



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 180/2013 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)”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34).

Uzasadnienie

Dotychczasowe dowody skuteczności leku Xalkori (kryzotynib) pochodzą z pojedynczego badania 3 fazy, w którym stwierdzono, w porównaniu z alternatywną (obecnie stosowaną) terapią, ponad dwukrotne wydłużenie czasu do progresji choroby (z 3 do 7,7 miesięcy) i subiektywne odczucie poprawy jakości życia, ale nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Lek Xalkori został przez Komisję Europejską dopuszczony do obrotu w październiku 2012r. zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego na okres 1 roku, a producent został zobowiązany do przedłożenia w pierwszym kwartale 2013 roku dalszych dowodów świadczących o korzyściach z jego stosowania. Jednak w dacie rozpatrywania niniejszego wniosku wnioskodawca oczekiwanych dalszych danych klinicznych nie przedłożył. Wniosek o finansowanie leku Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny. Lek jest także kosztowo nieefektywny.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie med. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004507 oraz Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004484 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą Programu Lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 200 mg, 60 kapsułek, kod EAN: 5909991004484.

Problem zdrowotny

Rak niedrobnokomórkowy płuca (ang. non-small lung cancer, NDRP) rozpoznawany jest w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc. Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma, ok. 40%)
- gruczolowy (ang. adenocarcinoma, ok. 30%)



- wielkokomórkowy (ang. large cell carcinoma, ok. 10%)

NDRP może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. W ostatnich latach zaczęto zwracać uwagę na występowanie u pacjentów z NDRP o histologii głównie gruczołowej rearanżacji genu ALK. Szacuje się, że rearanżacja ta występuje w przypadku do ok. 5% ww. raka.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR, ang. Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met). Kryzotynib wykazuje zależne od stężenia hamowanie aktywności kinazy ALK i c-Met w testach biochemicznych, oraz hamuje fosforylację i modulowane, zależne od kinazy, fenotypy w testach komórkowych. Kryzotynib wykazywał silną i selektywną aktywność hamującą wzrost oraz indukował apoptozę w liniach komórek nowotworowych, w których zaszły zdarzenia o typie fuzji ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) lub amplifikacja locus genu ALK lub MET. Kryzotynib wykazywał skuteczność przeciwnowotworową, w tym istotną cytoredukcyjną aktywność przeciwnowotworową, u myszy po obcogatunkowych (ksenogenicznych) przeszczepach guzów z ekspresją białek fuzyjnych ALK. Skuteczność przeciwnowotworowa kryzotynibu była skorelowana z farmakodynamiczną inhibicją fosforylacji białek fuzyjnych ALK (w tym EML4-ALK i NPM-ALK) w guzach in vivo.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla kryzotynibu (KRZ) wnioskodawca wskazał docetaksel (DOC) oraz pemetreksed (PEM) bez określania linii leczenia (II lub kolejne) oraz sprawności pacjentów w skali ECOG.

W opinii analityków Agencji wybór powyższy należy uznać za zasadny w odniesieniu do stosowania KRZ w II linii leczenia w przypadku pacjentów o sprawności w skali ECOG na poziomie 0 – 1 pkt. W przypadku II linii leczenia pacjentów o sprawności w skali ECOG na poziomie 2 pkt., wg analityków Agencji możliwą dla KRZ technologią alternatywną mogłaby być chemioterapia wielolekowa oparta na związkach platyny lub BSC.

W III linii leczenia komparatorem dla KRZ w polskich warunkach może być chemioterapia lub BSC bez względu na stan sprawności pacjentów. Rekomendacje kliniczne nie donoszą o możliwości stosowania w leczeniu NDRP IV i kolejnych linii leczenia.

