



**MINISTERUL SĂNĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

---

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: CRIZOTINIBUM**

### **INDICAȚIE:**

**TRATAMENTUL ADULTILOR CU NEOPLASM BRONHO-PULMONAR ALTUL DECAT  
CEL CU CELULE MICI (NSCLC) AVANSAT, POZITIV PENTRU ROS 1**

Data depunerii dosarului	20.02.2019
Număr dosar	21175

**PUNCTAJ: 84**

---



## 1. DATE GENERALE

### 1.1. DCI: Crizotinibum

1.2.1. DC: Xalkori 200 mg capsule, Xalkori 250 mg capsule

### 1.2. Cod ATC: L01XE16

1.3. Data eliberării APP: 23.10.2012

1.4. Deținătorul de APP: Pfizer Limited - Marea Britanie

1.5. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.6. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

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

### 1.7. Prețul conform Ord 1301/2008 actualizat:

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

### 1.8. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP<sup>1</sup>-ului Xalkori

<b>Indicație</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
• Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ROS1	Schema de doze recomandată pentru Xalkori este de 250 mg de două ori pe zi (500 mg pe zi), administrate în mod continuu*.	Conform RCP[1], În cadrul Studiului 1007, durata mediană a tratamentului de studiu Pentru pacienții cu NSCLC cu mutația ROS1-pozitivă, în cadrul studiului 1001 (N=53), durata mediană a tratamentului a fost de 101 săptămâni.

\*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. Date generale despre neoplasmul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici ROS1 pozitiv avansat**

Oncogena *ROS1* este descoperită recent iar experții clinicieni au constatat ca mai puțin de 2% dintre persoanele cu diagnostic de neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) suferă de NSCLC avansat *ROS1*-pozitiv. Oncogena *ROS-1* pozitiv este considerată a fi prezentă aproape exclusiv în NSCLC fără celule scuamoase, în principal în tumorile cu aspect histologic de adenocarcinom.

Crizotinibum, un inhibitor eficace al activității kinazei *ROS1*, este aprobat de FDA pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, pozitiv pentru *ROS 1*. Determinarea genei pentru *ROS 1* se bazează pe testul de fluorescență FISH.

Cea mai des-întalnită formă a cancerului pulmonar histologic este non small cell lung cancer (NSCLC), care reprezintă 80% din formele cancerul pulmonar. În prezent, există două subtipuri identificate de NSCLC care au terapii aprobate pentru tratamentul lor: mutații ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) și rearanjamente în limfomul anaplastic kinaza (ALK); tumorile care conțin aceste modificări genetice răspund bine la tratamentul cu inhibitorii specifici de tirozin kinază.

În plus față de EGFR și ALK, alte variante oncogene ale NSCLC includ receptorul factorului de creștere al hepatocitelor (HGFR, c-MET), GTPaza KRAS, factorul uman de creștere epidermică pentru receptorul 2 (HER2), RTK și *ROS1* (*c-ros*). Studiile preclinice și clinice demonstrează că *ROS1* poate fi inhibat în mod eficient de către inhibitorul de tirozin kinază crizotinibum care este aprobat de către FDA și EMA ca tratament pentru pacienții cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK pozitiv).

Crizotinibum, a fost recent aprobat de FDA pentru pacienții cu NSCLC avansat *ROS1*-pozitiv, prin urmare, detectarea rearanjamentelor acestei gene este esențială pentru tratamentul optim al pacienților NSCLC pozitivi cu *ROS1*. Rearanjamentele genomice care implică *ROS1* apar în 1-2% din NSCLC. NSCLC *ROS-1* pozitiv este un subtip rar de cancer pulmonar iar comparativ cu tipurile mai frecvente de cancer pulmonar, acesta se poate manifesta la pacienții mai tineri, nefumatori sau fumatori ocazionali.

