



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CRIZOTINIBUM

INDICAȚIE: tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)

Data depunerii dosarului

28.08.2019

Numărul dosarului

1895

PUNCTAJ: 90





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Crizotinibum

1.2.1. DC: Xalkori 200 mg capsule

1.2.2. DC: Xalkori 250 mg capsule

1.3 Cod ATC: L01XE16

1.4 Data eliberării APP: 23.10.2012

1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Limited - Marea Britanie reprezentat prin Pfizer Romania

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică: concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	capsulă
Concentrații	200 mg , 250 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x blistere PVC/ Al x 60 capsule

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Xalkori 200 mg capsule	20,229.30 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Xalkori 200 mg capsule	337.155 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Xalkori 250 mg capsule	22,992.94 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Xalkori 250 mg capsule	383.21 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Xalkori [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv)	Schema de doze recomandată pentru Xalkori este de 250 mg de două ori pe zi (500 mg pe zi), administrate în mod continuu*.	Tratament cronic

*Ajustări ale dozei: Întreruperea administrării dozelor și/sau reducerea dozei pot fi necesare în funcție de profilul de siguranță și de tolerabilitate al fiecărui pacient. La 1722 pacienți cu NSCLC ALK-pozitiv sau ROS1- pozitiv tratați cu crizotinib în studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 3\%$) asociate cu întreruperea administrării dozelor au fost neutropenie, creștere a transaminazelor, vărsături și greață. Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 3\%$) asociate cu reducerea dozei au fost creștere a transaminazelor și neutropenie. În cazul în care este necesară reducerea dozei la pacienții tratați cu crizotinib 250 mg administrat oral de două ori pe zi, atunci doza de crizotinib trebuie

redusă cum se arată mai jos. • Prima reducere a dozei: XALKORI 200 mg administrat oral de două ori pe zi • A doua reducere a dozei: XALKORI 250 mg administrat oral o dată pe zi • Administrarea se oprește definitiv dacă pacientul nu poate tolera XALKORI 250 mg administrat oral o dată pe zi.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic– HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a evaluat medicamentul Xalkori pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul de evaluare elaborat de către Comisia de Transparență din Franța a fost publicat la data de 3 aprilie 2013 și prezintă aspecte privind:

- necesitatea terapeutică
- comparatorii adecvați pentru crizotinib
- rambursarea medicamentului la nivel internațional
- rezultatele studiului clinic de fază III privind eficacitatea și siguranța
- comentariile și concluziile experților francezi.

O parte din aspectele menționate în raportul francez sunt prezentate în cele ce urmează:

Necesitatea terapeutică

Gestionarea terapeutică a neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, diferă în funcție de stadiul evolutiv al cancerului. Tratamentul standard pentru stadiile incipiente ale cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici este chirurgical.

Conform datelor din literatura de specialitate, în cazul acestei patologii, 25-30% dintre pacienții sunt diagnosticați în stadiile incipiente, aproximativ 25 până la 30% dintre pacienți sunt diagnosticați în stadiul local avansat, iar 40% dintre pacienți sunt diagnosticați în stadiul metastatic.

Tratamentul medical pentru stadiile avansate ale afecțiunii neoplazice este reprezentat de chimioterapie pe bază de săruri de platină sau de terapii specifice, țintite, în special în cazul prezenței mutațiilor EGFR, ALK sau ROS sau în cazul prezenței expresiei PD-L1.

Crizotinibul, inhibitor al tirozin kinazei, este primul medicament care vizează mutația ALK din cadrul neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, care a primit autorizație de introducere pe piață. Mutația ALK a fost identificată la 4,6% dintre pacienții care prezentau cancer bronșic în stadiu avansat. Până la data evaluării tehnice franceze, niciun alt medicament autorizat nu acționa asupra mutației ALK. Prin urmare, nevoia de noi medicamente anticanceroase a fost considerată a fi neacoperită, chimioterapia convențională asigurând doar o parte din necesarul terapeutic.

Comparatori clinic relevanți pentru crizotinib

1. pemetrexed- indicat ca monoterapie în tratamentul de linia a II-a a pacienților cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, avansat local sau metastatic deoarece histologia nu este predominant scuamoasă.
2. docetaxel- indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, avansat local sau metastatic, după eșecul chimioterapiei anterioare.
3. erlotinib- tratament țintă, indicată în tratamentul formelor la nivel local avansate sau metastatice ale cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), după eșecul a cel puțin unui regim de chimioterapie anterior.

Date privind studiile clinice desfășurate care au evaluat medicamentul crizotinib, depuse de solicitant în vederea stabilirii beneficiului terapeutic pentru acordarea rambursării

Compania care a solicitat evaluarea medicamentului crizotinib a depus următoarele documente:

- studiu 1001 faza I / II
- studiu 1005 de faza II
- un studiu comparativ în faza III (studiu 1007) comparativ cu chimioterapia convențională cu docetaxel sau pemetrexed.

Studiul clinic 1001

Obiectivele studiului:

- rata răspunsului obiectiv în conformitate cu Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile solide (RECIST)
- supraviețuirea generală
- durata răspunsului la tratament
- procentul de control al bolii după 8 și 16 săptămâni de tratament
- supraviețuire fără progresie
- toleranță.

Pacienților înrolați în acest studiu li s-a administrat anterior terapie sistemică pentru boală avansată local sau metastatică. Criteriul principal de eficacitate în studiu a fost rata răspunsului obiectiv (RRO), conform RECIST.

În total, 149 pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv, inclusiv 125 pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv, tratați anterior, au fost înrolați în studiul 1001 la data limită de colectare a datelor pentru analiza SFP și

RRO. Caracteristicile demografice și tumorale au fost 50% de sex feminin, vârsta medie 51 de ani, starea generală ECOG în momentul inițial a fost 0 (32%) sau 1 (55%), 61% caucazieni și 30% asiatici, mai puțin de 1% fumători în prezent, 27% foști fumători, 72% nu au fumat niciodată, 94% în stadiul cu metastaze, 98% dintre cancere având histologie de adenocarcinom. Durata mediană a tratamentului a fost de 42 săptămâni.

Rezultatele de eficacitate la pacienți cu NSCLC în stadiu avansat, ALK-pozitiv, din Studiile 1001

Criteria de eficacitate	Studiul 1001 (n=121)
Răspuns global (RC + RP) ^a , n (%) [IC 95%]	73 (60,3) [51,0,
Timp mediu pentru răspunsul tumorii, săptămâni [IC 95%]	7,9 (2,6 – 39,6)
Durata medie de răspuns, săptămâni [IC 95%] ^b	48,1 [35,7, 64.1]
Supraviețuire fără progresie, medie	9,2 luni [7,3 luni, 12,7 luni]
Supraviețuire globală, medie	Nu a fost atinsă
Supraviețuirea globală (OS), probabilitatea supraviețuirii la 12 luni^b [% (IC à 95 %)] 72% (63%, 80%)	

3 Corespunde criteriilor utilizate pentru evaluarea răspunsului în tumorile solide și sunt rezumate după cum urmează:

- Răspuns complet: dispariția tuturor leziunilor tumorale
- Răspuns parțial : reducere cu 30% a celui mai mare diametru al leziunii
- Progresia bolii: creșterea cu 20% a celui mai mare diametru al leziunilor
- Boala stabilă: modificări ale dimensiunii tumorii care nu îndeplinesc condițiile descrise anterior.

a Răspunsul nu a putut fi evaluat la patru pacienți

b Durata răspunsului a fost estimată prin metoda Kaplan-Meier.