Skuteczność kliniczna

Głównym badaniem nad efektywnością kliniczną wnioskowanej technologii było jedno niezaślepienie, dwuramiennie RCT – PROFILE 1007 – porównujące KRZ vs CHEM (PEM lub DOC). Oprócz braku zaślepienia, badanie to odznaczało się innymi ograniczeniami utrudniającymi jednoznaczną interpretację danych – u pacjentów z grupy CHEM, w momencie stwierdzenia progresji choroby, można było zastosować procedurę one-way cross-over polegającą na przeniesieniu ich do jednoramiennego badania PROFILE 1005, w którym stosowano KRZ. Możliwe było także stosowanie terapii przydzielonych w ramach randomizacji po stwierdzeniu progresji, jeśli takie postępowanie w opinii badacza zostało uznane za korzystne dla pacjenta. Ww. badanie dodatkowo nie zostało zakończone do chwili opracowywania niniejszej AWA, co dodatkowo utrudnia interpretację dostępnych danych.

Do badania włączono 347 chorych – 173 do grupy KRZ i 174 do grupy CHEM. W obu grupach ok. 44% chorych stanowili mężczyźni, a mediana wieku wynosiła ok. 50 lat. Ok. 50% osób w obu grupach było rasy kaukaskiej, ok. 45% stanowili Azjaci. Ponad 60% chorych w każdej z grup stanowiły osoby nigdy niepalące tytoniu, a ok. 30% byli palacze. Ocena typu histologicznego nowotworu wykazała, że u większości osób w obu grupach (ok. 95%) zdiagnozowano raka gruczołowego. Stopień sprawności wg ECOG oceniono na 0 do 1 pkt. u ponad 90% chorych, natomiast przerzuty do mózgu odnotowano u ok. 35% chorych w każdej z grup. Ponad 90% chorych w chwili włączenia do badania miało raka z przerzutami, pozostali mieli raka uogólnionego miejscowo. Charakterystyka rozdzielna chorych z grup PEM i DOC nie odbiegała od charakterystyki dla wszystkich chorych zrandomizowanych do grupy CHEM.

Wiadomo, że do 30 marca 2012 r. w grupie KRZ leczenie otrzymywało 85 chorych (49%), a w grupie CHEM – 28 (16%). 58 pacjentów w grupie KRZ oraz 17 w grupie CHEM kontynuowało leczenie pomimo spełnienia kryteriów RECIST odnośnie progresji choroby, mediana czasu trwania takich terapii 'po progresji' wyniosła 15,9 tyg. (zakres: 2,9 – 73,4) i 6,9 (zakres: 6,0 – 42,0), odpowiednio.

W momencie przedstawienia wyników, 112 (64,4%) chorych z grupy CHEM zmieniło leczenie na KRZ, a 34 pacjentów (20%) przerwało leczenie CHEM i nie rozpoczęło leczenia KRZ, w tym 13 pacjentów, którzy zmarli w czasie podawania CHEM lub przed rozpoczęciem follow-up.

W analizie ITT wykazano istotną statystycznie przewagę KRZ nad CHEM w pierwszorzędownym punkcie końcowym badania, jakim był czas do wystąpienia progresji choroby (PFS): mediana PFS w grupie KRZ wyniosła 7,7 mies. (95% CI: 6,0 – 8,8), w grupie CHEM 3,0 mies. (95% CI: 2,6 – 4,3) i HR = 0,49 (95% CI: 0,37 – 0,64), $p < 0,001$. Analiza AT porównująca medianę PFS w grupie KRZ – 7,7 mies. (95% CI: bd) – z poszczególnymi schematami chemioterapii oddzielnie również wykazała przewagę KRZ:

- mediana PFS w grupie PEM wyniosła 4,2 mies. (95% CI: bd) i HR = 0,59 (95% CI: 0,43 – 0,80), $p < 0,001$
- mediana PFS w grupie DOC wyniosła 2,6 mies. (95% CI: bd) i HR = 0,30 (95% CI: 0,21 – 0,43), $p < 0,001$,