Spre deosebire de ALK, în care partenerul de fuziune asigură un domeniu de dimerizare care induce o oligomerizare constitutivă și astfel o activare a kinazei, mecanismul prin care proteinele de fuziune *ROS1* devin active constitutiv nu este exact cunoscut. De fapt, mulți dintre partenerii cunoscuți de fuziune *ROS1* nu conțin domenii de dimerizare. Ce este cunoscut este că mai multe căi de semnalizare sunt activate de proteinele de fuziune *ROS1*. S-a demonstrat că FIG-*ROS1*, CD74-*ROS1* sau SCD4-*ROS1* în fibroblasti sau celule Ba / F3 au ca rezultat auto-fosforilarea *ROS1* și fosforilarea SHP-2, MAP-ERK kinazei, ERK, STAT3 și



AKT iar aceste efecte au fost blocate prin inhibiție farmacologică a lui *ROS1*. Localizarea celulara și semnalizarea în aval pot diferi în funcție de partenerul de fuziune al *ROS1*, dar în general căile activate implică căi comune de creștere și supraviețuire care sunt de asemenea activate de alte RTK.

La reuniunea PACE (Pacient and clinician engagement) s-a discutat valoarea adăugată a crizotinibului în tratarea NSCLC ROS-1 pozitiv, subiectele cheie fiind:

- NSCLC ROS-1 pozitiv este un subtip rar de cancer pulmonar avansat. Pacienții sunt adesea diagnosticați cu boala în stadiu avansat, când simptomele precum senzația de lipsa de aer, scăderea în greutate, durerea toracică și oboseala au un impact semnificativ asupra vieții cotidiene;
- Crizotinibum este singura terapie țintită disponibilă pentru acest grup de pacienți;
- Dovezile limitate indica faptul ca crizotinibul este un tratament eficient pentru pacienții cu boala ROS-1 pozitivă. Acesta este asociat cu o rată bună de răspuns și întârzie progresia bolii, care ar trebui sa le permită pacienților să traiască bine mai mult timp și să aibă un impact pozitiv asupra calității vieții;
- Se anticipează că utilizarea crizotinibumului întârzie nevoia de chimioterapie la pacienții cu boala ROS-1 pozitivă;
- Participanții la PACE au subliniat efectele secundare importante asociate cu chimioterapia, care pot avea un impact sever asupra pacienților și a familiilor acestora. Ca și la populația cu boală ALK-pozitivă, se preconizează ca tratamentul cu crizotinibum va fi tolerat mai bine decât chimioterapia la populația cu boala ROS-1 pozitivă, oferindu-le pacienților șansa să traiască o viață normală pentru o perioadă mai lungă;
- Este de așteptat ca disponibilitatea unei opțiuni de tratament eficiente și bine tolerate să reducă povara psihologică asociată cu această boală;
- În opoziție cu chimioterapia, crizotinibum este administrat pe cale orală, pacienții având posibilitatea de a fi tratați acasă și reducând necesitatea vizitelor la spital.

### **3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE**

#### **3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS**

Xalkori a fost evaluată de către Comisia de Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 5 iulie 2017.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR )** prezentat de medicamentul crizotinibum este:
  - redus în prima linie,



- 
- moderat în a doua linie și în continuare, în tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular (CPCNM) în stadiu avansat, cu rearanjarea ROS1 (Proto-oncogen 1, Receptor tirozin kinază).
  - Xalkori nu aduce o îmbunătățire a beneficiului terapeutic adițional (ASMR V, inexistent) în tratamentul de primă linie sau de a doua linie în la pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular (CPCNM) pozitiv pentru ROS1 (Proto-oncogen 1, Receptor tirozin kinază) și avansat.

Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru utilizarea în spital și pentru includerea Xalkori în sistemul de compensare. Procentul de rambursare propus pentru această indicație a fost de 100%.

### **3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE**

Xalkori a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 4 iulie 2018.

În raportul NICE TA 529 medicamentul crizotinibum este recomandat ca opțiune terapeutică în cadrul Cancer Drugs Fund (Fondul pentru Medicamente Oncologice) pentru tratamentul neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) ROS1-pozitiv avansat la adulți, dacă compania oferă discount-ul negociat în schema de acces pentru pacienți.

Această recomandare nu are rolul de a afecta tratamentul cu crizotinibum inițiat în cadrul NHS înainte de publicarea acestui ghid. Persoanele care primesc tratament neinclus în această recomandare pot continua administrarea acestuia fără schimbări în schemele de finanțare stabilite pentru ei înainte de publicarea acestui ghid, până în momentul în care vor decide, împreună cu medicul lor, că oprirea acestuia este justificată.

Aviz pozitiv fara restrictii fata de RCP.