Procentul de răspuns obiectiv a fost de 60,3% (IC 95% : 51-69,1).

Timpul mediu de obținere a răspunsului a fost de 7,9 săptămâni (IC 95% : 2,1-39,6). Durata medie de tratament a fost estimată la 48,1 săptămâni (IC 95% : 35,7-64,1). Media de supraviețuire fără progresie a fost de 9,2 luni (IC 95% : [7,3-12,7]). În momentul analizei, 60 de pacienți (48%) aveau progresia bolii și 14 pacienți (11,2%) au murit; supraviețuirea medie generală nu a putut fi evaluată.

Studiul clinic 1005

Studiu non-comparativ în faza II care evaluează eficacitatea și siguranța crizotinib 250 mg de două ori pe zi oral tratament continuu, la pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, ALK + în stadiul avansat și care nu reușesc cel puțin o linie de tratament cu chimioterapie.



Obiectivele studiului:

- rata răspunsului obiectiv în conformitate cu Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile solide (RECIST)

Obiectivele secundare au fost:

- timpul pana la obținerea răspunsului la tratament
- durata răspunsului la tratament
- procentul de control al bolii
- supraviețuirea fără progresia bolii
- supraviețuirea generală.

Studiul a cuprins 255 de pacienți, pacienții incluși aveau o vârstă medie de 52 de ani și erau predominant nefumători și aproape jumătate (45%) dintre pacienții incluși erau bărbați. Majoritatea pacienților au avut un indice de performanță ECOG evaluat la 0 sau 1 (82%) și 18% dintre pacienți au avut un indice de 2-3 la începutul tratamentului.

Histologia neoplasmului a fost în principal de tipul adenocarcinomului (93%). Aproximativ jumătate dintre pacienți au fost supuși radioterapiei și majoritatea pacienților au fost supuși unei intervenții chirurgicale (96%).

Doar 10% dintre pacienți au primit o singură linie de terapie anterioară și mai mult decât jumătate dintre pacienți au primit deja cel puțin trei linii de tratament.

Rezultatele de eficacitate al studiului 1005, în cazul NSCLC avansat ALK-pozitiv

Criterii de eficacitate	Studiul 1005
Procentul de răspuns obiectiv ^a [% (IC à 95 %)]	53% (47%, 60%)
Timpul de răspuns al tumorii (TTR) [mediu (limite)]	6,1 săptămâni (4,9 săptămâni, 30,4 săptămâni)
Durata de răspuns (DR) ^b [medie (IC à 95 %)]	42,9 săptămâni (36,1 săptămâni, 49,7 săptămâni)
Procentul de control al bolii (DCR) ^c de 6 săptămâni [% (IC à	85% (80%,
Supraviețuire fără progresie [medie (IC à 95 %)]	8,5 luni [6,5 luni, 9,9 luni]
Supraviețuire globală (OS) medie	Nu a fost atinsă

Supraviețuire globală (OS), probabilitatea supraviețuirii la 12 luni^b [% (IC à 95 %)], 61%(49%,71%)

^a Răspunsul nu a putut fi evaluat la șase pacienți.

^b Estimat de metoda Kaplan-Meier

^c Proporția de pacienți ce au prezentat un răspuns complet, răspuns parțial sau boală stabilă la 6 săptămâni, definită conform criteriilor RECIST.



Procentul de răspuns obiectiv a fost de 53,3% în conformitate cu cercetătorii și de 50,8% în conformitate cu comitetul independent de revizuire. Patru pacienți (1,6%) au avut un răspuns complet, 132 pacienți (51,8%), un răspuns parțial și 80 pacienți (31,4%), stabilizându-și boala timp de cel puțin 6 săptămâni. Timpul mediu de obținere a fost de 6,1 săptămâni.

Durata medie de tratament a fost estimată la 42,9 săptămâni. Media de supraviețuire fără progresie a fost de 8,5 luni.

Dintre cei 136 de pacienți care au răspuns la tratament, 35 (25,7%) au avut progresie a bolii sau au decedat. Supraviețuirea globală medie nu a fost atinsă în momentul analizei.

Studiul clinic 1007

Studiu deschis randomizat care compară crizotinib (XALKORI) cu regimul de chimioterapie standard (pemetrexed sau docetaxel) la pacienții cu cancer bronho-pulmonar ALK + altul decât cel cu celule mici, stadiu avansat și fără răspuns la prima linie de tratament prin chimioterapie.

Obiectivul principal :

- supraviețuire fără progresie, definită ca intervalul de timp dintre data randomizării și prima dată de recunoaștere a progresiei bolii sau decesul din orice cauză. Lectura radiologică a fost efectuată de către un comitet independent, în orb.

Obiectivele secundare :

- rata răspunsului obiectiv
- supraviețuirea globală
- calitatea vieții

Tratament și randomizare:

O randomizare a fost realizată pentru a aloca pacienți grupurilor de crizotinib și celui de chimioterapie la un raport de 1:1, stratificat după următorii parametri:

- criteriu ECOG (0-1,2)
- prezența metastazelor cerebrale
- tratament anterior cu un inhibitor de tirozin kinazic care vizează EGFR

Pacienții au primit :

- cei din grupul crizotinib 250 mg de două ori pe zi, pe cale orală, în mod continuu
- cei din grupul de chimioterapie în cicluri de 21 de zile: pemetrexed 500 mg / m² în prima zi a fiecărui ciclu sau docetaxel 75 mg/m² în prima zi a fiecărui ciclu

Prima alegere pentru pacienții randomizați din grupul de chimioterapie a fost pemetrexed cu excepția cazului în care pacientul l-a primit deja sau a avut histologie de tip scuamoasă.

Fiecare dintre aceste tratamente a fost continuat până la progresia bolii, moartea, toxicitatea considerată inacceptabilă sau retragerea consimțământului.

Criterii de includere:





- Subiecți cu vârsta de peste 18 ani cu NSCLC ALK+*,
- *Pacienților li s-a cerut testare pentru translocare sau inversare a genei ALK, confirmată cu ajutorul unei tehnici FISH (fluorescentă in situ hibridizare - hibridare fluorescentă in situ) cu sonde de separare. Căutarea anomaliilor genomice ALK a fost făcută într-un laborator central.
- Tumori măsurabile conform criteriilor RECIST,
 - Statut ECOG între 0 și 2,
 - Pacienții care au progresat după chimioterapia anterioară, cu compuși de platină.

Criterii de neinclusiune:

- pacient care a primit terapie anterioară care vizează ALK;
- tratament prealabil cu crizotinib ;
- histologie de tip scuamoasă pentru pacienții randomizați din grupul pemetrexed
- neuropatie periferică de gradul 2 sau mai mare pentru pacienții randomizați din grupul B sub docetaxel;
- reacție hipersensibilă la medicamente care conțin polisorbate 80 a pacienților repartizați aleatoriu în grupul B, sub docetaxel;
- aritmii cardiace persistente de gradul 2, conform Clasificării Institutului Național al Cancerului (INC,CTCAE); fibrilație atrială necontrolată (indiferent de grad) sau un interval QTc mai mare de 470 msec;
- sarcină sau alăptare ;
- istoric de cancer (altul decât actualul NSCLC)
- prezența fibrozei interstițiale sau a bolii pulmonare interstițiale.