Mediana OS w analizie ITT pośredniej w grupie KRZ wyniosła 20,3 mies. (95% CI: 18,1 – nie osiągnięto), w grupie CHEM 22,8 mies. (95% CI: 18,6 – nie osiągnięto), a HR = 1,02 (95% CI: 0,68 – 1,54), $p = 0,54$. Ostateczne wyniki dla tego parametru spodziewane są na koniec 2015 roku.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa badania PROFILE 1007 często przedstawia łącznie dane zebrane do czasu progresji choroby z danymi zebranymi po progresji. O ile dane zebrane do progresji nie budzą wątpliwości, bo dotyczą pacjentów stale do tego czasu przyjmujących jedną, przydzieloną w czasie randomizacji terapię (KRZ lub CHEM), o tyle dane po progresji są problematyczne w interpretacji – po progresji pacjenci mogli kontynuować zadane leczenie i część tak zrobiła, a osoby z grupy CHEM mogły poza tym zacząć przyjmować KRZ w ramach innego badania i tak postąpiła większość z nich. Bezpieczeństwo oceniono w analizie AT (as-treated – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali min. 1 dawkę leku), zatem u tych osób, które przyjęły min. jedną dawkę leku i jak wskazuje publikacja Shaw 2013 – do 28 dni od podania ostatniej dawki leku w badaniu. Zestawiając powyższe fakty, nie jest pewne m.in., czy dane po progresji obejmują chorych, którzy po progresji po CHEM zaczęli przyjmować KRZ – mieli być bowiem włączeni do innego badania (PROFILE 1005). Należy mieć to na uwadze analizując wyniki przedmiotowego badania. W tym kontekście najjaśniejszy obraz może dawać jedno dostępne zestawienie zdarzeń niepożądanych, w którym liczbę zdarzeń ogółem oraz liczbę pacjentów z poszczególnymi ich kategoriami podano w podziale na obserwowane do czasu wykazania przez pacjentów progresji oraz raportowane łącznie dla czasu do i po progresji. Wg tego zestawienia, do czasu stwierdzenia progresji choroby stosowanie KRZ prowadziło do większej o ok. 50% liczby zdarzeń niepożądanych ogółem niż stosowanie CHEM. W porównaniu do grupy CHEM w grupie KRZ do progresji zaobserwowano także kilkuprocentowo większy odsetek pacjentów ze zdarzeniami ogółem, ciężkimi zdarzeniami ogółem, zdarzeniami w stopniu 3 i 4 oraz zdarzeniami w stopniu 5. Więcej zdarzeń oraz pacjentów z poszczególnymi ich kategoriami obserwowano w grupie KRZ w porównaniu do grupy CHEM także, gdy analizowano czas do progresji łącznie z czasem po progresji.

W innych zestawieniach dostępne są tylko dane raportowane łącznie dla podawania KRZ i CHEM do progresji i po progresji.

Analiza liczby pacjentów z poszczególnymi typami zdarzeń niepożądanych badania PROFILE 1007, jeśli wystąpiły u co najmniej 15%, a różnica pomiędzy grupami wynosiła co najmniej 5%, wskazuje, że w grupie KRZ ok. dwukrotnie częściej niż w grupie CHEM obserwowano:

- zaburzenia w obrębie układu pokarmowego, na które składały się: biegunki (60% vs 19%), nudności i wymioty (odpowiednio, 55% vs 37% i 47% vs 18%, przy czym zużycie leków przeciwwymiotnych było istotnie większe w grupie KRZ w porównaniu do grupy CHEM (67% vs 20%)) i zaparcia (42% vs 23%),
- zaburzenia wątroby w postaci podwyższonego poziomu transaminaz (38% vs 15%),
- obrzęk (31% vs 16%),
- infekcje górnych dróg oddechowych (26% vs 13%),
- zaburzenia smaku (26% vs 9%),
- zawroty głowy (22% vs 8%).

Charakterystycznym efektem niepożądanym KRZ wydają się być zaburzenia widzenia (KRZ: 60% vs CHEM: 9%), na które składały się m.in. fotopsje, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklistym, efekt halo lub światłowstręt, chromatopsja lub podwójne widzenie oraz obniżona ostrość widzenia. Z kolei w grupie CHEM było więcej niż w grupie KRZ pacjentów doświadczających: zmęczenia (33% vs 27%), duszności (19% vs 13%), wysypki (17% vs 9%) oraz łysienia (20% vs 8%).

W odniesieniu do zdarzeń w 3 lub 4 stopniu nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 3% chorych, uwagę zwracają o wiele częstsze w grupie KRZ niż w grupie CHEM zaburzenia widzenia (16% vs 2%). Z kolei w grupie CHEM częściej niż w grupie KRZ występowała neutropenia (19% vs 13%), a znacznie częściej gorączka z neutropenią (9% vs 0,1%). W grupie KRZ u 4% pacjentów raportowano wydłużenie odstępu QT, jednak brak danych do porównania z grupą CHEM (nie przeprowadzono w niej badań EKG).

Dodatkowo, publikacja Shaw 2013 podaje, że zdarzenia w stopniu 3 i 4 związane z leczeniem wystąpiły u 33% pacjentów z grupy KRZ i 32% pacjentów z grupy CHEM, ciężkie zdarzenia związane z leczeniem – u 12% i 14% odpowiednio, a zdarzenia związane z leczeniem prowadzące do stałego zaprzestania leczenia – u 6% i 10% odpowiednio. Publikacja nie podaje, czy chodzi o zdarzenia występujące do progresji choroby, czy raportowane przed progresją łącznie z tymi po progresji.

Ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu i pochodzących z czasu sprzed i po progresji i występujących u ≥ 3 pacjentów w którejkolwiek grupie było niewiele i były to: gorączka z neutropenią (KRZ: 1 pacj. vs CHEM: 12 pacj.), zapalenie płuc (7 vs 3), duszność (4 vs 2), śródmiąższowe zapalenie płuc (3 vs 0) oraz zatorowość płuc (5 vs 3).

Wśród pacjentów włączonych do badania doszło do łącznie 96 zgonów:

- 32 określonych jako zdarzenia niepożądane w stopniu 5 nasilenia w czasie badania oraz 32 (23 w grupie KRZ i 9 w grupie CHEM) w czasie follow-up
- 18 określonych jako zdarzenia niepożądane w stopniu 5 nasilenia w czasie badania oraz 12 w czasie follow-up w odniesieniu do pacjentów, którzy weszli do badania PROFILE 1005
- 1 u pacjenta włączonego do badania przez pomyłkę do grupy KRZ i zareportowanego w czasie follow-up
- 1 w grupie CHEM, ale przed podaniem leczenia na skutek próby samobójczej.

Xalkori, ze względu na swój profil bezpieczeństwa, objęty jest Planem Minimalizacji Ryzyka nakierowanym m.in. na podwyższone ryzyko wydłużenia odstępu QT oraz występowanie zaburzeń widzenia. W ramach tego planu podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do dostarczania personelowi medycznemu broszur informacyjnych zawierających opis zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń, jak i karty ostrzegawczej dla pacjenta. Lek objęty jest też dodatkowym monitorowaniem (symbol czarnego trójkąta w ChPL i Ulotce dla Pacjenta).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy było porównanie opłacalności KRZ (Xalkori) w porównaniu z DOC oraz PEM, u wcześniej leczonych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Ostatecznie przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której porównano opłacalność następujących schematów leczenia:

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by yellow bars.]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block containing information, all obscured by yellow bars.]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W 2013 roku brytyjski NICE oraz szkocki SMC wydały negatywne rekomendacje dotyczące refundacji wnioskowanej technologii w rozpatrywanym wskazaniu. Z kolei francuski HAS w tym samym roku wydał rekomendacje pozytywną.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-13/2013, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotynib) w ramach Programu Lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34)”, sierpień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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