### **3.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC**

Xalkori a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (1329/18) a fost publicat în data de 4 mai 2018. Utilizarea crizotinibum în această indicație a fost luată în considerare de Scottish Medicines Consortium folosind cadrul său decizional pentru evaluarea medicamentelor ultra-orfane.

Medicamentul cu DCI crizotinibum este acceptat pentru utilizarea în cadrul NHS pentru tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat *ROS1-pozitiv*.

---



Într-un studiu restrâns, deschis, cu un singur braț, de fază I, derulat pe pacienți cu NSCLC ROS1-pozitiv, tratamentul cu crizotinibum a obținut o rata a răspunsului obiectiv de 70%.

Experții au concluzionat că comparatorii relevanți pentru practica clinică din Scoția sunt: Pemetrexed plus cisplatină, apoi întreținere cu pemetrexed. Aviz pozitiv fara restrictii fata de RCP.

### 3.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Medicamentul crizotinibum a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWiG, la solicitarea, Comitetului Federal Comun (G-BA), în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, la pacienți adulți cu diagnostic de neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat cu c-ros oncogenă 1 (ROS1)-pozitiv. Raportul de evaluare a fost publicat în data de 20 septembrie 2016.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic, a fost analizat crizotinibum în comparație cu tratamentul comparator adecvat (ACT) specificat de G-BA .

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de crizotinibum versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania este prezentat în tabelul de mai jos.

**Tabel 1: Crizotinibum – Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar**

<b>Pacienți naivi la tratament<sup>b</sup> cu NSCLC avansat ROS1-pozitiv</b>			
1	Pacienți cu status de performanță ECOG 0, 1 sau 2	<b>Cisplatină în combinație cu un agent citostatic de a treia generație</b> (vinorelbina sau gemcitabina sau docetaxel sau paclitaxel sau <b>pemetrexed</b> ) în funcție de statusul de aprobare sau <b>carboplatină în combinație cu un agent citostatic de a treia generație<sup>c</sup></b> (doar la pacienții cu risc crescut de a manifesta efecte secundare induse de cisplatină în contextul unei terapii combinate; vezi Anexa VI la Secțiunea K din Directiva în domeniul farmaceutic)	Nu a fost dovedit un beneficiu adițional
	Pacienți cu status de performanță ECOG 2	Ca alternativă la terapia combinată cu compuși de platină: monoterapie cu gemcitabina sau vinorelbina	Nu a fost dovedit un beneficiu adițional
<b>Pacienți tratați anterior cu diagnostic de NSCLC avansat ROS1-pozitiv</b>			



2a	Pacienții la care tratamentul cu docetaxel sau cu pemetrexed constituie o opțiune	Docetaxel sau pemetrexed	Nu a fost dovedit un beneficiu adițional
2b	Pacienții la care tratamentul cu docetaxel sau cu pemetrexed nu constituie o opțiune	Cea mai bună îngrijire paliativă	Nu a fost dovedit un beneficiu adițional
<p>a: Prezentarea ACT respectiv specificat de G-BA. În cazurile în care, luând în considerare ACT specificate de G-BA, compania putea să aleagă un tratament comparator dintre mai multe opțiuni, alegerea corespunzătoare a societății farmaceutice este marcată cu litere îngroșate.</p> <p>b: Se presupune că pacienții cu NSCLC au stadiul IIIB până la IV de boală (stadializare conform cu IASLC, UICC), fără indicație de rezecție curativă, radioterapie sau radiochimioterapie. Tratamentul este paliativ.</p> <p>c: Și în acest caz, compania a ales pemetrexed pentru a-l adăuga la combinația terapeutică.</p> <p>ACT: tratament comparator adecvat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Comitetului Federal Comun din Germania; IASLC: Asociația internațională pentru studiul cancerului pulmonar; NSCLC: neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici; ROS1: c-ros oncogenă 1; UICC: Uniunea pentru controlul internațional al cancerului</p>			

Procedura pentru obtinerea unei declaratii globale privind beneficiul suplimentar reprezinta o propunere a IQWiG. G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

### 3.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Xalkori a fost evaluat tehnic de către de autoritățile competente din Germania (Comitetului Federal Comun - G-BA), iar raportul a fost publicat în data de 16 martie 2017 .

