



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Xalkori (kryzotynib)**  
**we wskazaniu:**

**miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją  
genu ALK (ICD10: C49.9)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.175.2020

Data ukończenia: 13.01.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Polska Sp. z o.o).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska Sp. z o.o) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Pfizer Polska Sp. z o.o

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.695) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALK</b>	gen kinazy anaplastycznego chłoniaka (ang. anaplastic lymphoma kinase)
<b>ALK+ / ALK-dodatni</b>	rearanżacja genu ALK, związana z tworzeniem się onkogenów fuzyjnych, w wyniku czego staje się on nadmiernie aktywny.
<b>ALK-ujemny</b>	gen ALK bez mutacji
<b>BSC</b>	leczenie objawowe (ang. best supportive care)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
<b>ECOG PS</b>	skala sprawności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group of Performance Status)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>EURACAN</b>	European Reference Network for rare adult solid cancers
<b>FISH</b>	metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in-situ hybridisation).
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja dziesiąta
<b>IMT</b>	miofibroblastyczny guz zapalny (ang. inflammatory myofibroblastic tumor)
<b>IQR</b>	rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MTM</b>	mięsak tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>ORP</b>	opinia Rady Przejrzystości
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PD</b>	progresja choroby (ang. progressive disease)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RECIST</b>	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. response evaluation criteria in solid tumors)
<b>RPA</b>	rekommendacja Prezesa Agencji
<b>RSS</b>	podział ryzyka. (ang. risk sharing schemes)

---

<b>SD</b>	stabilna choroba (ang. stable disease)
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm)
<b>UpToDate</b>	system Wolters Kluwer Health będący źródłem wiedzy o opiece medycznej
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	12
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>14</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	14
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>20</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>24</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>27</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	27

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD10: C49.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: „50-letni Chory na uogólniony do płuc z zaawansowaniem miejscowym w okolicach szyi miofibroblastyczny guz zapalny (malignant inflammatory myofibroblastic tumor) z rearanżacją genu ALK1. Pacjent nie był wcześniej leczony systemowo. Pacjent jest poza możliwościami radykalnego leczenia chirurgicznego ze względu na miejscowe zaawansowanie i uogólnienie choroby.”

Jako uzasadnienie wniosku wskazano:

- „Nie ma standardowego podejścia do leczenia chorych na zaawansowanego/nieoperacyjnego lub z przerzutami miofibroblastycznego guza zapalnego (IMT), ponieważ guzy te są oporne na standardowe leki chemioterapeutyczne.
- Pacjent spełnia kryteria zastosowania leczenia spersonalizowanego, celowanego w molekularne zmiany w rozpoznanym u chorego nowotworze.
- Leczenie inhibitorem ALK (kryzotynibem) miofibroblastycznego guza zapalnego (IMT) z rearanżacją genu ALK prowadzone będzie zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, daje możliwość zastosowania ukierunkowanego leczenia tych rzadkich guzów.”

Wraz z wnioskiem dołączonym do zlecenia MZ przekazano także opinię Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej Województwa Mazowieckiego, dr n. med. Beaty Jagielskiej, która opiniuje przedmiotowy wniosek jako zasadny, uzasadniając, iż „ze względu na stan kliniczny Pacjenta, przebyte dotychczas diagnostykę i leczenie, zastosowanie terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Crizotunibum wydaje się być najbardziej optymalne.”

W związku z powyższym można stwierdzić, że produkt leczniczy Xalkori będzie stosowany u pacjenta w ramach I linii leczenia systemowego.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 22.12.2020 r., produkt leczniczy Xalkori (kryzotynib) jest obecnie finansowany ze środków publicznych ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Produkt leczniczy Xalkori (kryzotynib) dotychczas był czterokrotnie przedmiotem oceny Agencji. Wszystkie dotychczasowe oceny Agencji dla preparatu Xalkori (kryzotynib) dotyczyły odmiennej populacji w stosunku do ocenianej w niniejszym opracowaniu.

## Problem zdrowotny

Miofibroblastyczny guz zapalny (ang. inflammatory myofibroblastic tumor, IMT), składający się z komórek wrzecionowatych, miofibroblastów i komórek zapalnych, jest bardzo rzadką zmianą o nieznannej etiologii, klasyfikowaną przez część badaczy jako odmiana mięsaka tkanek miękkich (MTM).

IMT należy do rzadko spotykanych zmian o płucnym i poza-płucnym umiejscowieniu, cechujących się nieprzewidywalnym przebiegiem klinicznym, obserwowanymi nawrotami i rzadko występującą transformacją nowotworową złośliwą. Patogeneza tej choroby nie jest znana, lecz uważa się, że u części IMT występuje zmieniona ekspresja kinazy anaplastycznego chłoniaka (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK) w wyniku rearanżacji genu ALK i jego fuzji z innymi genami, takimi jak: tropomiozyna 3TPM3-ALK, tropomiozyna 4 TPM4-ALKi klarytyna CLTC-ALK. Guz nie szerzy się drogą naczyni krwionośnych.

W Polsce mięsaki tkanek miękkich stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (4–5 zachorowania na 100 000; około 1000 przypadków rocznie). Większość MTM ma charakter nowotworów sporadycznych. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe tkanek miękkich wynosiła w 2010 roku 921, z czego 457 u mężczyzn i 464 u kobiet.

IMT zwykle występuje u dzieci i młodych dorosłych, rozpoznawany średnio w okolicach 10. roku życia. Jednakże guz może wystąpić w każdym wieku, od noworodków po wiek powyżej 70 lat. Występowanie u dzieci jest znaczące, IMT stanowi 20% wszystkich pierwotnych guzów płuc u dzieci. W badaniach wykazano brak różnic w częstości występowania IMT ze względu na płeć, niemniej jednak inne źródła podają, iż stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 3:4. IMT występuje niezwykle rzadko, u mniej niż jednego na milion osób. Szacuje się, że rocznie w USA diagnozuje się 150-200 osób. Rearanżację ALK wykrywa się w około 40–50% przypadków IMT, częściej w młodszej populacji.

Zapalne guzy miofibroblastyczne mają łagodny przebieg z pomyślnym wynikiem po ich chirurgicznym usunięciu. W niektórych przypadkach mogą być inwazyjne, nawracać miejscowo lub rozprzestrzeniać się. Przerzutowy IMT ma gorsze rokowanie i może doprowadzić do śmierci. IMT może mieć również powolny przebieg, z przedłużonym przeżyciem pomimo wielu nawrotów.

Rearanżacja materiału genetycznego z udziałem genu ALK jest obecna w guzie u niektórych osób dotkniętych chorobą (znane jako ALK+). Obecność ALK+ może wiązać się z korzystniejszym rokowaniem. Jednakże powiązania między rokowaniem, a stanem ALK wymagają potwierdzenia w dodatkowych, większych badaniach.

### **Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek**

Dr n. med. Beata Jagielska, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej, opiniująca raport Agencji dotyczący zbliżonego wskazania (RDTL Alecensa, OT.422.16.2020, mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8))<sup>1</sup>, wskazała, że skutkiem następstw choroby nowotworowej oraz jej progresji może być przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba.