Metodologie statistică

Populația cu intenție de tratare (ITT) era formată din toți pacienții randomizați. Populația pe protocol (PP) era formată din toți pacienții randomizați care au primit cel puțin o dată tratamentul care le-a fost atribuit în timpul randomizării.

Populația evaluată pentru calitatea vieții era formată din toți pacienții randomizați cu o evaluare a calității vieții atunci când au început studiul și sub tratament. Analizele de eficacitate au fost efectuate pe populația ITT.

Au fost analizate criteriile de rezultat („PFS”- de supraviețuire fără progresie, „OS”- de supraviețuire generală) conform metodei Kaplan-Meier bazată pe testul log-rank unilateral. Rata de răspuns obiectivă a fost comparată cu testul Pearson și testul Cochrane-Mantel-Haenszel ajustat la variabilele de stratificare. Nu a fost planificată nicio analiză intermediară pentru PFS. Analiza finală a fost realizată în timpul apariției a 217 de evenimente (progresia bolii sau decesul). O analiză intermediară a supraviețuirii globale a fost planificată în timpul analizei PFS. Analiza finală a supraviețuirii globale va fi efectuată în cazul a 241 de decese. Controlul inflației de risc alfa ținând cont de repetarea testelor statistice a fost efectuată conform unei proceduri de testare cu scăderea treptată a riscului în următoarea ordine: PFS, ORR (Rata de răspuns obiectivă) și OS. PFS și ORR au fost testate printr-un test unilateral cu un nivel de semnificație egal cu 0,025 (test bilateral echivalent cu 0,05).

Supraviețuirea globală a fost testată printr-un test unilateral la un nivel egal cu 0,0004 corespunzător numărului de evenimente, la sfârșitul analizei PFS.



Rezultate :

Un total de 347 de pacienți au fost incluși. Vârsta medie a fost de 51 de ani în grupul crizotinib și de 49 de ani în grupul de chimioterapie. Mai mult de jumătate din pacienții din fiecare grup au prezentat un indice de performanță ECOG de 1 sau 2 la începutul tratamentului. Histologia cancerelor a fost în principal tipul adenocarcinom în ambele grupuri de tratament (94,2% pentru grupul crizotinib și 92% pentru grupul de chimioterapie) și 35% dintre pacienți au prezentat metastaze cerebrale.

Caracteristicile inițiale ale pacienților

	Crizotinib N=173	Chimioterapie N=174
Sex (n (%))		
Bărbați	75 (43)	78 (45)
Femei	98 (57)	96 (55)
Vârsta (ani)		
medie	51	49
	22, 81	24, 85
Nivel de performanță ECOG n (%)		
0	72 (41,6)	65 (37,4)
1	84 (48,6)	95 (54,6)
2	16 (9,2)	14 (8,0)
Statut tabagic n (%)		
Nefumător	108 (62,4)	111 (63,8)
Fost fumător	59 (34,1)	54 (31,0)
Fumător	5 (2,9)	9 (5,2)
Clasificare histologică		
Adenocarcinom	164 (94,2)	160 (92,0)
Carcinom cu celule mari	1 (<1,0)	3 (1,7)
Carcinom cu celule scuamoase	0	1 (<1,0)
adenoscuamos	4 (2,3)	3 (1,7)
Altele	4 (2,3)	7 (4)
Prezența metastazelor cerebrale		
Da	60 (34,7)	60 (34,5)
Nu	113 (65,3)	114 (65,5)
Tratamentul anterior primit cu inhibitori de tirozina kinazic care vizează EGFR:		
Da	20 (11,6)	21 (12,1)
Nu	153 (88,4)	153 (87,9)

Rezultatele criteriului principal de eficacitate

La data de 30 martie 2012, Comitetul de examinare independent a identificat un număr de 227 de pacienți care au avut progresie sau au decedat sub tratament (100/173 (57%) pacienți din grupul crizotinib și 127/174 (73%) din grupul de chimioterapie).

Valoarea medie de supraviețuire fără progresia bolii a fost de 7,7 luni în grupul crizotinib față de 3,0 luni în grupul de chimioterapie, o diferență absolută de 4,7 luni în favoarea grupului crizotinib (RR = 0,49 IC95% : [0,37 - 0,64] ; p < 0,0001).



Analiza subgrupului:

Dintre cei 174 de pacienți randomizați în grupul de chimioterapie standard, 72 din 99 (73%) de pacienți care au primit pemetrexed au avut progresie sau au decedat și 54 din 72 (75%) de pacienți care au primit docetaxel au avut progresie sau au decedat.

Valoarea medie de supraviețuire fără progresie a fost de 7,7 luni în grupul crizotinib față de 4,2 luni în subgrupul pemetrexed și 2,6 luni în subgrupul docetaxel.

Rezultatele criteriului secundar de eficacitate

1. Răspunsul obiectiv-procentul de răspuns obiectiv a fost mai mare în grupul crizotinib (65,3%) decât în grupul de chimioterapie 19,5%. Riscul relativ (crizotinib: chimioterapie) a fost de 3,4 (IC 95%:

2.5 - 4.7) cu un $p < 0,0001$. Un risc relativ mai mare de 1 indică o probabilitate mai mare de răspuns în grupul crizotinib. Procentul de răspuns obiectiv la pacienții subgrupului cu pemetrexed a fost de 29,3% (IC95% : 21%, 39%) ($p < 0,0001$ vs. crizotinib) și de 6,9% în subgrupa docetaxel (IC95%: 2%, 16%) ($p < 0,0001$ vs. crizotinib).

2. Supraviețuirea globală-pe parcursul analizei criteriului principal al studiului, nu s-a observat nicio diferență privind supraviețuirea globală între grupul crizotinib și grupul de chimioterapie (96 decese observate: 28% în grupul crizotinib versus 27% în grupul de chimioterapie. Riscul relativ a fost de 1,02 IC95% : [0,68 - 1,54] ; $p = 0,539$.

Această analiză corespunde unei analize intermediare a supraviețuirii globale (241 de decese au fost necesare pentru analiza finală). În momentul analizei, 49% dintre pacienții din grupul crizotinib erau încă sub tratament, comparativ cu 16% în grupul de chimioterapie (pacienții care au avut progresie pot primi crizotinib din studiul 1005).

3. Calitatea vieții

Rezultatele evaluării calității vieții au fost eterogene: îmbunătățirea anumitor elemente, inclusiv oboseala, dispneea, insomnia, durerea toracică sub XALKORI, în comparație cu chimioterapia, în timp ce alte reacții evaluate cum ar fi diareea și constipația au fost mai prezente în grupul XALKORI. În cazul unui studiu deschis, rezultatele acestei analize trebuie interpretate cu prudență.

Concluzii

Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) este o afecțiune gravă care pune viața în pericol. Acesta este un tratament specific NSCLC în scop curativ. Raportul eficacitate/reacții adverse este important. Există o alternativă medicamentoasă reprezentată de chimioterapia convențională, fără a viza mutația ALK+. Acesta este un tratament de intenție secundară.