În vederea evaluării beneficiului terapeutic adițional al medicamentului crizotinibum , pentru pacienții cu carcinom pulmonar *ROS1*-pozitiv, avansat, fără celule mici (NSCLC) netratați anterior, a fost analizat tratamentul cu crizotinibum comparativ cu ACT astfel:

- pacienții cu status de performanță ECOG 0, 1 sau 2: a fost analizat tratamentul cu crizotinibum comparativ cu Cisplatină în combinație cu un citostatic de a treia generație (vinorelbina sau gemcitabina sau docetaxel sau paclitaxel sau pemetrexed) cu respectarea statutului de autorizare sau Carboplatină în combinație cu un citostatic de a treia generație (numai pentru pacienții cu risc crescut de efecte secundare induse de cisplatină în cadrul unei terapii combinate; a se vedea



Anexa VI la Secțiunea K din Directiva privind medicamentele). Nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar.

- pacienții cu status de performanță ECOG 2: a fost analizat tratamentul cu crizotinibum comparativ cu terapia combinată cu compuși de platină: monoterapie cu gemcitabină sau vinorelbina. Nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar pentru

În cazul pacienților cu carcinom pulmonar ROS1-pozitiv, avansat, fără celule mici (NSCLC) tratați anterior:

- pacienții la care tratamentul cu docetaxel sau cu pemetrexed constituie o opțiune- nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar pentru tratamentul cu crizotinibum comparativ cu docetaxel sau pemetrexed;
- pacienții la care tratamentul cu docetaxel sau cu pemetrexed nu constituie o opțiune- nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar pentru tratamentul cu crizotinibum comparativ cu cel mai bun tratament simptomatic.

Medicamentul Crizotinibum în tratamentul adulților cu carcinom pulmonar ROS1-pozitiv, avansat, fără celule mici (cancer pulmonar fără celule mici, NSCLC) a primit aviz pozitiv și este rambursat prin decizia G-BA din 16 martie 2017 în Germania.

Inițierea și supravegherea tratamentului cu crizotinibum trebuie să fie efectuate numai de către medici specialiști de medicină internă, hematologie și oncologie cu experiență în tratamentul pacienților cu carcinom pulmonar fără celule mici, precum și de către medici specialiști de medicină internă și pneumologie sau medici specialiști în medicină pulmonară și alții, medici care participă la acordul oncologic din alte grupuri de specialitate.

Statutul ROS1-pozitiv al NSCLC trebuie să fie dovedit înainte de începerea tratamentului cu crizotinibum.

#### **4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE**

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP privind rambursarea în statele membre ale Uniunii Europene în conformitate cu ORDINUL MS NR. 861/2014 în ceea ce privește Xalkori (Crizotinibum) cu indicația „tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru ROS1”, Crizotinibum este rambursat în **18** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania,





Grecia, Ungaria, Irlanda, Luxemburg, Regatul Unit al Marii Britanii, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia.

## **5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI**

### **5.1. 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, sunt rambursate 9 medicamente cu indicația de administrare ca primă linie terapeutică pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastatic. Aceste medicamente sunt compensate în regim de 100% și sunt menționate în programul de oncologie listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată.

Cele 10 medicamente destinate tratării afecțiunii amintite sunt:

1. Docetaxel cu indicațiile:

- tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat locoregional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei sau înainte de aceasta.
- tratament în asociere cu cisplatina, al pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune.

2. Pemetrexed cu indicația:

- în asociere cu săruri de platină este indicat ca tratament de primă linie al cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastatic având o altă histologie decât cea cu celule predominant scuamoase.

3. Gemcitabina cu indicația:

- tratamentul de primă intenție al cancerului pulmonar cu alt tip de celule decât cu celule mici, stadiile IIIA sau IIIB sau IV în asociere cu cisplatina.

4. Erlotinib cu indicația:

- tratament de primă linie la pacienții cu cancer bronho-pulmonar non-microcelular (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare EGFR.

5. Bevacizumab cu indicația:





• tratament de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

6. Gefitinib cu indicația:

• pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici - NSCLC (non small cell lung cancer), avansat loco-regional sau metastatic, ale căror tumori exprimă mutații ale tirozinkinazei receptorului factorului de creștere epidermal uman EGFR\_TK.

7. Osimertinib cu indicația:

• tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC), local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR).

8. Pembrolizumab cu indicația:

• în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) > 50%, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

9. Nivolumab cu indicația:

• în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți

10. Vinorelbina cu indicația:

• tratamentul de primă intenție singular sau asociat al cancerului pulmonar cu alte celule decât celule mici avansat local sau metastatic.