### **Efektywność kliniczna i praktyczna**

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono wielośrodkowe badanie prospektywne, jednoramienne, II fazy: Schöffski 2018, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu, inhibitora kinazy tyrozynowej, zastosowanego u pacjentów z zaawansowanym zapalnym guzem miofibroblastycznym zarówno ze zmianami w genie ALK, jak i bez. W związku z podanym w zleceniu wskazaniem, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki tylko dla subpopulacji ALK+.

Pacjenci otrzymywali doustnie kryzotynib w dawce 250 mg dwa razy na dobę w ciągłym codziennym schemacie dawkowania (czas trwania każdego cyklu leczenia wynosił 21 dni) do czasu udokumentowania progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub odmowy przez pacjenta. Mediana czasu obserwacji wyniosła 863 dni (IQR 358–1304). Do badania włączono 20 pacjentów. Subpopulacja ALK+ liczyła 12 osób.

#### Analiza skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź (tj. całkowitą lub częściową odpowiedź) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, z potwierdzeniem odpowiedzi ocenionym przez lekarza. Badacze założyli, że jeśli co najmniej sześciu pacjentów ALK-dodatnich (n=12) uzyska potwierdzoną odpowiedź na leczenie, badanie zostanie uznane za udane.

Sześciu z 12 pacjentów ALK+ (50%, 95%CI: 21,1–78,9) uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie. Poza tym w grupie ALK+ jedna osoba (8%) uzyskała niepotwierdzoną częściową odpowiedź, z kolei pięciu pacjentów (42%) uzyskało stabilną chorobę jako najlepszą odpowiedź na leczenie.

Jednoroczne przeżycie całkowite (OS) uzyskało 81,8% (95%CI: 44,7-95,1) pacjentów ALK+. Dwuletni OS uzyskała taka sama liczba pacjentów – 81,8% (95%CI: 44,7-95,1).

Roczny PFS (przeżycie wolne od progresji choroby) wśród pacjentów ALK+ wyniósł 73,3% (95%CI: 37,9-90,6), z kolei dwuletni 48,9% (95%CI: 8,8-81,0).

#### Analiza bezpieczeństwa

W populacji ogólnej badania (N=20) zaraportowano występowanie działań niepożądanych związanych typowo z zastosowaniem inhibitorów ALK. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u 20 uczestników badania były: nudności (n=11 [55%]), zmęczenie (n=9 [45%]), niewyraźne widzenie (n=9 [45%]), wymioty (n=7 [35%]), i biegunka (n=7 [35%]). Osiem poważnych zdarzeń niepożądanych wystąpiło u pięciu pacjentów, były to: zapalenie płuc, gorączka o nieznanym przyczynie, zawał serca ze zwiększonym stężeniem kreatyniny i możliwą posocznicą, ropień brzucha z ostrą niewydolnością nerek oraz wydłużenie odstępu QT.

<sup>1</sup> Raport Agencji nr: OT.422.16.2020, Alecensa (alektynib) we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6598-39-2020-zlc> (nr w BIP: 39/2020)

## Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Xalkori. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

## Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego we wskazaniu zgodnym ze Zleceniem MZ (PTOK 2019, ESMO-EURACAN 2018). Poza tym dodatkowo odnaleziono zalecenia postępowania w rzadko występujących podtypach mięsaków w bazie UpToDate (<https://www.uptodate.com/>), które także odnoszą się do wskazania zgodnego ze Zleceniem MZ.

Kryzotynib jest wskazywany, we wszystkich odnalezionych wytycznych (PTOK 2019, UpToDate 2020, ESMO-EURACAN 2018) jako lek stosowany w leczeniu zapalnych guzów miofibroblastycznych ALK+ (inflammatory myofibroblastic tumours, IMF) z obecnością rearanżacji genu ALK.

Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu Schöffski 2018, na które powołano się w rekomendacji UpToDate 2020, odpowiedź na leczenie kryzotynibem w populacji ALK+ wystąpiła u 50% pacjentów, natomiast w populacji ALK- ujemnej u 14% osób.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, można stwierdzić, iż w analizowanym przypadku nie ma innej aktywnej opcji terapeutycznej, w związku z czym odpowiednim komparatorem dla kryzotynibu będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

## Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN (brutto). Ten sam koszt oszacowany na podstawie cen z obwieszczenia MZ wynosi 73 187,22 PLN (brutto).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

## Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W oparciu o oszacowania Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Beaty Jagielskiej, przedstawione w raporcie RDTL Alecensa<sup>2</sup> z 2020 roku, dotyczącym zbliżonego wskazania – mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8), można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie 3-5 chorych rocznie. Na potrzeby obliczeń założono, iż liczba pacjentów będzie stanowiła 4.

Założono również, że leczenie kryzotynibem rozpoczną i zakończą wszyscy pacjenci w danym roku, otrzymując 3 pełne cykle leczenia (3 opakowania leku), co odpowiada wnioskowanemu okresowi terapii.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej (Xalkori) w ramach RDTL u 4 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ PLN brutto. ██████████ ██████████ ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ i wyniesie 292 748,88 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

<sup>2</sup> Raport Agencji nr: OT.422.16.2020, Alecensa (alektynib) we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6598-39-2020-zlc> (nr w BIP: 39/2020)



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 17.12.2020 r., znak PLD.4530.3934.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.12.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde 250 mg, we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD10: C49.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „Chory lat 50, ECOG 1,
- Przedmiotowo: stan ogólny chorego jest dość dobry, jest wydolny krążeniowo i oddechowo, guz tarczycy wielkości 12 cm, wdrożono leczenie p-zakrzepowe – zakrzepica żył związana z miejscowym zaawansowaniem choroby.
- Choroby współistniejące: NT, hipercholesterolemia.
- Leki: Lipanthyl Supra, Concoram, Milurit, Zahron, Polsart.
- (...) Chory na uogólniony do płuc z zaawansowaniem miejscowym w okolicach szyi miofibroblastyczny guz zapalny (malignant inflammatory myofibroblastic tumor) z rearanżacją genu ALK1.
- Pacjent nie był wcześniej leczony systemowo.
- Pacjent jest poza możliwościami radykalnego leczenia chirurgicznego ze względu na miejscowe zaawansowanie i uogólnienie choroby.
- Dane kliniczne:
  - Stan po laparotomii – resekcja guza jelita czczego (...)
  - Stwierdzona w guzie jelita cienkiego rearanżacja genu ALK1 jest jednak nietypowa dla tłuszczakomięsa. Choć jej poziom jest relatywnie niski (tzn. poniżej 30%), nie można do końca wykluczyć złośliwej postaci miofibroblastycznego guza zapalnego (...)
  - Obecnie nawrót mięsa uogólnienie choroby – zaawansowanie miejscowe z naciekiem okolicznych struktur, przerzuty do płuc, przerzut do tkanek miękkich okolicy szyi – badanie histopatologiczne po biopsji z guza szyi (...)
  - Wynik badania FISH ALK1: stwierdzono rearanżacja genu ALK1 (LD,F20/823),
  - Całość obrazu przemawia za guzem typu „inflammatory myofibroblastic tumor/IMT with ALK1 rearrangement,
  - Ze względu na atypię cytologiczną do średniego stopnia, drobne pola martwicy w guzie oraz podwyższony indeks proliferacyjny MIB1, jest to prawdopodobnie złośliwa postać guza (malignant IMT),
  - Istnieją podstawy molekularne do celowanego leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. (...)”