Comisia a considerat ca beneficiul real al Xalkori este **important** în tratamentul de a doua linie a cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv).

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul oficial la data de 21 decembrie 2016 raportul de evaluare a medicamentului crizotinib (TA 422) cu indicația „*Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)*„. Conform acestui raport, medicamentul **este recomandat ca opțiune terapeutică** dacă este asigurat un discount de către companie, inclus în schema de acces a pacienților la tratamente.

Neoplasmul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici asociat cu o genă de fuziune a kinazei limfomului anaplastic (ALK) este un subtip neobișnuit al neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici.

Această categorie de pacienți a fost evaluată în studiul clinic cu protocol PROFILE 1007 și a observat că cea mai mare parte a populației studiului a fost diagnosticată cu adenocarcinom, a avut un status bun de performanță, era relativă tânără și nu a fumat niciodată. Comitetul a considerat că aceste caracteristici indică, de obicei, un prognostic mai bun și, de aceea, a discutat dacă populația studiului a fost reprezentativă pentru persoanele cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici pozitiv la ALK în practica clinică. A aflat de la experții clinici că beneficiile modeste ale docetaxel din PROFILE 1007 erau în concordanță cu ceea ce era de așteptat în practica clinică. Comitetul a notat lipsa dovezilor disponibile fie pentru a stabili supraviețuirea pacienților cu afecțiune ALK-pozitivă cărora nu le-a fost administrat tratament cu crizotinib, fie pentru a evalua impactul supraviețuirii funcțiilor neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici care însoțesc afecțiunea ALK pozitivă (vârstă tânără, în general femei, aproape întotdeauna adenocarcinom și o procent ridicat de persoane care nu au fumat niciodată). Deși a pus sub semnul întrebării faptul dacă acești pacienți ar fi avut un prognostic mai bun decât pacienții cu afecțiune ALK-negativă datorită acestor factori de prognostic favorabili, comitetul a acceptat să populația din PROFILE 1007 era probabil similară cu persoanele luate în calcul pentru tratamentul cu crizotinib în practica clinică din Regatul Unit.

Tratamentul de primă intenție rambursat în Regatul Unit, aferent afecțiunii menționate, este reprezentat de chimioterapia pe bază de platină respectiv, pemetrexed asociat cu cisplatina sau carboplatina. În opinia evaluatorilor institutului NICE chimioterapia pe bază de platină reprezintă comparatorul relevant pentru crizotinib.



Pentru pacienții care prezintă contraindicații la chimioterapie, compania nu a prezentat altă abordare farmacologică. În opinia experților clinicieni din Regatul Unit, în cazul pacienților care prezintă contraindicații la chimioterapie, nu există niciun motiv dpdv biologic pentru a aștepta un răspuns diferit la terapia cu crizotinib.

➤ **Eficacitatea clinică**

❖ **Supraviețuirea fără progresia bolii**

Supraviețuirea fără progresia bolii este de 4,7 și 5,1 luni cu crizotinib în comparație cu chimioterapia și respectiv docetaxel din PROFILE 1007 și a considerat că aceasta a reprezentat o extindere notabilă a supraviețuirii fără evoluția bolii în neoplasmul bronho-pulmonar avansat altul decât cel cu celule mici. Rata răspunsului obiectiv este de aproximativ 65% și a considerat că aceasta este o rată de răspuns foarte înaltă pentru un tratament de linia a doua al neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici. Comitetul de experți a concluzionat, că medicamentul evaluat, crizotinib, crește supraviețuirea fără progresia bolii comparativ cu tratamentul standard, în cazul pacienților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici.

❖ **Supraviețuirea globală (SG)**

Comitetul a acceptat ca tratamentul cu crizotinib ar rezulta într-un beneficiu de supraviețuire generală comparabil cu cel al docetaxel, dar nivelul exact al beneficiului a fost incert, din cauza imaturității datelor din PROFILE 1007 și a impactului suprapunerii (crossover) din studiu.

Comitetul a concluzionat că, în baza dovezilor legate de supraviețuirea fără evoluție a bolii și a ratei de răspuns, crizotinib este un tratament eficace clinic al neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici pozitiv la ALK în comparație cu chimioterapia.

Cost eficacitate

În privința modelului economic, compania a utilizat un model semi-Markov, cu 3 parametrii: supraviețuirea fără progresia bolii, progresia bolii și mortalitatea. Modelul a folosit estimări ale eficacității tratamentului din PROFILE 1005, PROFILE 1007 și o comparație mixtă între tratamente.

Comitetul a concluzionat că rezultatele din comparația mixtă între tratamente erau supuse incertitudinii având în vedere eterogenitatea semnificativă din studiile incluse. A mai concluzionat că indicele de risc rezultat pentru supraviețuirea generală cu crizotinib comparat cel mai bun tratament simptomatic ar trebui să fie privit cu mare precauție și, ca rezultat, efectul relativ al crizotinib comparat cu cel mai bun tratament simptomatic a rămas în zona incertitudinii substanțiale.

Comitetul a concluzionat că ICER pe care să bazeze decizia pentru crizotinib comparat cu docetaxel ar fi de peste 100.000 £ per QALY câștigat.

Comitetul a concluzionat că ICER pe care să bazeze decizia pentru crizotinib comparat cu cel mai bun tratament simptomatic ar fi de peste 50.200 £ per QALY câștigat. Cu toate acestea, comitetul a mai concluzionat că acest ICER a fost asociat cu o incertitudine substanțială care nu a putut să fie cuantificată din cauza lipsei unei comparații mixte robuste între tratamente între crizotinib și cel mai bun tratament simptomatic.

2.2.2. SMC

Autoritatea competentă din Scoția **recomandă utilizarea** medicamentului crizotinib ca tratament pentru neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv), conform raportului cu nr. 865/13 publicat pe site-ul instituției scoțiene la data de 6 septembrie 2013 .

Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului Xalkori

Crizotinib este o nouă terapie țintită autorizată pentru tratamentul neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) tratat anterior pozitiv la kinaza limfomului anaplazic (ALK) pentru pacienții care au primit anterior tratament pentru NSCLC. Este un inhibitor al tirozin-kinazei ALK ce acționează la anumiți pacienți cu NSCLC care au această translație genetică. Se estimează că aproximativ 5% dintre pacienții cu NSCLC au această translație care este asociată cu persoanele tinere, nefumătoare și cu adenocarcinom. Un test corect și valid legat de ALK este necesar pentru a selecta pacienții eligibili.