Dintre cele enumerate, doar DCI crizotinibum se adresează țintit neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, pozitiv pentru *ROS 1*.

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

Pentru pacienții înrolați într-un studiu clinic de fază III, diagnosticați cu stadiu avansat sau metastatic de neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, de tip non-scuamos, care nu au primit în prealabil chimioterapie, mediana supraviețuirii globale a fost de 11,8 luni (CI 95%: 10,4; 13,2) în urma administrării asocierii cisplatinei la pemetrexed și respectiv de 10,4 luni (CI 95%: 9,6; 11,2) în cazul pacienților care au primit asocierea cisplatină + gemcitabină (rata de hazard ajustată a fost de 0,81, 95%CI: 0,70; 0,94). Supraviețuirea fără progresia bolii a fost de 5,3 luni pentru pacienții alocați la grupul cisplatină + pemetrexed (CI 95%: 4,8;5,7) și respectiv de 4,7 luni pentru pacienții



randomizați la grupul cisplatină + gemcitabină (CI 95%: 4,4; 5,4), rata de hazard ajustată fiind de 0,90, 95% (CI: 95% 0,79; 1,02)<sup>1</sup>.

Administrarea chimioterapiei într-un alt studiu clinic care a înrolat pacienți care prezentau neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, în stadiile avansat sau metastatic, care nu au fost în prealabil tratați cu această terapie, a determinat obținerea unor mediane a supraviețuirii globale de 10,3 luni (pentru pacienții care au primit asocierea paclitaxel+carboplatină) și respectiv de 12,3 luni (pentru pacienții care au primit asocierea paclitaxel+carboplatină+bevacizumab), rata de hazard fiind de 0.79; P = 0.0032.

Mediana supraviețuirii globale poate fi influențată de 3 grupuri de risc (scăzut, moderat și crescut), stabilite în funcție de 4 parametrii: status de performanță, nivelul de LDH, nr. de trombocite și antecedente de fumător, conform unui articol publicat recent în revista „Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research”. Conform noului model de evaluare a scorului prognostic aplicat pacienților cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu stadiu avansat sau metastatic, valorile obținute pentru supraviețuirea globală sunt stratificate în funcție de grupurile de risc identificate: 18,57 luni, 11,17 luni și 8,97 luni (p<0,001). Rezultatele obținute privind supraviețuirea fără progresia bolii au fost de asemenea, stratificate în funcție de cele 3 grupuri de risc: 8,21 luni, 6,87 luni și 4,43 luni.

Pentru pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu stadiu avansat sau metastatic, prezintă în urma administrării chimioterapiei, ca tratament de primă intenție, o speranță de viață de aproximativ 12 luni. Se apreciază că în lipsa chimioterapiei, speranța medie de supraviețuire a pacienților cu această patologie este sub 12 luni, iar medicamentul crizotinibum, raportat la alternativele terapeutice rambursate actual în România, este singura terapie țintită destinată acestora.

#### **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**

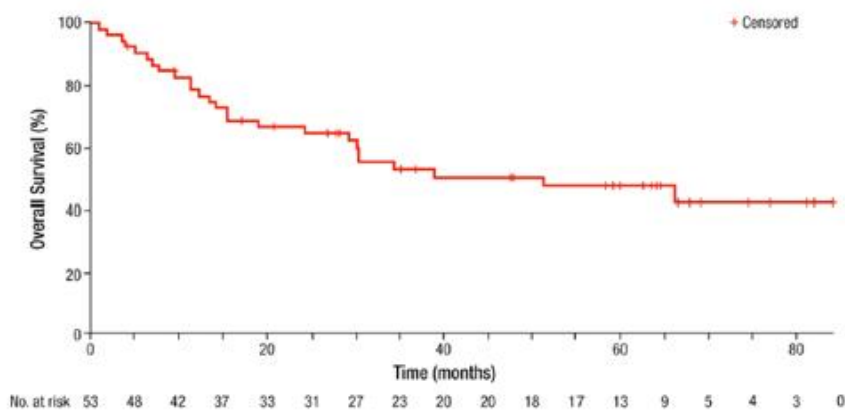
Într-un articol publicat în Aprilie 2019 în revista “Annals of Oncology”<sup>4</sup> în care se continuă analiza datelor din studiul PROFILE 10015, crizotinibum a prezentat activitate anti-tumorală la pacienții cu cancer pulmonar avansat nemodificat cu *ROS-1* (NSCLC). În acest studiu se prezintă activitatea anti-tumorală actualizată, supraviețuirea globală (OS) și datele privind siguranța (urmărirea suplimentară de 46,2 luni) pentru pacienții cu NSCLC avansat ROS1 pozitiv înrolați în studiul PROFILE 1001. În acest studiu, 53 de pacienți au primit crizotinibum, cu o durată medie de tratament de 22,4 luni. La analiza intermediară a datelor, tratamentul a fost continuat la 12 pacienți (23%). Rata de răspuns obiectiv (ORR) a fost de 72% (CI 95%, 58-83), inclusiv 6 răspunsuri complete confirmate și 32 răspunsuri parțiale confirmate; 10 pacienți au prezentat o evoluție stabilă. Răspunsurile au fost durabile (durata mediană a răspunsului a fost de 24,7 luni, CI 95%, 15,2-45,3). Supraviețuirea fără progresie medie a fost de 19,3 luni (CI 95%, 15,2-39,1). În total au fost înregistrate un număr de 26 de decese (49%) (perioada medie



de urmărire de 62,6 luni), din cei 27 de pacienți (51%) rămași, 14 (26%) au fost urmăriți după analiza intermediară a datelor. Durata mediană a supraviețuirii a fost de 51,4 luni (CI 95%, 29,3 – nu s-a atins), iar probabilitățile de supraviețuire la 12, 24, 36 și 48 de luni au fost de 79%, 67%, 53% și, respectiv, 51%

**Figura 1: Supraviețuirea globală.** Este prezentată curba Kaplan-Meier care estimează supraviețuirea globală (OS) în rândul celor 53 de pacienți NSCLC pozitivi cu ROS1 tratați cu crizotinibum în PROFILE 1001. După o urmărire mediană de 62,6 luni, mediana OS a fost de 51,4 luni. Liniile verticale ale curbei indică cenzurarea datelor.

**Tabelul 1: Sumarul datelor de supraviețuire:**



**Tabelul 1: Sumarul datelor de supraviețuire:**

Parameter	ROS1-rearranged NSCLC (N = 53)
Deaths, n (%)	26 (49)
Median duration of follow-up*, months (95% CI)†	62.6 (58.2–66.6)
Median OS, months (95% CI)†	51.4 (29.3–NR)
Survival probability, % (95% CI)§	
6-month	91 (79–96)
12-month	79 (65–88)
24-month	67 (52–78)
36-month	53 (38–66)
48-month	51 (36–64)

\*Estimated using reverse Kaplan-Meier method.

†Based on the Brookmeyer and Crowley method.

§Calculated using normal approximation to the log transformed cumulative hazard function.

CI, confidence interval; NSCLC, non-small-cell lung cancer; NR, not reached; OS, overall survival.



**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare 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**

Cancerul pulmonar include tumori care se formează la nivelul țesuturilor plămânului și de regulă pornesc din epiteliul ce acoperă căile respiratorii. Cancerul pulmonar reprezintă cel mai frecvent tip de cancer la nivel mondial în ultimele decenii. În anul 2012 s-a estimat un număr de 1.8 milioane de cazuri noi, reprezentând 12.9% din toate tipurile noi de cancer. La nivel mondial incidența estimată standardizată pe grupe de vârstă a cancerului pulmonar atât pentru bărbați cât și pentru femei se bazează pe cele mai recente date colectate de Agenția Internațională de Cercetare în Cancer din surse de date publice. 58% din cazuri apar în țările în curs de dezvoltare cu o prevalență scăzută a cancerului pulmonar datorită ratelor scăzute de supraviețuire la 1 și 5 ani.

Cancerul pulmonar este împărțit în 2 categorii majore: NSCLC (cancerului pulmonar non-microcelular) și SCLC (cancer pulmonar micro-celular). Aproximativ 85% din cancerurile pulmonare sunt NSCLC, diagnosticul preliminar fiind realizat cu ajutorul radiografiilor, CT, rezonanța magnetică (MRI), sau tomografii (PET).

Cancerul pulmonar este cel mai frecvent întâlnit la bărbați la nivel mondial (1.2 milioane de cazuri, 16.7% din toate cazurile de cancer), cu rate ridicate în Europa Centrală și de Est și Asia de Est. Rate foarte scăzute sunt estimate în Africa de Vest și Centrală (rate standardizate pe grupe de vârstă de 2.0, respectiv 1.7 per 100,000). În cazul femeilor, ratele de incidență sunt în general mai scăzute, deși, la nivel mondial, cancerul pulmonar este în prezent cauza principală de mortalitate în regiunile dezvoltate (210,000 decese). Cea mai mare incidență este în America de Nord (33.8), Nordul Europei (23.7), și în Australia / Noua Zeelandă (21.7); iar cea mai mică în Africa de Vest și Centrală (1.1, respectiv 0.8)7.

Conform ultimelor estimări, între 1% și 2% din tumorile NSCLC sunt *ROS1* pozitive după cum urmează:

- 11644 cazuri de Cancer Pulmonar (conform Globocan)
- 9897 cazuri NSCLC (85%)
- 742 cazuri recurente (stadiul I, II, III) (30% rata de recurență) + 7423 cazuri în stadiul IV (75% din totalul cazurilor NSCLC) = 8165 cazuri NSCLC metastatic
- 164 cazuri *ROS1* pozitiv (2% din totalul cazurilor NSCLC metastatic)



În cazul României, din estimările de mai sus pentru neoplasmul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) tratat anterior, pozitiv pentru *ROS1* este de 164 pacienți, această prevalență fiind sub limita de 5 cazuri la 10.000 de persoane.

## 6. PUNCTAJUL OBTINUT

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>		
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic scazut/moderat în indicația evaluată	7	7
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>		
2.1. NICE/SMC – fara restricții comparativ cu RCP	15	15
2.2. IQWIG/GBA – medicamentul crizotinibum nu aduce un beneficiu terapeutic adițional față de comparator	7	7
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 18 țări</b>	25	25
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>		
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	10	10
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>84</b>	

## 7. 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*.

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **crizotinibum** pentru indicația: „Tratamentul adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru *ROS1*”.





## 9. Bibliografie

1. Rezumatul caracteristicilor produsului - XALKORI 200 mg capsule XALKORI 250 mg capsule, [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xalkori-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_ro.pdf)
2. Giorgio Vittorio Scagliotti et al. , Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer, *Journal Of Clinical Oncology*, volume 26, number 21, july 20 2008
3. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-2550.
4. Gong J et al., A Clinical Prognostic Score to Predict Survival of Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Receiving First-Line Chemotherapy: A Retrospective Analysis, *Med Sci Monit*. 2018 Nov 17;24:8264-8271, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30446633>
5. A T Shaw, G J Riely, Y -J Bang, D -W Kim, D R Camidge, M Varella-Garcia, A J Lafrate, G I Shapiro, T Usari, S C Wang, K D Wilner, J W Clark, S -H I Ou, Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001, *Annals of Oncology*, , mdz131, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131>
6. A. Shaw, G.J. Riley, Y-J. Bang, D-W. Kim, D.R. Camidge, M. Varella-Garcia, A.J. Lafrate, G. Shapiro, M. Winter, T. Usari, S.C. Wang, K. Wilner, J.W. Clark, S-H.I. Ou, Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from PROFILE 1001, *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl\_6, 1 October 2016, 1206PD, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw383.07>
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
8. American Cancer Society (ACS). What are the key statistics about lung cancer? 2013. Available at: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-Non-smallcell/detailedguide/Non-small-cell-lung-cancer-key-statistics>
9. Lukas Bubendorf et al; Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations; *Virchows Arch* (2016) 469:489–503 DOI 10.1007/s00428-016-2000-3
10. Julian R. Molina, et al, Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship, *Mayo Clin Proc*. 2008 May ; 83(5): 584–594.
11. Hidetaka Uramoto, Fumihiko Tanaka, Recurrence after surgery in patients with NSCLC, *Transl Lung Cancer Res* 2014;3(4):242-249, doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.12.05
12. Ruxandra Ulmeanu, Beatrice Mahler, et al, DIAGNOSTICUL IMAGISTIC AL NEOPLASMULUI BRONHOPULMONAR LIMITE SI CONSECINTE, *Medicina modernă*, 2010, vol. XVII, nr. 8

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu