a jedynie dla pacjentów leczonych wcześniej jedynie chemioterapią oraz leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem.

- Jak wskazuje ekspert kliniczny „W programie lekowym jest zapis, że terapię CER mogą być objęci chorzy z rearanacją genu ALK wykrytą w komórkach nowotworowych metodą FISH lub NGS. Tymczasem w całej Polsce do diagnostyki ekspresji nieprawidłowego białka ALK stosuje się technikę patomorfologiczną – immunohistochemię (IHC), jako tańszą i szybszą metodę przesiewową. U chorych z dodatnim wynikiem badania IHC (ok. 5% pacjentów) wykonuje się badanie FISH lub NGS (to drugie w Polsce praktycznie niedostępne). Badanie IHC nie jest refundowane przez NFZ, natomiast badanie FISH jest refundowane w ramach Zarządzenie Prezesa NFZ nr 66/2018. Niestety badanie FISH jest skomplikowane, czasochłonne, kosztowne

*i częściej niż metoda IHC daje wyniki niediagnostyczne. Istnieje konieczność unormowania istniejącej sytuacji, bo w chwili obecnej wiele szpitali, które nie posiadają programów lekowych, ale diagnozują chorych na NDRP (najczęściej szpitale pulmonologiczne), nie ma podpisanej umowy z laboratoriami na badanie rearanżacji genu ALK. Dlatego pacjenci po zdiagnozowaniu choroby są leczeni chemioterapią bez wykonanych oznaczeń rearanżacji genu ALK.”*

### **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.*



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

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2015, 2017)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2018)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2014)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2016, 2018)
- Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych (PTOK 2013)
- Wytyczne Grupy Ekspertów 2014; Jassem J., Biernat W., Bryl M. i in., Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnienie zalecenia ekspertów.

Większość wytycznych, a zwłaszcza rekomendacje PTOK 2013 zaznacza, iż wybór leczenia powinien być zależny od cech molekularnych nowotworu. U pacjentów z zaburzeniami w genach EGFR i ALK postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie, a u pozostałych chemioterapia. Pięć wytycznych (NCCN2018, ESMO2016, ESMO2018, ASCO2015, PTOK2013) wyszczególniają w terapii cerytynib, stosowany po niepowodzeniu terapii kryzotynibem. Wytyczne stawiają na równi cerytynib z alektynibem i wybór między nimi zależy od lekarza prowadzącego. Aktualne wytyczne ASCO2017 zalecają stosowanie alektynibu po kryzotynibie. Rekomendacje PTOK2013 jedynie przedstawiły cerytynib bez konkretnych zaleceń w stosunku do jego stosowania, jednak w czasie

opublikowania tych wytycznych badania nad lekiem były w toku. Żadne wytyczne nie rekomendowały stosowania cerytynibu u pacjentów leczonych wcześniej jedynie chemioterapią, jedynie alektynibem lub chemioterapią i alektynibem. Odnalezione rekomendacje, dotyczące dalszych linii leczenia, odnoszą się do stosowania cerytynibu po kryzotynibie. Wytyczne, które nie uwzględniały cerytynibu, ze względu na datę ich publikacji, wymagają zaktualizowania względem nowych terapii w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK+.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji (HAS2015, NICE2016, CADTH2017, SMC2017 i PBAC2016) dla stosowania cerytynibu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ leczonych wcześniej kryzotynibem. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących pozostałych populacji kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego (pacjenci po jedynie chemioterapii, jedynie alektynibie oraz chemioterapii i alektynibie).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Zykadia jest finansowany po kryzotynibie w 16 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), natomiast w 2 państwach nie jest refundowany, a w 13 państwach lek nie jest dostępny w obrocie. W 4 państwach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. W 12 krajach Zykadia jest refundowana bez ograniczeń, natomiast w pozostałych państwach w ramach indywidualnych zgód dla pacjentów. Zykadia jest aktualnie refundowana w jednym państwie o PKB zbliżonym do Polski (Grecja).

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.74.2018.9.PB, PLA.4604.442.2018(2)), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Zykadia (cerytynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., EAN: 5909991220075; 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 114/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Zykadia (cerytynib w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10:C34)” (II i III linia leczenia)

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2018 z dnia 13 listopada 2018 roku w sprawie oceny leku Zykadia (cerytynib w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10:C34)” (II i III linia leczenia)
2. Raport nr OT.4331.18.2018 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (cerytynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)« (II i III linia leczenia)”. Data ukończenia: 02.11.2018 r.