Dovezile clinice derivă dintr-un studiu clinic de fază III, deschis, controlat (PROFILE 1007) pentru evaluarea eficacității și siguranței crizotinib în comparație cu chimioterapia standard (docetaxel sau pemetrexed) la pacienții cu NSCLC pozitiv la ALK cărora le-a fost administrat anterior un regim de chimioterapie bazat pe platină. Pacienții au avut vârste ≥ 18 cu NSCLC IIB sau IV, care au fost pozitivi pentru evenimente de translație sau inversie ce implicau locusul genei ALK determinat prin testul de hibridizare fluorescentă *in situ* (FISH). Pacienții au fost randomizați pentru a primi crizotinib 250 mg de două ori pe zi (n=173) sau chimioterapie standard (n=174) cu docetaxel intravenos 75 mg/m² (n=72) sau pemetrexed intravenos 500 mg/m² (n=99) în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile. (Observați că numărul de pacienți cărora le-a fost administrat pemetrexed și docetaxel nu este același cu numărul celor cu chimioterapie, deoarece trei pacienți cărora le-a fost administrat pemetrexed sau docetaxel au fost excluși din populația „tratată” folosită în analiza subgrupeii cu pemetrexed și docetaxel.) Pemetrexed a fost considerat prima opțiune de chimioterapie cu excepția cazului în care a fost folosit drept primă linie sau tumoarea pacientului avea histologie scuamoasă. Schimbarea (cross-over) grupelor de tratament a fost permisă la evoluția bolii. Punctul final primar a fost supraviețuirea fără evoluție (progression-free survival - PFS) evaluată printr-un examen radiologic independent, pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului la tumorile solide (Response Evaluation in Solid



Tumours - RECIST) (versiunea 1.1), analizată prin analiza completă a populației (toți pacienții randomizați) și rezumată folosind metoda Kaplan-Meier. După o urmărire mediană de 12 luni, PFS median a fost de 7,7 luni în grupa cu crizotinib și 3,0 în grupa cu chimioterapie standard (indice de risc (hazard ratio) [HR]: 0,49; interval de încredere (confidence interval) [CI] 95%: între 0,37 și 0,64). În populația tratată, PFS a fost de 7,7 luni pentru crizotinib (n=172) în comparație cu 2,6 luni pentru docetaxel (n=72), HR: 0,30 (CI 95%: între 0,21 și 0,43) și 4,2 luni pentru pemetrexed (n=99), HR 0,59 (CI 95%: între 0,43 și 0,80).

Rezultatele secundare au inclus rata obiectivă de răspuns (objective response rate - ORR) și supraviețuirea generală (overall survival - OS). ORR a fost 65% în grupa cu crizotinib și 20% grupa cu chimioterapie standard (rata ORR: 3,4; CI 95%: între 2,5 și 4,7). Datele OS nu sunt încă mature și sunt potențial confundate din cauza proporției ridicate de crossover între grupele de tratament. În momentul analizei intermediare, după ce 40% dintre pacienți au decedat, OS mediană a fost de 20,3 luni în grupa cu crizotinib și 22,8 luni în grupa cu chimioterapie standard (HR: 1,02; CI 95%: între 0,68 și 1,54).

Calitatea vieții a fost evaluată cu chestionarul EQ-5D care este folosit pentru a evalua calitatea vieții în multe afecțiuni și două chestionare ale Organizației Europene pentru Studiul și Tratamentul Cancerului (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC): EORTC QLQ-LC13, care include simptomele specifice cancerului pulmonar și EORTC QLQ-C30, care măsoară calitatea vieții pacienților cu cancer. Perioada mediană până la deteriorare (time to deterioration - TTD) legată de durerea în piept, dispnee sau tuse raportată de pacient ca punct final compozit a fost semnificativ mai lungă în grupa cu crizotinib (5,6 luni) decât în cea cu chimioterapie standard (1,4 luni), HR: 0.54 (CI 95%: între 0,40 și 0,71).

Un studiu de fază II (PROFILE 1005) a inclus pacienți cu NSCLC pozitiv la ALK care au fost randomizați în grupa de control a studiului PROFILE 1007 și au întrerup tratamentul din cauza evoluției bolii definite de RECIST confirmată de examinare radiologică independentă sau au fost neeligibili pentru PROFILE 1007 din cauză că au avut >1 regim de chimioterapie pentru NSCLC avansat. Toți pacienții au primit crizotinib 250 mg de două ori pe zi în mod continuu până la evoluția bolii sau evenimente adverse inacceptabile. Rezultatul primar a fost ORR definit ca proporția de pacienți cu un răspuns complet confirmat sau răspuns parțial conform criteriilor RECIST. În momentul întreruperii datelor (1 februarie 2011), existau 259 de pacienți în populația matură evaluabilă pentru răspuns. Patru pacienți (1,5%) au avut un răspuns complet și 151 de pacienți (58%) au avut un răspuns parțial. Dintre acești pacienți care au răspuns (n=155), 71% (n=110) au avut un răspuns în primele 8 săptămâni de tratament. Timpul median pentru răspuns a fost de 6,1 săptămâni (interval: 4,9 - 49,1) și estimarea Kaplan-Meier a duratei mediane a răspunsului a fost de 45,6 săptămâni (CI 95%: între 35,3 și 53,6).

Într-un studiu de fază I (PROFILE 1001) la pacienți (n=143) cu NSCLC pozitiv la ALK, care a inclus unii pacienți care nu primiseră anterior chimioterapie, ORR a fost 61%.



Informații privind profilul de siguranță al medicamentului Xalkori

De obicei, cele mai raportate reacții adverse din studiile cu o singură grupă (>20%) au fost tulburări de vedere, greață, vomă, diaree, edem, constipație și oboseală. Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau 4 (>3%) au fost alanin-transaminaza crescută și neutropenia.

În acest studiu de fază III, evenimentele adverse de orice grad care au apărut mai frecvent la pacienții cărora le-a fost administrat crizotinib (n=172) decât la cei cu chimioterapie standard (n=171) au inclus diaree (60% față de 19%), tulburări de vedere (60% față de 9%), greață (55% față de 37%), vomă (47% față de 18%), constipație (42% față de 23%), transaminaze ridicate (38% față de 15%), edem (31% față de 16%), amețală (22% față de 8%).

Evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 care au apărut mai des la pacienții cu crizotinib (n=172) decât la cei cu chimioterapie standard (n=171) au inclus transaminazele ridicate (16% față de 2%), embolismul pulmonar (5% față de 2%), dispneea (4% față de 3%), pneumonia (4% față de 2%), hipopotasemie (4% față de 0%) și QTc prelungit în electrocardiogramă (4% față de 0%).

Rar, evenimentele legate de tratament care pun în pericol viața au inclus hepatotoxicitate indusă de medicament, pneumonită și prelungirea intervalului QT.

Informații privind eficacitatea clinică a medicamentului Xalkori

Crizotinib este o terapie țintită nouă pentru NSCLC care acționează ca un inhibitor selectiv al moleculelor mici ale tirozin kinazei receptorului ALK și al variantelor oncogene ale sale (adică, evenimente de fuziune ALK și anumite mutații ALK). Este primul tratament autorizat pentru translocația genei ALK țintă. Pentru selectarea pacienților eligibili este necesar să se realizeze un test corect și validat privind ALK.¹ Crizotinib este administrat oral.

Dovezile clinice derivate în principal din studiu clinic de fază III realizat foarte bine la pacienți cu NSCLC avansat și care au primit un regim anterior de chimioterapie și au fost testați pozitiv pentru translocația AK prin hibridizare fluorescentă *in situ* (FISH). Crizotinib a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără evoluția bolii cu 4,7 luni în comparație cu chimioterapia standard cu docetaxel sau pemetrexed. În analizele de subgrupă (din populația tratată), PFS a crescut cu 5,1 luni în comparație cu docetaxel și 3,5 luni în comparație cu pemetrexed. Două studii complementare cu o singură grupă la pacienți cu NSCLC avansat, pozitiv la ALK au demonstrat rate obiective de răspuns (objective response rate - ORR) de 60%⁶ și 61%, deși ultimul studiu a inclus pacienți care nu primiseră înainte chimioterapie.