Jako uzasadnienie wniosku wskazano:

- „Nie ma standardowego podejścia do leczenia chorych na zaawansowanego/nieoperacyjnego lub z przerzutami miofibroblastycznego guza zapalnego (IMT), ponieważ guzy te są odporne na standardowe leki chemioterapeutyczne.
- Pacjent spełnia kryteria zastosowania leczenia spersonalizowanego, celowanego w molekularne zmiany w rozpoznanym u chorego nowotworze.
- Leczenie inhibitorem ALK (kryzotynibem) miofibroblastycznego guza zapalnego (IMT) z rearanżacją genu ALK prowadzone będzie zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, daje możliwość zastosowania ukierunkowanego leczenia tych rzadkich guzów.”

Wraz z wnioskiem dołączonym do zlecenia MZ przekazano także opinię Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Beaty Jagielskiej, która opiniuje przedmiotowy wniosek jako zasadny, uzasadniając, iż „ze względu na stan kliniczny Pacjenta, przebyte dotychczas diagnostykę i leczenie,

zastosowanie terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Crizotunibum wydaje się być najbardziej optymalne.”

W związku z powyższym można stwierdzić, że produkt leczniczy Xalkori będzie stosowany u pacjenta w ramach I linii leczenia systemowego.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 22.12.2020 r., produkt leczniczy Xalkori (kryzotynib) jest obecnie finansowany ze środków publicznych ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Produkt leczniczy Xalkori (kryzotynib) dotychczas był czterokrotnie przedmiotem oceny Agencji :

- w ramach programu lekowego:
  - w 2013 r. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca alk-dodatniego (ICD-10 C34)” [AOTMiT BIP 151/2013<sup>3</sup>]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 180/2013 oraz 181/2013, RPA 114/2013];
  - w 2017 r. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)*” [AOTMiT BIP 063/2017<sup>4</sup>]. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori [SRP 73/2017 oraz 74/2017], z kolei Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją w.w. produktu leczniczego [RPA 45/2017].
  - w 2017 r. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” [AOTMiT BIP 150/2017<sup>5</sup>]. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori [SRP 11/2018], z kolei Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją w.w. produktu leczniczego [RPA 10/2018].
- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:
  - w 2018 r. we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-dodatni (ICD-10: C84) [AOTMiT BIP 10/2018<sup>6</sup>]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 25/2018, RPA 4/2018].

Wszystkie dotychczasowe oceny Agencji dla preparatu Xalkori (kryzotynib) dotyczyły odmiennej populacji w stosunku do ocenianej w niniejszym opracowaniu.

## 2.1. Problem zdrowotny

### **ICD10: C49.9 – nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka, umiejscowienie nieokreślone)**

#### **Definicja**

Miofibroblastyczny guz zapalny (ang. inflammatory myofibroblastic tumor, IMT), składający się z komórek wrzecionowatych, miofibroblastów i komórek zapalnych, jest bardzo rzadką zmianą o nieznannej etiologii, klasyfikowaną przez część badaczy jako odmiana mięsaka tkanek miękkich (MTM).

Według danych zawartych w opracowaniu PTOK 2019 mięsaki tkanek miękkich dzieli się według specyficznych typów histologicznych:

- naczyńniakomięsak (ang. angiosarcoma);
- mięśniakomięsak gładkokomórkowy (ang. leiomyosarcoma);
- tłuszczakomięsak (ang. liposarcoma);
  - tłuszczakomięsak śluzowaty (ang. myxoid liposarcoma);
- mięsak maziówkowy (ang. synovial sarcoma);
- włókniakomięsak guzowaty skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans);

<sup>3</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-151-2013/151-2013-zlc>

<sup>4</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4987-063-2017-zlc>

<sup>5</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5185-150-2017-zlc>

<sup>6</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5362-10-2018-zlc>

- mięsak pęcherzykowy (ang. alveolar soft part sarcoma);
- naczyniakowatość limfatyczna (ang. lymphangioleiomyomatosis) (nowotwory z rodziny PEComa);
- **miofibroblastyczny guz zapalny** (ang. inflammatory myofibroblastic tumor) z obecnością rearanżacji genu ALK.

IMT należy do rzadko spotykanych zmian o płucnym i poza-płucnym umiejscowieniu, cechujących się nieprzewidywalnym przebiegiem klinicznym, obserwowanymi nawrotami i rzadko występującą transformacją nowotworową złośliwą. Patogeneza tej choroby nie jest znana, lecz uważa się, że u części IMT występuje zmieniona ekspresja kinazy anaplastycznego chłoniaka (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK) w wyniku rearanżacji genu ALK i jego fuzji z innymi genami, takimi jak: tropomiozyna 3TPM3-ALK, tropomiozyna 4 TPM4-ALK i klarytyna CLTC-ALK. Guz nie szerzy się drogą naczyń krwionośnych.

IMT wykazują wiele objawów klinicznych w zależności od umiejscowienia. W przypadku guza o umiejscowieniu płucnym istnieje tendencja do zajmowania prawego płuca. IMT wywodzące się z jamy brzusznej jest wyczuwalne w badaniu fizykalnym jako guz i może powodować objawy wywołane jego uciskiem, takie jak: ból, wymioty. Reakcja zapalna jest przyczyną gorączki, a także utraty masy ciała. Rzadko dochodzi do niedrożności przewodu pokarmowego z powodu guza.

Źródło: PTOK 2019, Pomorska 2006

### Epidemiologia

W Polsce MTM<sup>7</sup> stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (4–5 zachorowania na 100 000; około 1000 przypadków rocznie). Większość MTM ma charakter nowotworów sporadycznych. Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe tkanek miękkich wynosiła w 2010 roku 921, z czego 457 u mężczyzn i 464 u kobiet.

Źródło: PTOK 2019, KRN 2010 (<http://onkologia.org.pl/nowotwory-kanek-miekkich-c48-c49/>, data dostępu: 12.01.2021 r.)

IMT zwykle występuje u dzieci i młodych dorosłych, rozpoznawany średnio w okolicach 10. roku życia. Jednakże guz może wystąpić w każdym wieku, od noworodków po wiek powyżej 70 lat. Występowanie u dzieci jest znaczące, IMT stanowi 20% wszystkich pierwotnych guzów płuc u dzieci. W badaniach wykazano brak różnic w częstości występowania IMT ze względu na płeć, niemniej jednak inne źródła podają, iż stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 3:4.

Źródło: UpToDate, Uncommon sarcoma subtypes 2020

IMT występuje niezwykle rzadko, u mniej niż jednego na milion osób. Szacuje się, że rocznie w USA diagnozuje się 150-200 osób.

Źródło: <https://www.cancer.gov/pediatric-adult-rare-tumor/rare-tumors/rare-soft-tissue-tumors/inflammatory-myofibroblastic-tumor> (data dostępu: 07.01.2021 r.)

Rearanżację ALK wykrywa się w około 40–50% przypadków IMT, częściej w młodszej populacji.

Źródło: Pomorska 2006

**Komentarz Analityka Agencji:** nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dostępnych dla populacji, będącej przedmiotem oceny w niniejszym raporcie.

### Rokowanie

Zapalne guzy miofibroblastyczne mają łagodny przebieg z pomyślnym wynikiem po ich chirurgicznym usunięciu. W niektórych przypadkach mogą być inwazyjne, nawracać miejscowo lub rozprzestrzeniać się. Przerzutowy IMT ma gorsze rokowanie i może doprowadzić do śmierci. IMT może mieć również powolny przebieg, z przedłużonym przeżyciem pomimo wielu nawrotów.

Rearanżacja materiału genetycznego z udziałem genu ALK jest obecna w guzie u niektórych osób dotkniętych chorobą (znane jako ALK+). Obecność ALK+ może wiązać się z korzystniejszym rokowaniem. Jednakże powiązania między rokowaniem, a stanem ALK wymagają potwierdzenia w dodatkowych, większych badaniach.

Źródło: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7146/inflammatory-myofibroblastic-tumor> (data dostępu: 05.01.2021 r.)

<sup>7</sup> **Komentarz Analityka Agencji:** wskazanie szersze od rozpatrywanego w niniejszym raporcie

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W ramach pracy nad raportem RDTL Alecensa<sup>8</sup>, OT.422.16.2020 (w którym oceniano skuteczność alektynibu we zbliżonym wskazaniu: mięsak nereselekcyjny), wystąpiono o opinię do ekspertów klinicznych. Otrzymano pozytywną odpowiedź od dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej. Przedstawiona we wspomnianym raporcie opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wskazane przez dr n. med. Beatę Jagielską skutki następstw analizowanej choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1 Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego**

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr n. med. Beata Jagielska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Uzasadnienie	Wskazane powyżej skutki związane są z zastosowaniem choroby nowotworowej i jej progresją.

## 2.3. Oceniana technologia

**Tabela 2 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Xalkori]**

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Xalkori (kryzotynib), kapsułki twarde 250 mg <sup>9</sup> , 60 kapsułek w opakowaniu
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD10: C49.9)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,</li> <li>leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,</li> <li>leczenie dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</li> </ul>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	1 kapsułka (250 mg) 2 razy na dobę
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

Rozpatrywane wskazanie jest wskazaniem pozarejestrycyjnym (off-label).

Kryzotynib jest doustnym, selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (gen kinazy chłoniaka anaplastycznego, ang. anaplastic lymphoma kinase) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK).

<sup>8</sup> Raport Agencji nr: OT.422.16.2020, Alecensa (alektynib) we wskazaniu: mięsak nereselekcyjny (ICD-10: C49.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6598-39-2020-zlc> (nr w BIP: 39/2020)

<sup>9</sup> Produkt leczniczy Xalkori występuje także w postaci kapsułek o zawartości 200 mg kryzotynibu.

ALK należy do rodziny białek zwanych receptorowymi kinazami tyrozynowymi, które przyczyniają się do wzrostu komórek, a także do rozwoju nowych naczyń krwionośnych dostarczających nowotworom substancji odżywczych. U pacjentów ALK-dodatnich wytwarzana jest nieprawidłowa forma białka ALK, która stymuluje komórki nowotworowe do dzielenia się i niekontrolowanego wzrostu.

Substancja czynna preparatu Xalkori, kryzotynib, jest inhibitorem ALK. Działa głównie poprzez blokowanie aktywności ALK, w tym, gdy występuje zmiana genetyczna, zmniejszając w ten sposób wzrost i rozprzestrzenianie się ALK-dodatniego zaawansowanego i przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (wskazanie zarejestrowane).

Rearanżacje genu ALK stwierdzono także w miofibroblastycznych guzach zapalnych. Mechanizm działania cząsteczki w przedmiotowej populacji może być oparty o działanie inhibicyjne cząsteczki poprzez blokowanie aktywności białka ALK, zmniejszając tym samym wzrost i rozprzestrzenianie się guza<sup>10</sup>.

---

<sup>10</sup> Źródło: Czyżykowski, 2012, Khatri 2018 oraz ChPL Xalkori

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania kryzotynibu u pacjentów z miofibroblastycznym guzem zapalnym ALK+ z rearanżacją genu ALK wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.01.2021 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3 Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z miofibroblastycznym guzem zapalnym ALK+ z rearanżacją genu ALK (ang. inflammatory myofibroblastic tumor/IMT with ALK1 rearrangement)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	Kryzotynib	
Komparator (C)	Dowolny	
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne,</li> <li>• badania retrospektywne,</li> <li>• serie i opisy przypadków.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prace pogładowe,</li> <li>• przeglądy niesystematyczne.</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w pełnym tekście,</li> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych,</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania),</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.</li> </ul>

Selekcję badań wykonywało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono prospektywne, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy: Schöffski 2018, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu, inhibitora kinazy tyrozynowej, zastosowanego u pacjentów z zaawansowanym zapalnym guzem miofibroblastycznym zarówno ze zmianami w genie ALK, jak i bez. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki dla subpopulacji odpowiadającej przedmiotowemu wskazaniu (ALK+).

**Tabela 4 Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej – wybrane informacje**

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Schöffski 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer,</li> <li>Pfizer.</li> </ul>	<p><b>Wieloośrodkowe (w tym jeden ośrodek z Polski), prospektywne, nierandomizowane, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne II fazy zaprojektowane w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa kryzotynibu u pacjentów z zaawansowanym zapalnym guzem miofibroblastycznym zarówno z zmianami w genie ALK<sup>11</sup>, jak i bez.</b></p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana czasu obserwacji: 863 dni (IQR 358-1304)</p> <p><u>Interwencja:</u> Kryzotynib w dawce 250 mg podawany 2 razy dziennie.</p> <p>Czas trwania każdego cyklu leczenia wynosił 21 dni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku <math>\geq 15</math> r.ż. z rozpoznaniem zaawansowanym lub przerzutowym guzem miofibroblastycznym uznanym za nieuleczalny w wyniku operacji, radioterapii lub terapii systemowej;</li> <li>histologicznie potwierdzony IMT;</li> <li>wynik w skali sprawności ECOG: 0-2 ;</li> <li>właściwa czynność hematologiczna, nerek i wątroby;</li> <li>mierzalna choroba zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi RECIST, wersja 1.1.</li> </ul> <p>Nie stosowano ograniczeń w zakresie wcześniejszego ogólnoustrojowego lub miejscowego leczenia IMT.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza ekspozycja na kryzotyn b lub inne specyficzne leki hamujące ALK;</li> <li>ostre lub przewlekłe ciężkie stany żołądkowo-jelitowe, lub obecna zastoinowa niewydolność serca, lub zaburzenia rytmu serca stopnia 2 lub wyższego według National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, w tym niekontrolowane migotanie przedsionków.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=20</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa ALK-dodatnich pacjentów: n=12;</li> <li>Grupa ALK-ujemnych pacjentów: n=8.</li> </ul>

**ALK** – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase); **IMT** – miofibroblastyczny guz zapalny (ang. inflammatory myofibroblastic tumor), **ECOG** – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, **RECIST** – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. response evaluation criteria in solid tumors)

#### **Ograniczenia badań i analizy:**

- ze względu na ultrazadki charakter choroby brak jest dla analizowanego wskazania wysokiej jakości dowodów naukowych;
- brak badań porównawczych kryzotynibu względem innych aktywnych sposobów leczenia choroby;
- odnaleziona publikacja zawiera opis badania jednoramiennego z niewielką liczbą pacjentów. Niemniej jednak z uwagi na fakt, iż IMF należy do chorób rzadkich, wg autorów badania, nie jest możliwe przeprowadzenie dużych, randomizowanych badań, jak w przypadku bardziej rozpowszechnionych typów nowotworów;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kryzotynibu w populacji docelowej.
- w badaniu Schöffski 2018 nie oceniano jakości życia pacjentów;
- w badaniu Schöffski 2018 wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowaniu kryzotynibu przedstawiono dla populacji ogólnej badania (niezależnie od obecności mutacji ALK);

<sup>11</sup> **Komentarz Analityka Agencji:** ALK-dodatni – rearanżacja genu ALK związana z tworzeniem się onkogenów fuzyjnych (autorzy badania przyjęli, iż najmniej 15% komórek nowotworowych musi cechować się rearanżacją genów). Wynik dodatni (ALK+) wiąże się z odpowiedzią na inhibitory kinazy ALK. Badanie rearanżacji w locus genu ALK przeprowadza się metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in-situ hybridisation, FISH).

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Analiza skuteczności

W dniu zaprzestania zbierania danych 9 listopada 2017 r., przy medianie obserwacji wynoszącej 863 dni (IQR 358–1304) wśród ogółu leczonych pacjentów, siedmiu (35%) z 20 (zarówno ALK+ oraz ALK-ujemnych) nadal otrzymywało aktywne leczenie, a 13 pacjentów przerwało leczenie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź (ang. objective response rate, ORR) w dowolnym momencie leczenia (tj. odpowiedź całkowitą – (ang. complete response, CR) lub częściową (ang. partial response, PR)) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 z potwierdzeniem odpowiedzi, ocenionym przez badacza lub radiologa. Drugorzędownymi punktami końcowymi był czas trwania odpowiedzi; odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby (definiowanych jako pacjenci osiągający pełną odpowiedź, częściową odpowiedź lub stabilną chorobę (ang. stable disease, SD)), przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS); przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS); a także bezpieczeństwo.

Sześciu z 12 pacjentów ALK-dodatnich (50%, 95%CI: 21,1–78,9) uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9,0 miesięcy u pacjentów ALK+ (zakres 1,4–41,6; IQR 4,4–37,3). Jednoroczne przeżycie całkowite (OS) uzyskało 81,8% (95%CI: 44,7-95,1). Dwuletni OS uzyskało również 81,8% (95%CI: 44,7-95,1) pacjentów ALK+. Jednoroczny PFS wyniósł 73,3% (95%CI: 37,9-90,6), z kolei dwuletni PFS wyniósł 48,9% (95%CI: 8,8-81,0).

Pozostałe punkty końcowe zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Wyniki odpowiedzi na leczenie wg RECIST v1.1 – Schöffski 2018**

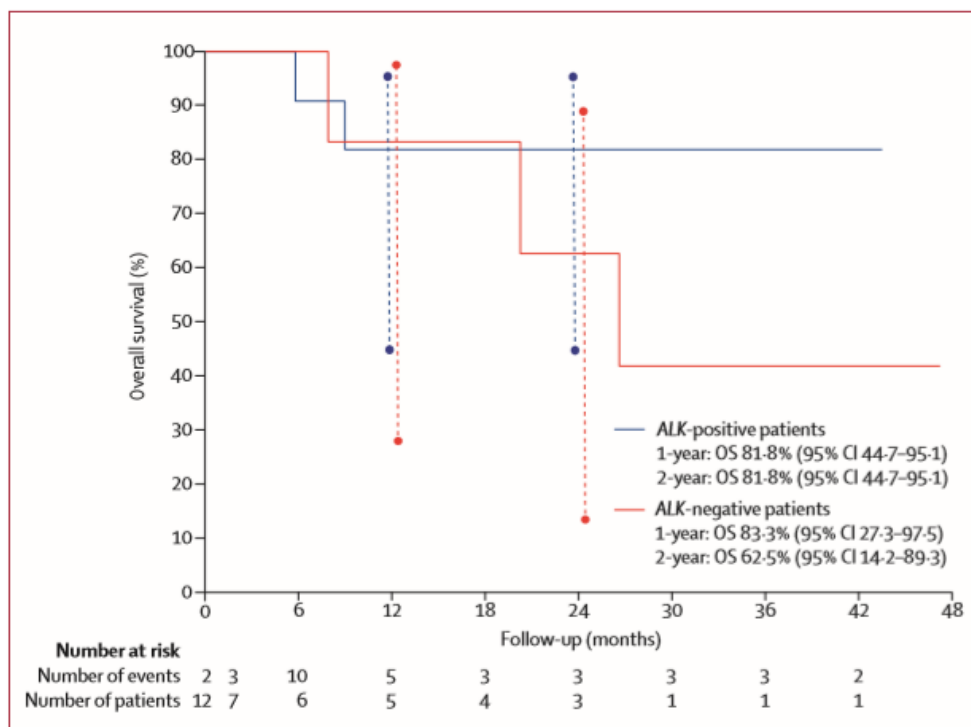
Punkt końcowy	Pacjenci ALK-dodatni (n=12)
CR – całkowita odpowiedź,	2 (17%)
PR – częściowa odpowiedź	4 (33%)
Niepotwierdzona PR	1 (8%)
SD – stabilizacja choroby	5 (42%)
PD – progresja choroby <sup>12</sup>	0
DCR – wskaźnik kontroli choroby <sup>13</sup>	12 (100%, 73,5-100)

Przeżycie całkowite (OS) oraz wolne od progresji choroby (PFS) zostały także graficznie przedstawione na rysunkach poniżej (zarówno dla subpopulacji ALK+, jak i ALK-ujemnej).

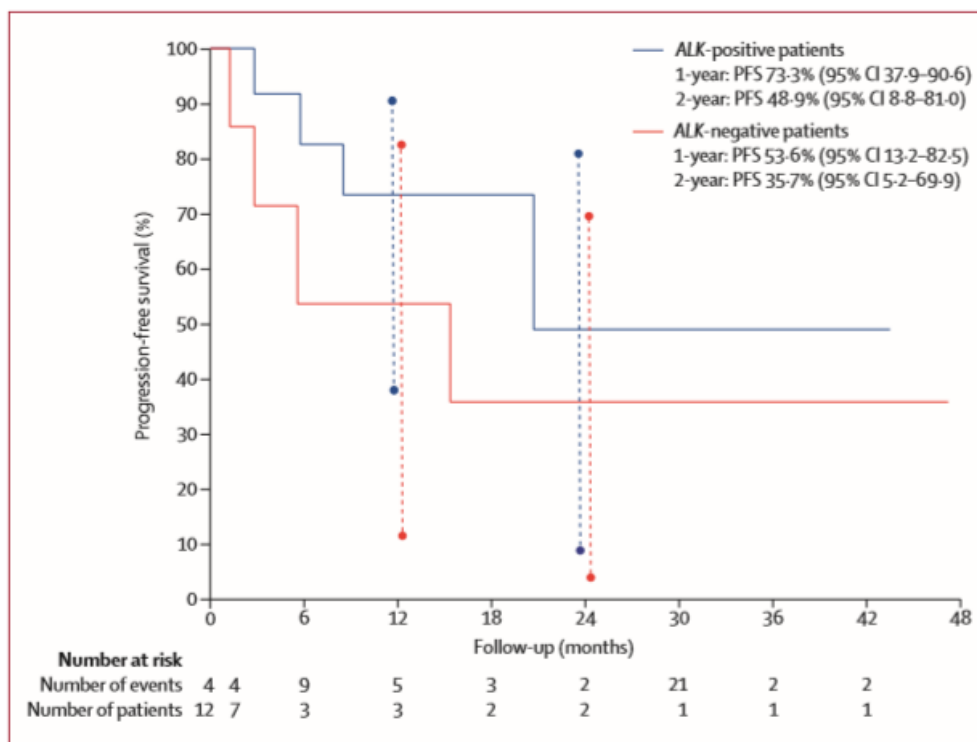
<sup>12</sup> PD – ang. progressive disease

<sup>13</sup> DCR – ang. disease control rate





Rysunek 1 Odsetek pacjentów z OS – Schöffski 2018



Rysunek 2 Odsetek pacjentów z rocznym i 2-letnim PFS – Schöffski 2018

### Analiza bezpieczeństwa

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem dla populacji ogólnej badania, występującymi u co najmniej 10% pacjentów, były nudności (11 na 20 osób [55%]), zmęczenie (9 na 20 osób [45%]), niewyraźne widzenie (9 na 20 osób [45%]), wymioty (7 na 20 osób [35%]) i biegunka (7 na 20 osób [35%]). Podwyższona aktywność aminotransferazy glutaminopirogronowej w surowicy i hipokalcemia były najczęściej występującymi biochemicznymi zdarzeniami niepożądanymi. Nie stwierdzono żadnych nowych ani nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z IMT.

U pięciu pacjentów wystąpiło osiem poważnych zdarzeń niepożądanych. Były to pojedyncze przypadki zapalenia płuc, gorączki o nieznanym przyczynie, zawału serca ze wzrostem kreatyniny i możliwej posocznicy, ropnia brzucha z ostrą niewydolnością nerek oraz jednego przypadku wydłużenia odstępu QT.

Podczas leczenia oraz w ciągu 4 tygodni od zakończenia leczenia nie było przypadku zgonu pacjenta.

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL Xalkori

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) u 1 722 pacjentów z ALK-dodatnim lub ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca<sup>14</sup>, którzy otrzymywali kryzotynib w dwóch randomizowanych badaniach fazy III (1007 i 1014) oraz dwóch jednoramiennych badaniach klinicznych (1001 i 1005).

**Tabela 6 Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem kryzotynibu (N=1 722)**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia (22%), niedokrwistość (15%), leukopenia (15%),
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu (30%)
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia (25%), zaburzenia smaku (21%)
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (63%)
Zaburzenia serca	Zawroty głowy (26%), bradykardia (13%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty (51%), biegunka (54%), nudności (57%), zaparcie (43%), ból brzucha (21%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz (32%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (13%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk (47%), zmęczenie (30%)

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%).

<sup>14</sup> **Komentarz Analityka Agencji:** wskazanie zarejestrowane produktu leczniczego Xalkori

## **4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Xalkori. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

07.01.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
  - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<https://www.eortc.org/>);
- Trip Medical Database: (<https://www.tripdatabase.com/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania terapeutycznego we wskazaniu zgodnym ze Zleceniem MZ (PTOK 2019, ESMO-EURACAN 2018). Poza tym dodatkowo odnaleziono zalecenia postępowania w rzadko występujących podtypach mięsaków w bazie UpToDate (<https://www.uptodate.com/>), które także odnoszą się do wskazania zgodnego ze Zleceniem MZ.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2019</b> Aktualizacja na dzień 14.02.2019 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego mięsaków tkanek miękkich u dorosłych<sup>15</sup>.</b></p> <p><b>Ograniczono się do opisanego zaleceń dotyczących leczenia mięsaków tkanek miękkich ogółem (bez opisu leków zalecanych w innych podtypach mięsaków) Ponadto ograniczono się do opisanego postępowania w przypadku leczenia chorych w stadium uogólnienia.</b></p> <p>Mięsaki tkanek miękkich (MTM) – leczenie w stadium uogólnienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku rozsiewu choroby można wyodrębnić chorych z:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pierwotnie operacyjnymi przerzutami ograniczonymi do jednego narządu (głównie płuc), u których należy rozważyć wstępną CTH, chirurgiczne wycięcie przerzutów i następową CTH;</li> <li>○ bardziej zaawansowanymi i nieresekcyjnymi przerzutami, w przypadku których postępowanie powinno być indywidualizowane (CTH, RTH, leczenie objawowe).</li> </ul> </li> <li>• Podstawą standardowej CTH pierwszej linii są antracykliny (doksorubicyna i epirubicyna) [I, A] ± olaratumab (przeciwciało anty-PDGFR-alfa) [I, B].</li> <li>• Aktywność wykazują również ifosfamid, dakarbazyna, gemcytabina, docetaksel, trabectedyna, erybulina oraz pazopan b w ramach drugiej linii leczenia.</li> <li>• Wyniki klinicznych badań nie wykazały istotnej przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią i podanie schematów wielolekowych (np. doksorubicyna i dakarbazyna) można rozważyć w wybranych typach histologicznych o dużej chemiowrażliwości oraz w przypadkach, w których od odpowiedzi na leczenie zależy możliwość leczenia operacyjnego przerzutów.</li> <li>• Niektóre leki mogą być stosowane w specyficznych typach histologicznych MTM [II, B]:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ taksoidy - angiosarcoma;</li> <li>○ gemcytabina ± docetaksel - leiomyosarcoma;</li> <li>○ trabectedyna - liposarcoma, zwłaszcza myxoid liposarcoma lub leiomyosarcoma [I, A];</li> <li>○ ifosfamid - synovial sarcoma;</li> <li>○ imatynib - dermatof brosarcoma protuberans;</li> <li>○ sunityn b — alveolar soft part sarcoma;</li> <li>○ inhibitory mTOR – PEC-oma/lymphangioliomyomatosis;</li> <li>○ kryzotynib — <b>inflammatory myofibroblastic tumor z obecnością rearanżacji genu ALK.</b></li> </ul> </li> </ul>

<sup>15</sup> **Komentarz Analityka Agencji:** wskazanie szersze od rozpatrywanego w niniejszym raporcie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Postęp w leczeniu systemowym MTM wiąże się z wykorzystaniem leków ukierunkowanych molekularnie, których celem są specyficzne zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków przemian o podstawowym znaczeniu w etiopatogenezie i progresji nowotworu.</p> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów:</i></p> <p><i>Poziom dowodów: I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><i>Siła zaleceń: A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<p><b>ESMO-EURACAN 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznych źródeł finansowania Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą diagnozy, leczenia i obserwacji mięsaków tkanek miękkich i trzewnych<sup>16</sup>.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Standardowa chemioterapia w I linii leczenia oparta jest na antracyklinach [I, A]. Wie koskładnikowa chemioterapia z odpowiednimi dawkami antracyklin i ifosfamidem może być terapią z wyboru, szczególnie w podtypach wrażliwych na ifosfamid, gdy istnieje potencjalna korzyść z zastosowania terapii oraz w przypadku dobrego stanu pacjenta [I, B];</li> <li>Opcją leczenia jest również skojarzenie doksorubicyny z lekiem anti-PDGFR – olaratumabem [II, C; ESMO-MCBS v1.1 score: 4];</li> <li>Skojarzenie gamcytabina/docetaksel nie jest zalecane jako I linia leczenia u pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich [I,D];</li> <li>Trabektedyna jest opcją w II i kolejnych liniach leczenia [I,B] i jest zarejestrowana do terapii zaawansowanego uprzednio leczonego mięsaka z tkanek miękkich;</li> <li>Pazopanib jest opcją w nieadipogennych mięsakach tkanek miękkich [I,B];</li> <li>Skojarzeniem dakarbazyny i gemcytabiny lub gemcytabiny i docetakselu jest opcją leczenia u pacjentów leczonych wcześniej doksorubicyną [II,B];</li> <li>Regorafenib jest opcją leczenia u pacjentów z nieadipogennym, zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich wcześniej leczonych doksorubicyną [II,C];</li> <li>Istnieją anegdotyczne dowody na temat kilku terapii celowanych molekularnie:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitory mTOR w leczeniu złośliwych okołonaczyniowych guzów z komórek nabłonkowych (perivascular epithelioid cell tumour, PEComa) [IV, C];</li> <li>Kryzotynib w leczeniu <b>zapalnych guzów miofibroblastycznych (inflammatory myofibroblastic tumours, IMF) obecna rearanżacja w genie ALK</b> [IV, C];</li> <li>Sunitynib i cedyranib w leczeniu mięsaka pęcherzykowego, gdzie cel molekularny jest jeszcze niezdefiniowany [IV, C];</li> <li>Sunitynib w leczeniu samotnego guza włóknistego krezki poprzeczniczy (ang. solitary fibrous tumours) [IV, C]</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Siła zaleceń i poziom dowodów:</i></p> <p><i>Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Siła zaleceń: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane</i></p>
<p><b>UpToDate 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji Przedstawiono konflikty interesów autorów</p>	<p><b>Zalecenia dotyczą postępowania w rzadko występujących podtypach mięsaków.</b></p> <p><b>Leczenie zaawansowanej/przerzutowej postaci miofibroblastycznego guza zapalnego z mutacją w genie ALK.</b></p> <p>Nie ma standardowego podejścia do leczenia pacjentów z chorobą zaawansowaną, nieoperacyjną lub przerzutową, ponieważ guzy te są zazwyczaj odporne na standardowe środki chemioterapeutyczne. Pacjenci z IMT powinni zostać poddani diagnostyce molekularnej opartej na sekwencjonowaniu DNA celem wykrycia ewentualnych mutacji w genie ALK, by dobrać właściwy schemat leczenia.</p> <p>W przypadku pacjentów z guzami z rearanżacją genu ALK autorzy sugerują początkowe leczenie <b>kryzotynibem</b> [2C] poza jego wskazaniami rejestracyjnymi (off-label). W przypadku progresji choroby pomimo zastosowania kryzotynibu, powinno oferować się terapię certyn bem, również off-label. Istnieją ograniczone dowody dotyczące stosowania alektynibu lub lorlatynibu w niniejszym wskazaniu.</p>

<sup>16</sup> **Komentarz Analityka Agencji:** wskazanie szersze od rozpatrywanego w niniejszym raporcie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Skuteczność kryzotynibu oceniano w otwartym, jednoramiennym badaniu II fazy z udziałem 20 pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym IMT (Schöffski 2018). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej około 29 miesięcy, 6 z 12 pacjentów z guzami ALK-dodatnimi (50%) uzyskało obiektywną odpowiedź w porównaniu z jednym z 7 pacjentów z guzami ALK-ujemnymi (14%). Kryzotynib był dobrze tolerowany, a u pacjentów występowały działania niepożądane związane typowo z inhibitorami ALK.</p> <p>Na podstawie wyników badań obserwacyjnych sugeruje się zastosowanie certyn bu po rozwinięciu się oporności na kryzotyn b.</p> <p><u>Siła zaleceń i poziom dowodów:</u></p> <p><i>Siła zaleceń: 1. Mocne zalecenie: korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich, pacjentów. 2. Słabe zalecenie: korzyści i ryzyko są zrównoważone i / lub niepewne.</i></p> <p><i>Poziom dowodów: A. Dowody wysokiej jakości: spójne dowody z randomizowanych badań lub przytłaczające dowody innej formy, B. Dowody średniej jakości: dowody z randomizowanych badań z istotnymi ograniczeniami lub bardzo mocne dowody na inną formę, C. Dowody niskiej jakości: dowody z badań obserwacyjnych, niesystematycznych obserwacji klinicznych lub z randomizowanych badań z poważnymi wadami.</i></p>

\*Skala korzyści klinicznych wg ESMO, źródło: Cherny N. I. i wsp. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1. Ann Oncol 2017; 28: 2340–2366. **ALK** – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase); **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **EURACAN** – European Reference Network for rare adult solid cancers; **IMF** – zapalne guzy miofibroblastyczne (ang. inflammatory myofibroblastic tumours); **MTM** – mięsak tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma, **STS**); **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej;

Kryzotynib jest wskazywany, we wszystkich odnalezionych wytycznych (PTOK 2019, UpToDate 2021, ESMO-EURACAN 2018) jako lek stosowany w leczeniu zapalnych guzów miofibroblastycznych ALK+ (inflammatory myofibroblastic tumours, IMF) z obecnością rearanżacji genu ALK. IMF jest jedyną jednostką chorobową wskazaną w wytycznych dot. leczenia mięsaków tkanek miękkich, dla której poruszono kwestię rearanżacji w genie ALK.

Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu Schöffski 2018, na które powołano się w rekomendacji UpToDate 2020, odpowiedź na leczenie kryzotynibem w populacji ALK+ wystąpiła u 50% pacjentów, natomiast w populacji ALK-ujemnej u 14% osób.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, można stwierdzić, iż w analizowanym przypadku nie ma innej aktywnej opcji terapeutycznej, w związku z czym odpowiednim komparatorem dla kryzotynibu będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

## 6. Konkurencyjność cenowa

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Xalkori, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Przy szacowaniu kosztów wykorzystano następujące dane:

- sposób dawkowania: 250 mg (1 kapsułka) dwa razy na dobę (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ);
- planowany okres terapii: 3 miesiące (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ);
- zużycie: 180 kapsułek o mocy 250 mg, czyli łącznie 3 opakowania, każde po 60 kapsułek (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ);
- ceny jednostkowe (na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ oraz obwieszczenia MZ z dn. 22.12.2020 r.);<sup>17</sup>

**Tabela 8 Ceny i koszty produktu leczniczego Xalkori**

Źródła danych	Cena leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ (netto)	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) <sup>A *</sup>
obwieszczenie MZ z dn. 22.12.2020 r.	24 395,74 (brutto) <sup>B</sup>	73 187,22 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

\* we wniosku dołączony do zlecenia MZ zauważono drobny błąd: ██████████ PLN x 3 miesiące = ██████████ PLN netto (co daje ██████████ PLN brutto)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ PLN lub ██████████ PLN (brutto). Ten sam koszt oszacowany na podstawie cen z obwieszczenia MZ wynosi 73 187,22 PLN (brutto).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

<sup>17</sup> W obliczeniach uwzględniono prezentację leku Xalkori o mocy 250 mg. Nie przedstawiono kosztów dla prezentacji 200 mg, z uwagi na fakt, iż w niniejszym zleceniu wnioskuje się o lek w dawce 250 mg kryzotynibu.

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania

W oparciu o oszacowania Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Beaty Jagielskiej, przedstawione w raporcie RDTL Alecensa<sup>18</sup> z 2020 roku, dotyczącym zbliżonego wskazania – mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8), można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie 3-5 chorych rocznie. Na potrzeby obliczeń założono, iż liczba pacjentów będzie stanowiła 4.

Założono również, że leczenie kryzotynibem rozpoczną i zakończą wszyscy pacjenci w danym roku, otrzymując 3 pełne cykle leczenia (3 opakowania leku), co odpowiada wnioskowanemu okresowi terapii.

**Tabela 9 Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto terapii 3 miesięcy w populacji docelowej na 4 pacjentów [PLN]
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
według obwieszczenia MZ (z dnia 22.12.2020 r.)	<b>292 748,88</b>

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej (Xalkori) w ramach RDTL u 4 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ PLN brutto. ██████████ ██████████ ceny hurtowej brutto przedstawionej w Obwieszczeniu MZ i wyniesie 292 748,88 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

<sup>18</sup> Raport Agencji nr: OT.422.16.2020, Alecensa (alektynib) we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6598-39-2020-zlc> (nr w BIP: 39/2020)



## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Schöffski 2018** Schöffski P. i wsp. Crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumours with and without anaplastic lymphoma kinase gene alterations (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 90101 CREATE): a multicentre, single-drug, prospective, non-randomised phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2018; 6(6): 431–441.

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO-EURACAN 2018** Casali P. G. i wsp. ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv51-iv67.
- PTOK 2017** Rutkowski P. i wsp. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_11\\_Miesaki\\_tkanek\\_miekkich\\_2019\\_0214.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_11_Miesaki_tkanek_miekkich_2019_0214.pdf) [dostęp: 05.01.2021 r.]
- UpToDate 2020** Schuetze S. M. i wsp. Uncommon sarcoma subtypes. UpToDate, Inc. [https://www.uptodate.com/contents/uncommon-sarcoma-subtypes?search=Inflammatory%20myofibroblastic%20tumor&source=search\\_result&selectedTitle=1~15&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/uncommon-sarcoma-subtypes?search=Inflammatory%20myofibroblastic%20tumor&source=search_result&selectedTitle=1~15&usage_type=default&display_rank=1) [dostęp: 09.01.2021 r.]

### Pozostałe publikacje

- ChPL Xalkori** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 28.10.2020). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 09.01.2021 r.]
- Czyżykowski 2012** Czyżykowski R. i wsp. Kryzotynib — nowy lek ukierunkowany molekularnie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2012, tom 8, nr 5, 197–203. *Via Medica*, ISSN 1734–3542.
- Khatri 2018** Khatri A. i wsp. Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. *Advances in Respiratory Medicine*, 2018; 86: 27–35.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2021 r.
- ORP 25/2018** 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) (nr w BIP 10/2018)
- Pomorska 2006** Pomorska M i wsp. Inflammatory Myofibroblastic Tumor – Pathological and Clinical Aspects. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15, 6, 1113–1119.
- rarediseases.info.nih.gov** Rare Cancers. Inflammatory myofibroblastic tumor. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7146/inflammatory-myofibroblastic-tumor> [dostęp: 05.01.2021 r.]
- RDTL Alecensa OT.422.16.2020** Alecensa, alektynib, kapsułki twarde 150 mg we wskazaniu: mięsak nieresekcyjny (ICD-10: C49.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr w BIP 39/2020)
- RPA 10/2018** Rekomendacja nr 10/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. 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)” (nr w BIP 150/2017)
- RPA 114/2013** Rekomendacja nr 114/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsulek; Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsulek, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10: C34), w ramach programu lekowego (nr w BIP 151/2013)
- RPA 4/2018** 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 (nr w BIP 10/2018)

- RPA 45/2017** Rekomendacja nr 45/2017 z dnia 19 lipca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek twarde, Xalkori, Crizotinibum, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek twarde, we wskazaniu: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)" (nr w BIP 063/2017)
- SRP 11/2018** 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)” (nr w BIP 150/2017)
- SRP 180/2013 oraz 181/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 180/2013 oraz nr 181/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Xalkori (kryzotynib) kod EAN: 5909991004484 we wskazaniu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10: C 34)” (nr w BIP 151/2013)
- SRP 73/2017 oraz 74/2017** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Xalkori (crizotinibum) kod EAN: 5909991004484, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem kryzotynibu w pierwszej linii leczenia zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (nr w BIP 063/2017)
- www.cancer.gov** Pediatric Adult Rare Tumor, Rare Soft Tissue Tumors. Inflammatory Myofibroblastic Tumor (IMT). <https://www.cancer.gov/pediatric-adult-rare-tumor/rare-tumors/rare-soft-tissue-tumors/inflammatory-myofibroblastic-tumor> [dostęp: 07.01.2021 r.]

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 04.01.2021)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	Search: (((inflammator*[Title/Abstract]) AND (myofibroblasti*[Title/Abstract])) AND (tumor*[Title/Abstract]) OR ("Granuloma, Plasma Cell"[Mesh])) AND ((((((Crizotinib[Supplementary Concept]) OR (Crizotinib[Title/Abstract])) OR (Xalkori[Title/Abstract])) OR (PF-02341066[Title/Abstract])) OR (Crizonix[Title/Abstract])) OR (PF 02341066[Title/Abstract]))	76
#14	Search: ((inflammator*[Title/Abstract]) AND (myofibroblasti*[Title/Abstract])) AND (tumor*[Title/Abstract])	3,544
#13	Search: tumor*[Title/Abstract]	1,501,298
#12	Search: myofibroblasti*[Title/Abstract]	3,947
#11	Search: inflammator*[Title/Abstract]	712,951
#10	Search: ("Granuloma, Plasma Cell"[Mesh]) OR (inflammatory myofibroblastic tumor[Title/Abstract])	3,350
#9	Search: inflammatory myofibroblastic tumor[Title/Abstract] "inflammatory myofibroblastic tumor"[Title/Abstract]	1,277
#8	Search: "Granuloma, Plasma Cell"[Mesh] Sort by: Most Recent	2,427
#7	Search: ((((((Crizotinib[Supplementary Concept]) OR (Crizotinib[Title/Abstract])) OR (Xalkori[Title/Abstract])) OR (PF-02341066[Title/Abstract])) OR (Crizonix[Title/Abstract])) OR (PF 02341066[Title/Abstract]))	2,539
#6	Search: PF 02341066[Title/Abstract]	39
#5	Search: Crizonix[Title/Abstract]	0
#4	Search: PF-02341066[Title/Abstract]	39
#3	Search: Xalkori[Title/Abstract]	33
#2	Search: Crizotinib[Title/Abstract]	2,353
#1	Search: Crizotinib[Supplementary Concept]	1,285