Nu a existat nicio diferență semnificativă în supraviețuirea generală din studiul de fază III, deși aceste date sunt imature și pot să fie confundate din cauza proporției mari de crossover între grupele de tratament (62% dintre pacienții cu chimioterapie trecuseră la crizotinib în momentul analizei intermediare).^{3,5} În documentația trimisă de companie la SMC, două metode statistice de ajustare a crossover au fost prezentate pentru analiza supraviețuirii generale.

Crizotinib a primit o autorizație de introducere pe piață condiționată (marketing authorisation - MA) de la Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA). O MA condiționată este acordată pentru a permite accesul timpuriu la un medicament care răspunde unei nevoi medicale neacoperite, sub rezerva obligațiilor specifice ale deținătorului MA. Alte analize de siguranță și eficacitate din studiul clinic de fază III au fost cerute de către EMA, inclusiv analiza rezultatului la tratamentul post-evoluție, date privind eficacitatea în funcție de rasă și o analiză a afectărilor hepatice severe din toate cele trei studii clinice.

Proporția de pacienți cu NSCLC pozitiv la ALK este mică și s-a estimat să fie de ~5%. Patruzeci și cinci de pacienți din studiul de fază III erau asiatici. Ceea ce poate să limiteze capacitatea de a generaliza studiul la pacienții scoțieni. Este posibil ca proporția ridicată de pacienți asiatici să reflecte diferențele de incidență a NSCLC pozitiv la ALK între grupurile etnice. EMA a comentat că rezultatele studiilor anterioare indică o rată de răspuns mai mare la populația asiatică. Proporția de NSCLC pozitiv la ALK este incertă în populația scoțiană, cu toate acestea, estimări de 3 - 5% s-au găsit în pacienții neselectați cu NSCLC.

În studiul de fază III, pacienții au avut opțiunea de a continua tratamentul după evoluția bolii, la alegerea investigatorului, dacă pacientul era perceput ca aducând un beneficiu clinic. Gradul în care tratamentul post-evoluție ar putea să apară în practică este neclar.

Opțiunile curente de tratament pentru pacienții cu NSCLC pozitiv la ALK includ terapia sistemică standard. Experții clinici SMC au notat că aproximativ 70% dintre pacienții care nu sunt potriviți pentru chimioterapie, de prima sau a doua linie, indicând o nevoie neîndeplinită. Introducerea crizotinib ar necesita ca pacienții să fie testați pentru translocția ALK, ceea ce poate să aibă implicații legate de resurse și planificare pentru acest serviciu.

O comparație mixtă bayesiană (mixed treatment comparison - MTC) cu efecte fixe, care a inclus patru studii a fost desfășurată pentru a compara supraviețuirea generală cu crizotinib față de cel mai bun tratament simptomatic (cel mai bun tratament simptomatic - BSC) în tratarea NSCLC. Folosirea abordării probabilitatea inversă a tratamentului și control pondera (Inverse Probability of Treatment and Censoring Weighted - IPTCW) pentru ajustarea crossover în studiul privind crizotinib a fost folosită în cazul de studiu. Rezultatele MTC au indicat un efect semnificativ statistic al crizotinib în comparație cu BSC pentru supraviețuirea generală. Acesta a fost sprijinit de unele, dar nu toate, analize de sensibilitate. Crizotinib a fost clasificat ca fiind cel mai eficient în cazul de bază și în toate analizele de sensibilitate. Printre limitările MTC se numără numărul mic de studii incluse și faptul că studiul BSC a fost încheiat acum 10 ani. În plus, rezultatele MTC este posibil să nu poată să fie generalizate la populația de



interes, deoarece studiile cu pacienți NSCLC care nu sunt pozitivi la ALK au fost incluse (pentru a permite formarea unei rețele conectate între crizotinib și cel mai bun tratament simptomatic). Folosirea abordării timp până la eșecul tratamentului cu conservarea clasificării (rank preserving structural failure time - RPSFT) pentru a regla crossover poate să fie un model mai realist și a rezultat într-o diferență ne semnificativă între crizotinib și BSC.

Informații de economie sanitară

Compania care a solicitat evaluarea crizotinibului pentru indicația specificată la punctul 1.9, a prezentat o analiză de cost-utilitate în care a fost comparat crizotinibul cu docetaxel și BSC. Într-o analiză pe bază de scenarii, crizotinib a fost comparat cu docetaxel sau pemetrexed ca o opțiune de tratament în grup, reflectând studiul clinic principal. Comparația cu docetaxel poate să fie cea mai de interes deoarece este comparatorul activ de tratament pe care experții clinici SMC îl menționează cel mai frecvent fiind folosit ca a doua linie (deși nu există un protocol terapeutic foarte clar). În plus, comparație cu medie ponderată a două tratamente este dificil de interpretat. Cu toate acestea, comparația cu BSC poate să fie de interes deoarece un număr substanțial de pacienți nu primesc în prezent o a doua linie de tratament.

Un model Markov a fost folosit cu stări de sănătate ale bolii înainte de evoluție, boala după evoluție și deces; orizontul de timp a fost de 15 ani în baza faptului că aceasta a depășit speranța de viață a majorității pacienților.

Datele clinice pentru crizotinib au fost luate din studiul clinic principal, cu date pe termen mai lung din studiile de fază 2 folosite pentru a crește mărimea eșantionului. Datele despre docetaxel au fost luate din studiul clinic principal. O comparație indirectă a tratamentelor a fost deja desfășurată pentru a permite comparația dintre crizotinib și BSC.

Datele despre utilități au fost preluate din datele EQ-5D din studiul clinic principal dacă erau disponibile; valorile au fost atribuite pacienților cu BSC în baza presupunerilor. Valorile au depins de tratamentul primit în timpul stării de sănătate.

Utilizarea resurselor include estimările costului medicamentelor și al administrării, precum și costurile testării ALK; costul unui test FISH s-a presupus că este de 113 £. Au fost incluse de asemenea costuri pentru îngrijirea de rutină a NSCLC înainte și după evoluție.

În comparație cu docetaxel, costul per câștigul de an de viață suplimentar ajustat în funcție de calitate (QALY) pentru crizotinib a fost de 42.295 £, în baza unui cost net estimat de 40.954 £ și un câștig QALY de 0,97 (față de 0,98 QALY cu docetaxel la 1,95 QALY cu crizotinib).

În comparație cu cel mai bun tratament simptomatic, costul per QALY a fost de 36.691 £, în baza unui cost net estimat de 49.806 £ și un câștig QALY de 1,36 (față de 0,59 QALY cu BSC la 1,95 QALY cu crizotinib).

Compania a depus o schemă de acces al pacientului care a fost evaluată de Grupul de evaluare a accesului pacientului (Patient Access Scheme Assessment Group - PASAG) ca fiind acceptabilă pentru implementarea în NHS



Scotia. În cadrul PAS, s-a oferit un discount la prețul medicamentului. SMC dorește să prezinte estimările de rentabilitate asociate cu PAS care au stat la baza deciziei SMC. Totuși, având în vedere informațiile comerciale confidențiale legate de PAS, SMC nu poate să publice aceste rezultate. De aceea, pot să fie prezentate numai cifrele fără PAS.

În analiza de sensibilitate deterministică, cel mai important factor a fost indicele de risc pentru supraviețuirea generală. În comparație cu docetaxel, folosind intervalul de încredere superior pentru OS HR a rezultat un cost QALY de 231.905 £. Utilitățile, costurile administrării bolii, costul testării și prevalenței ALK au fost toate incluse, dar sunt mai puțin importante. Analiza de sensibilitate a demonstrat că modificarea orizontului la 10 - 20 de ani a influențat foarte puțin rezultatele.

Analiza pe bază de scenarii a indicat câteva alte probleme importante:

- Ajustarea pentru crossover. Metoda preferată de către companie a oferit un cost per QALY față de docetaxel de 42.000 £, dar celelalte metode au oferit un cost per QALY între 49.000 £ și 56.000 £.
- Durata tratamentului pentru crizotinib. În cazul de bază, acesta s-a presupus să fie până la evoluția bolii dar, în studiul clinic principal, durata tratamentului continuă uneori după evoluție. Atunci când a fost folosită durata tratamentului din studiul clinic, costul per QALY față de docetaxel s-a ridicat la 64.000 £.

Rezultatele analizei de sensibilitate probabilistică au fost prezentate grafic: față de docetaxel au părut să fie aproximativ 10% șanse ca crizotinib să fie eficient din punctul de vedere al costurilor la 30.000 £ per nivel QALY.

Au existat mai multe puncte slabe potențiale:

- Modelarea a folosit un studiu necontrolat pentru crizotinib pentru a suplimenta datele OS din studiul clinic principal la extrapolare, pentru a prezice supraviețuirea pe termen lung - nu a fost clar dacă aceasta sa avut vreo influență.

Au fost luate în calcul mai multe metode pentru ajustarea crossover și deși se dezbat în continuare meritele relative ale diferitelor abordări, rezultatele economice au fost foarte sensibile pentru cine a fost selectat. Recomandarea statistică primită de SMC a indicat că metoda structurală de timp până la eșecul tratamentului cu conservarea clasificării (RPSFT) poate să fie o alegere adecvată în aceste circumstanțe și a dus la un cost per QALY față de docetaxel crescând la 56.000 £ (și 41.000 £ față de BSC). Diferența de OS cu RPSFT aplicat nu a fost semnificativă statistic (HR pentru OS cu RPSFT de 0,83, CI 95% 0,36, 1,35).

- Dovezile de la experții clinici consultați de SMC au sugerat că unele testări pentru translocația ALK au loc în Scoția deja și companiei ce a trimis documentația i s-a cerut să ofere o analiză de sensibilitate care a presupus că nu există costuri suplimentare pentru testare. Totuși, aceasta reduce costul per QALY cu

mai puțin de 1.000 £.

- Comparația cu BSC printr-o comparație indirectă este supusă greșelilor deoarece pacienții din studiul clinic principal au fost candidați pentru terapia activă. Nu a fost clar dacă prin compararea acestor pacienți cu cei care primesc în prezent BSC, probabil pentru că sunt mai puțin potrivit, se obțin date valide.

SMC a considerat intervalul probabil al rapoartelor cost-eficacitate pentru crizotinib în acest context și incertitudinile rămase în cazul economic. Comitetul a considerat beneficiile crizotinib în contextul modificărilor deciziei SMC și a convenit că criteriile pentru o îmbunătățire semnificativă a calității vieții și absența altor operațiuni terapeutice cu un beneficiu dovedit pentru populația de pacienți țintită în documentația țintită au fost îndeplinite. Deși au existat unele limitări ale analizei economice, comitetul a decis că relativ înaltul cost per QALY era acceptabil, având în vedere beneficiile așteptate ale tratamentului și în condițiile modificărilor deciziei.

Costul comparatorilor relevanți

Medicamentul	Regimul de dozare	Costul pe un ciclu de 21 de zile (£)	Costul pe serie (£)*
Crizotinib	250 mg de două ori pe zi, pe cale orală	3.282	13.129
Docetaxel	75 mg/m ² intravenos la fiecare 3 săptămâni	1.023	4.092
Pemetrexed	500mg/m ² intravenos la fiecare 3 săptămâni	1.440	5.760

Costul pe serie presupune 4 cicluri. Numărul median de ciclu de crizotinib din studiul de fază III a fost de 11 ceea ce a dus la un cost pe serie de 36.102 £.

2.2.3. IQWIG

Pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania este publicat raportul de evaluare a medicamentului crizotinib cu indicația de administrare în a doua linie de tratament pentru cancerul pulmonar non-microcelular, cu mutație ALK prezentă.

Scopul acestui raport este de a evalua beneficiile suplimentare ale Crizotinib, în ce privește pacienții cu cancer pulmonar cu celule non-mici (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic, stadiu avansat, tratat anterior,

- pentru care a fost recomandată chimioterapia (în special, pacienții cu statusul de performanță al Grupului Cooperativ Central European de Oncologie [ECOG] 0, 1 și opțional 2), comparativ cu chimioterapia (Docetaxel / Pemetrexed), în calitate de tratament de comparație adecvată (populația de chimioterapie).
- pentru care nu a fost recomandată chimioterapia (în special, pacienții cu statusul de performanță ECOG 4, 3 și opțional 2), comparativ cu Best-Supportive-Care (BSC) (cel mai bun tratament de susținere), în calitate de tratament de comparație adecvată (populația BSC).

Evaluarea s-a bazat pe obiective relevante la nivel de pacient. Evaluarea a inclus studii comparative randomizate, controlate direct (ECR).

Rezultate în ce privește populația cu chimioterapie

Un studiu relevant a fost inclus în evaluarea beneficiilor pentru populația de chimioterapie (PROFILE 1007). Acesta reprezintă un studiu de aprobare a Crizotinib, un studiu deschis, randomizat, controlat. Riscul de bias a fost evaluat ca fiind ridicat, atât la nivelul studiului, cât și la nivelul obiectivelor. Aceasta s-a datorat în mare măsură faptului că studiul a fost deschis (non-blind) și că o proporție mare de pacienți din grupul de control (62%) au trecut la tratamentul cu Crizotinib în timpul studiului (cross-over).

Supraviețuirea generală

Supraviețuirea generală a populației chimioterapie nu a fost diferită semnificativ din punct de vedere statistic, în ce privește Crizotinib versus chimioterapie.

Nu a fost stabilit un beneficiu suplimentar al Crizotinib, comparativ cu chimioterapia (Docetaxel / Pemetrexed) în ce privește supraviețuirea generală.

Morbiditate

În cadrul studiului, datele privind simptomele au fost colectate folosind Sondajul privind calitatea vieții al Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratamentul Cancerului - Core 30 (EORTC QLQ-C30) și EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (Cancer Pulmonar) (LC13). Cu toate acestea, AF nu a prezentat evaluări ale simptomelor în dosar.

Nu a fost stabilit un beneficiu suplimentar al Crizotinib, comparativ cu chimioterapia (Docetaxel / Pemetrexed) în ce privește morbiditatea (patologia).

Calitatea vieții legată de sănătate

Dosarul nu a prezentat rezultate privind calitatea vieții legate de sănătate, măsurate prin intermediul dimensiunilor europene privind calitatea vieții 5 (EQ-5D) pentru populația chimioterapie, deși acest sondaj a fost utilizat în studiu. Rezultatele privind calitatea vieții măsurate de instrumentul EORTC QLQ-C30 specific bolii au demonstrat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile de tratament, pentru 5 din 6 subscale. Cu toate acestea, intervalele de încredere de 95% din estimările efectelor asociate au fost complet peste



pragul de irelevanță pentru 2 dintre aceste 5 subscale (starea generală de sănătate / calitatea vieții din prisma sănătății și funcția fizică).

În concluzie, luând în considerare riscul ridicat de bias, există o indicație a beneficiului suplimentar al Crizotinibului în comparație cu chimioterapia (Docetaxel / Pemetrexed) în calitatea vieții legate de sănătate (instrument specific EORTC QLQ-C30).

Rezultate în ce privește populația BSC

Nu au existat rezultate în dosarul deșus privind populația BSC.

Contexte de administrare	Terapia comparativă adecvată:	Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar
Tratamentul cancerului pulmonar cu celule non-mici NSCLC pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic, stadiu avansat, tratat anterior, pentru pacienții cărora li s-a recomandat chimioterapie (populație chimioterapie)	Chimioterapie (Docetaxel sau Pemetrexed)	Beneficiul suplimentar nu a fost dovedit
Tratamentul cancerului pulmonar cu celule non-mici NSCLC pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic, stadiu avansat, tratat anterior, pentru pacienții cărora nu li s-a recomandat chimioterapie (populație BSC)	Best-Supportive-Care	Beneficiul suplimentar nu a fost dovedit

ALK: kinaza limfomului anaplastic; NSCLC: non small cell lung cancer (cancer pulmonar cu celule non-mici); BSC: best supportive care (cel mai bun tratament de susținere)

Nu a fost stabilit un beneficiu suplimentar adițional pentru pacienții adulți cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic, stadiu avansat, tratat anterior. Prezentarea generală a beneficiilor adăugate se bazează pe agregarea beneficiilor suplimentare aferente obiectivelor, în subpopulații care au rezultat din terapia comparativă adecvată. Comitetul Federal german decide existența sau nu, a beneficiului terapeutic adițional adus de crizotinib.



2.2.4. G-BA

Conform rezoluției privind evaluarea medicamentului crizotinib, având indicația menționată la punctul 1.9, emisă de către Comitetul Federal Comun în data de 2 mai 2013, administrarea crizotinibului aduce un **beneficiu medical suplimentar substanțial**, comparativ cu chimioterapia cu Docetaxel sau Pemetrexed.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul crizotinib este rambursat în **18** state membre ale Uniunii Europene pentru tratamentul neoplasmului pulmonar altul decât cel cu celule mici, ALK pozitiv. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Grecia, Germania, Ungaria, Irlanda, Luxemburg, Regatul Unit, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

Cu excepția Irlandei, unde s-a păstrat confidențialitatea datelor privind nivelul de rambursare, statele enumerate compensează medicamentul crizotinib în regim de 100%.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, completat și modificat ulterior, cu ultima completare din data de 26 octombrie 2018, nu sunt rambursate medicamente cu indicația de administrare ca a doua linie terapeutică pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic.

Niciuna dintre terapiile rambursate nu se adresează țintit neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratați anterior, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv).

În schimb, medicamentul crizotinib acoperă această necesitate terapeutică.

Supraviețuirea globală a pacienților care prezintă această patologie, este influențată favorabil de terapiile administrate.

În tratamentul cancerului pulmonar nonmicrocelular (NSCLC) conform multiplelor studii^{1,2,3} și metaanalize ce au evaluat eficiența chimioterapiei în a doua linie de tratament (sau subsecvent) supraviețuirea pacienților nu a depășit

¹ Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000;18(10):2095-2103.

10 luni în ciuda tratamentului activ. În cazul pacienților ce nu au primit tratament activ supraviețuirea nu a depășit 5 luni.

Trial	Treatment	N	Histologie	PFS median	OS median
Shepherd, 2000 ¹	Docetaxel 75 mg/m ²	55	NSCLC – indiferent de histologie	10.6 săptămâni	7.5 luni
	Docetaxel 100 mg/m ²	49		10.6 săptămâni	5.9 luni
	Paleatie	100		6.7 săptămâni	4.6 luni
Fosella, 2000 ²	Docetaxel 75 mg/m ²	125	NSCLC – indiferent de histologie		5.7 luni
	Docetaxel 100 mg/m ²	125			5.5 luni
	Vinorelbine/ifosfamid	123			5.6 luni
Scagliotti, 2009 ³	Pemetrexed	205	Non-epidermoid	3.1 luni	9.3 luni
	Docetaxel	194		3.0 luni	8.0 luni

Speranța medie de supraviețuire pentru acești pacienți (linia 2-a și subsecvent) este mult mai mică de 12 luni.

Prin urmare, apreciem că crizotinib reprezintă **singura alternativă terapeutică** pentru pacienții cu **neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratați anterior, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)**, aducând un beneficiu de supraviețuire semnificativ. În absența tratamentului țintit speranța de viață scade semnificativ sub 12 luni.

4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Rezultatele obținute în studiul clinic PROFILE 1007, randomizat care compară crizotinib cu regimul de chimioterapie standard (pemetrexed sau docetaxel) la pacienții cu cancer bronho- pulmonar ALK + altul decât cel cu celule mici, stadiu avansat și fără răspuns la prima linie de tratament prin chimioterapie, au evidențiat că mediana

² Fosella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-smallcell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2000;18(12):2354-2362.

³ Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. Oncologist. 2009;14(3):253-263.



supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 7,7 luni în grupul crizotinib față de 3,0 luni în grupul de chimioterapie, o diferență absolută de 4,7 luni în favoarea grupului crizotinib (RR = 0,49 IC95% : [0,37 - 0,64] ; p <0,0001).

Prin urmare DCI Crizotinibum este singura alternativă terapeutică țintită pentru tratamentul neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratați anterior, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv) care crește supraviețuirea medie fără progresia bolii cu minim 3 luni.

4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

În conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare dacă este utilizat pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului [...]”. Și ordinul 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, definește ” DCI pentru boli rare – [...] DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului”. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune.

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratați anterior, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv) **nu este inclus pe lista bolilor rare**. Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019) întocmit de orphanet:

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf.

În acest raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN, neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratați anterior, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK-pozitiv) nu este clasificat ca și boală rară.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ	TOTAL
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic		
1.1. HAS – aviz favorabil rambursării: BT important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		



2.1. NICE/SMC – aviz favorabil rambursării, fără restricții comparativ cu RCP	15	15
2.2. IQWIG/G-BA –atestă existența unui beneficiu medical suplimentar semnificativ	15	15
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE		
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE -18 state	25	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	10	10
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	0	0
TOTAL PUNCTAJ	90 de puncte	

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI crizotinibum întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI crizotinibum cu indicația: „*pentru tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, tratat anterior, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)*”.

Raport finalizat in data de:25.05.2020

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu