



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**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

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

**DCI: CRIZOTINIBUM**

**INDICAȚIE: TRATAMENTUL DE PRIMĂ INTENȚIE AL ADULȚILOR CU NEOPLASM  
BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI AVANSAT, POZITIV PENTRU  
KINAZA LIMFOMULUI ANAPLAZIC**

Data depunerii dosarului	23.10.2017
Numărul dosarului	32102

**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

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică

<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>

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

<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>

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

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Xalkori în monoterapie este indicat pentru tratamentul de primă intenție al adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (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*.	În cadrul Studiului 1014, durata mediană a tratamentului de studiu la pacienții din brațul de tratament cu crizotinib a fost de 47 de săptămâni; durata mediană a tratamentului la pacienții din brațul de tratament cu chimioterapie care au trecut pe tratament cu crizotinib a fost de 23 de săptămâni. Pentru pacienții cu NSCLC cu mutația ALK-pozitivă, în cadrul Studiilor 1001 și 1005, durata mediană a tratamentului a fost de 57 și respectiv, de 45 de 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 (≥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 creșterea 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 [2]. Raportul de evaluare elaborat de către Comisia de Transparență din Franța a fost publicat la data de 22 mai 2017 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 3,5% 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
2. gemcitabină
3. docetaxel
4. vinorelbina



5. cisplatină.

**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:

- rezultatele studiului clinic pivot cu protocol 1014,
- un rezumat al testării IFCT 1302 la care au participat pacienți care au urmat în prealabil un tratament pentru neoplasmul pulmonar
- rezultatele studiului clinic de fază 1, cu protocol 1001, care a inclus o populație heterogenă de pacienți (naivi [n = 22] și pretratați)
- rezultatele studiului non-comparativ cu protocol 1005 care a înrolat pacienții pre-tratați
- rezultatele studiului pivot cu protocol 1007 efectuat în vederea obținerii autorizației pentru crizotinib ca linia a doua terapeutică.

Având în vedere că majoritatea datelor depuse de solicitant nu se refereau la indicația menționată la punctul 1.9. (primă linie terapeutică), experții francezi au evaluat exclusiv rezultatele studiului clinic 1014 pentru stabilirea beneficiului terapeutic adus de crizotinib ca terapie de primă intenție.

**Studiul clinic cu protocol 1014**

1. *Tipul studiului:*

- faza III, randomizat, deschis, multicentric

2. *Data începerii studiului și durata desfășurării acestuia:*

- perioada includerii pacienților în studiu: 13 ianuarie 2011-iulie 2013
- data efectuării analizei statistice: 30 noiembrie 2013

3. *Obiectivul studiului:*

- compararea eficacității și siguranței crizotinibului cu chimioterapia standard (pemetrexed/cisplatin sau pemetrexed/carboplatin), ca tratamente de primă linie pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm pulmonar non-microcelular, stadiu avansat, ALK pozitiv

4. *Criteriile principale de includere:*

- femeie sau bărbat cu vârsta  $\geq 18$  ani;
- diagnostic histologic sau citologic de carcinom non-epidermoid, confirmat;
- prezența unei translocări ALK; Starea ALK a fost determinată utilizând testul FISH (Vysis ALK Break Apart FISH dezvoltat de Abbott Molecular). Aceasta este o tehnică de hibridizare fluorescentă in situ cu sonde de separare. Starea ALK + este definită prin creșterea distanței dintre sondele 5' și 3' sau pierderea sondei 5';
- tumori măsurabile conform criteriilor RECIST versiunea 1.1;
- valoarea indicelui de performanță ECOG PS între 0-2;
- absența administrării tratamentului sistemic anterior pentru stadiul avansat sau metastatic (cu excepția chimioterapiei adjuvante administrate în stadiile I-III) sau a inițierii unei asocieri între



chimioterapie și radioterapie, pentru o afecțiune local avansată, sau tratamentul a fost administrat cu cel puțin 12 luni înainte de evidențierea progresiei bolii;

- absența tulburărilor funcționale hepatice, hematologice și renale;
- pacienții cu metastaze cerebrale au fost considerați eligibili dacă:
  - au fost tratați anterior, iar starea lor a fost considerată stabilă dpdv neurologic
  - nu a fost necesară inițierea corticoterapiei (dexametazonă, de exemplu) timp de cel puțin 2 săptămâni
  - nu au primit niciunul dintre tratamentele contraindicate menționate la criteriile de excludere;
- absența intervențiilor chirurgicale în ultimele 4 săptămâni, înainte de inițierea tratamentului. În ultimele 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului, ședințele de radioterapie (cu excepția celei paliative) sau intervențiile chirurgicale minore nu vor fi efectuate. Orice radioterapie paliativă ( $\leq 10$  ședințe) trebuie finalizată cu cel puțin 48 de ore înainte de administrarea tratamentului. Înainte de administrarea medicației de studiu se impune remisia toxicității acute ( $\leq$  gradul 1), cu excepția alopeciei.

5. *Criteriile principale de non-includere:*

- pacient tratat într-un alt studiu clinic;
- pacient care a primit în prealabil terapie care a vizat mutația ALK;
- meningită carcinomatoasă sau afectare leptomeningeală;
- existența compresiei medulare;
- infarct miocardic, angina instabilă sau severă, bypass coronarian sau la nivelul arterelor periferice sau accident vascular cerebral, inclusiv accident ischemic tranzitor, evenimente care au avut loc în ultimele 3 luni înainte de includerea în studiu;
- insuficiență cardiacă congestivă;
- aritmie cardiacă persistentă de grad  $\geq 2$  conform clasificării Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE); fibrilație atrială necontrolată (indiferent de grad) sau un interval QTc mai mare de 470 msec;
- neuropatia periferică de grad (CTCAE)  $\geq 1$ ;
- antecedente sau prezența fibrozei interstițiale diseminate sau bilaterale de grad 3 sau 4 sau boala pulmonară interstițială;
- tratament anterior cu crizotinib;
- sarcina sau alăptarea;
- administrarea unui medicament sau consumul de substanțe cunoscute sub denumirea de inhibitori potențiali ai citocromului P450 (CYP) 3A4 în decursul ultimelor 7 zile înainte de inițierea primei doze de crizotinib;
- utilizarea medicamentelor cunoscute ca inductoare potențiale ale citocromului P450 (CYP) 3A4, în ultimele 12 zile înainte de administrarea primei doze de crizotinib;
- utilizarea concomitentă a substraturilor CYP3A4 cu o marjă terapeutică îngustă;
- antecedente personale patologice de cancer (altul decât neoplasmul pulmonar actual) în ultimii 3 ani;
- infecție cunoscută cu HIV.

6. *Medicamentele de investigație clinică:*

Pacienții au primit unul din următoarele două tratamente:

- Crizotinib 250 mg de două ori pe zi, per os



- Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> iv. + Cisplatină 75 mg/m<sup>2</sup> sau Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> iv. + Carboplatină ( cu doza corespunzătoare unei valori a parametrului ASC de 5 sau 6 mg/ml/min).

Alegerea între cisplatină și carboplatină a fost lăsată la discreția investigatorului.

Durata ciclului de tratament a fost considerată a fi de 21 de zile. Pacienții au primit până la maxim 6 cicluri de chimioterapie. La sfârșitul celui de-al 6-lea ciclu, pacienții au rămas în studiu, fiind monitorizați, însă fără a primi tratament suplimentar (de exemplu, tratament de întreținere) până când a fost constatată progresia bolii de către un comitet independent de examinare constituit din medici radiologi. Protocolul de studiu a permis, în cazul înregistrării progresiei bolii, trecerea de pe un braț de tratament pe altul.

Protocolul nu a inclus, însă, posibilitatea administrării tratamentului de întreținere cu pemetrexed, așa cum este prevăzut în prezent în RCP corespunzător, deoarece la momentul elaborării studiului PROFILE 1014, administrarea unui tratament de întreținere nu reprezenta o practică clinică obișnuită.

Tratamentul investigat a fost administrat până la:

- progresia bolii, definită în conformitate cu criteriile RECIST (criterii utilizate în cazul tumorilor solide); progresia bolii a fost stabilită de către un comitet independent de examinare alcătuit din medici radiologi.
- apariția toxicității
- întreruperea voluntară a medicației de studiu
- decesul pacientului.

În pofida evoluției bolii, pacienții randomizați în grupul tratat cu crizotinib au avut posibilitatea de a-și continua tratamentul atât timp cât beneficiul clinic s-a menținut.

#### 7. Criterii de evaluare a eficacității:

- ◆ Criterii de evaluare primare:
  - **supraviețuirea fără progresia bolii (PFS)** definită fie ca timpul dintre randomizare și primele semne obiective de progresie tumorală fie ca perioada de timp, cuprinsă între randomizare și deces, indiferent de cauză.
- ◆ Criterii de evaluare secundare:
  - **supraviețuirea globală**
  - **rata de răspuns obiectiv** (Objective Response Rate -ORR) a fost apreciată în funcție de criteriile de evaluare a răspunsului terapeutic pentru tumori solide (criteriile RECIST)
  - **durata răspunsului la tratament:** definită ca perioada de timp dintre prima dovadă documentată a răspunsului parțial sau complet și prima dovadă documentată a evoluției bolii sau a decesului (toate cauzele), în funcție de evenimentul care apare primul.
  - **timpul până la obținerea răspunsului la tratament:** definit ca perioada de timp dintre randomizare și data la care s-a înregistrat răspunsul la tratament (parțial sau complet)
  - **rata de control a bolii:** definită ca procentul de pacienți care prezintă răspuns parțial sau complet sau a căror boală neoplazică este considerată stabilă în săptămâna 12 de tratament.
  - **timpul până la progresie:** definit ca intervalul de timp dintre randomizare și prima dovadă documentată de extindere a bolii.
  - **timpul până la deteriorare** raportat de pacienți, este un criteriu compozit care include:
    - durere toracică
    - dispnee
    - tuse.



Acești parametri au fost evaluați prin utilizarea chestionarului QLQ-LC13.

Timpul până la deteriorare a fost definit ca timpul dintre randomizare și data la care a fost observată o deteriorare în cazul unui criteriu, dintre cele menționate anterior (durere toracică, dispnee și tuse). Deteriorarea clinic semnificativă s-a stabilit a fi prezentă atunci când există o creștere de  $\geq 10$  puncte a scorului determinat prin raportare la momentul inițial.

➤ **calitatea vieții** determinată prin utilizarea următoarelor chestionare:

- ▼ Cancer QLQ-C30
- ▼ Cancer pulmonar QLQ-LC13
- ▼ EQ5D (index VAS).

#### 8. Dimensiunea eșantionului de pacienți:

Dimensiunea eșantionului de pacienți a fost estimată în funcție de criteriul primar.

Conform datelor din literatura de specialitate, la pacienții diagnosticați cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii obținută după administrarea chimioterapiei ca primă linie de tratament a fost situată între 4,5 și 6,1 luni. În studiul IPASS, mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 6,6 luni la pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație EGFR prezentă, tratați cu asocierea dintre paclitaxel și carboplatină, ca primă linie de tratament.

În acest studiu, pentru pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, ALK+, ipotetic, a fost luată în considerare o creștere de 6 luni a supraviețuirii fără progresia bolii.

Dimensiunea eșantionului de pacienți, în cazul studiului 1014, a fost determinată având în vedere referințele menționate precum și ipoteza că o îmbunătățire cu 50% a supraviețuirii fără progresia bolii (6 până la 9 luni) în brațul tratat cu crizotinib ar fi relevantă din punct de vedere clinic. S-a luat în calcul apariția a 229 de evenimente de "progresie a bolii" în ambele brațe de tratament, evaluate printr-un test de logaritmare cu caracter unilateral, cu un nivel de semnificație de 0,025, în scopul detectării unor diferențe între rezultatele obținute între cele două grupuri de tratament, cu o putere de 85%.

Prin urmare, a fost ales un eșantion de 334 de pacienți (167 pacienți din fiecare grup). Pragul de semnificație al criteriilor de evaluare primare și secundare a fost situat la 0,0247 (prin utilizarea testului unilateral).

#### 9. Metoda de randomizare:

Pacienții au fost randomizați în raport de 1: 1 la unul din două grupuri de tratament: crizotinib și chimioterapie (pemetrexed/cisplatin sau pemetrexed/carboplatin). A fost aplicată stratificarea pacienților în funcție de următorii parametri:

- indice de performanță ECOG PS (0-1, 2)
- originea etnică (asiatică sau non-asiatică)
- prezența sau absența metastazelor cerebrale.

#### 10. Rezultate:

343 de pacienți au fost incluși în studiu pe unul din cele 2 brațe de tratament: 172 de pacienți au fost alocați în grupul tratat cu crizotinib, iar 171 de pacienți au fost admiși în grupul în care s-a administrat chimioterapie.

Caracteristicile demografice și patologice ale populației incluse în studiu au fost următoarele:

- ✓ 62% dintre pacienți au fost femei,
- ✓ vârsta mediană a pacienților înrolați a fost 53 de ani,
- ✓ 95% dintre pacienți au prezentat valori ale indicelui ECOG situate între 0 și 1, la înrolarea în studiu,



- ✓ 51% dintre pacienți au fost caucazieni, iar 46% asiatici,
- ✓ 4% dintre pacienți au fost fumători activi, 32% dintre pacienți au fost foști fumători, iar 64% dintre pacienți nu au fumat niciodată,
- ✓ 98% dintre pacienți au prezentat metastaze,
- ✓ 92% au prezentat tumori clasificate histologic ca adenocarcinoame,
- ✓ 27% dintre pacienți au avut metastaze cerebrale.

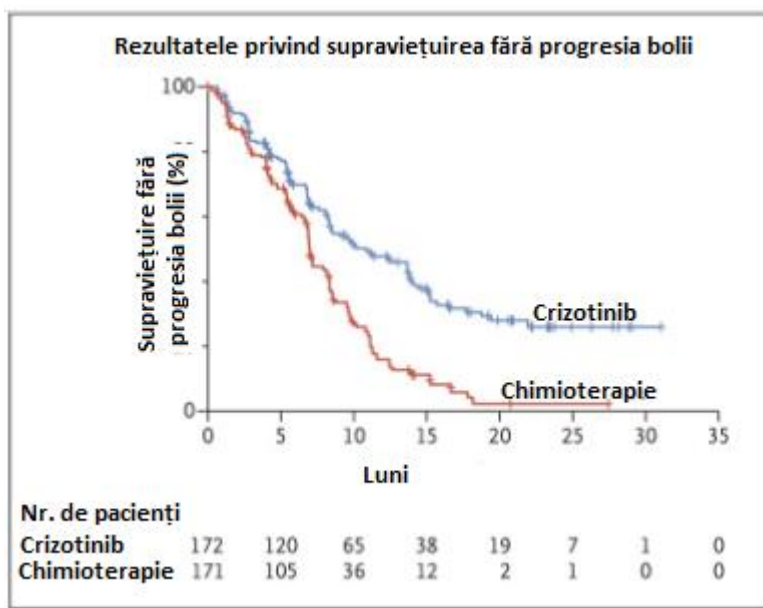
#### ❖ Eficacitatea administrării crizotinibului

Durata mediană a tratamentului a fost de 47,4 săptămâni pentru pacienții care au primit crizotinib și respectiv de 18,0 săptămâni pentru pacienții alocați în grupul de control.

Supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost de 10,9 luni pe brațul tratat cu crizotinib și respectiv de 7 luni, pe brațul de control. Câștigul absolut a fost de 3,9 luni în favoarea crizotinibului (HR = 0,454; CI 95%: [0,346 -0,596], p <0,0001).

Rezultatele obținute sunt ilustrate în figura următoare.

**Figura 1: Rezultatele obținute în privința obiectivului principal**



La momentul efectuării analizei, nu a fost detectată nici o diferență între cele două grupuri de tratament sub aspectul supraviețuirii globale: 44 de pacienți (25,6%) proveniți din grupul tratat cu crizotinib și 46 de pacienți (26,9%) din grupul cu chimioterapie au decedat (HR = 0,821; CI 95% [0,536-1,255]).

**Mediana supraviețuirii globale** nu a fost atinsă în niciunul din cele două grupuri de tratament.

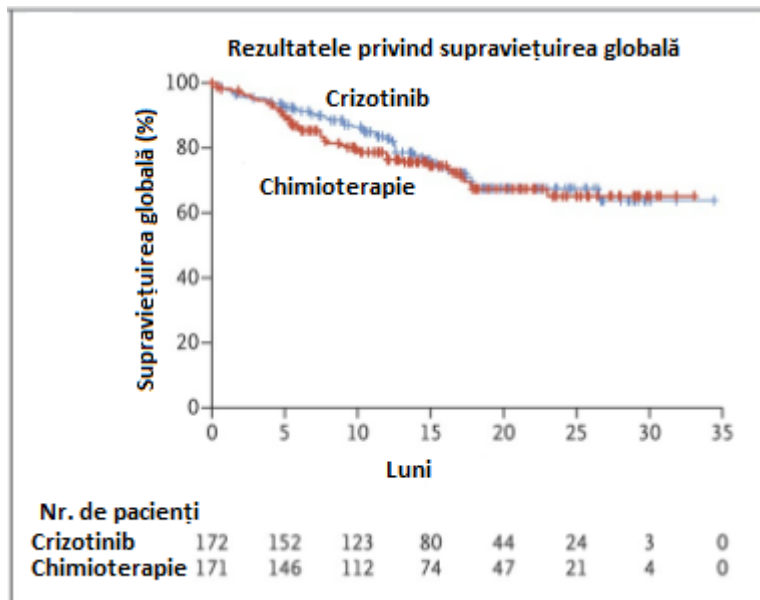
Analizele prevăzute în protocol au fost efectuate ținând cont de design-ul încrucișat al studiului, pacienții din grupul chimioterapic trecând pe brațul cu crizotinib. Nu au existat diferențe privind supraviețuirea globală între cele două tratamente, conform:

- analizei efectuate prin utilizarea testului Wilcoxon: HR: 0,60 (CI 95% [0,27 - 1,42])
- analizei efectuate prin utilizarea testului Log-Rank: HR: 0,67 (CI 95% [0,28 - 1,48]).





Figura 2: Rezultatele obținute în privința primului obiectiv secundar



**Rata de răspuns obiectiv** a fost de 74% în cazul pacienților tratați cu crizotinib și respectiv de 45% în cazul pacienților care au primit chimioterapie,  $p < 0,0001$ ; per ansamblu, a fost un răspuns parțial.

**Rata de răspuns complet** a fost de 1,7% în cazul pacienților tratați cu crizotinib și respectiv de 1,2% în grupul în care s-a administrat chimioterapie.

**Mediana timpului până la obținerea răspunsului la tratament** a fost de 6,1 săptămâni în cazul pacienților tratați cu crizotinib și respectiv de 12,1 săptămâni în cazul pacienților care au primit chimioterapie.

**Mediana duratei răspunsului la tratament** estimată prin metoda Kaplan Meier, a fost de 49,0 săptămâni în cazul pacienților tratați cu crizotinib și de 22,9 săptămâni în cazul pacienților tratați cu chimioterapie.

**Rata de control a bolii:** în săptămâna 12, 78,5% dintre pacienții care au primit crizotinib au prezentat răspuns la tratament (complet sau parțial) sau boala a fost considerată stabilă și respectiv 68,4% dintre pacienții tratați cu chimioterapie au prezentat răspuns la tratament (complet sau parțial) sau boala a fost considerată stabilă.

**Timpul până la progresia bolii** a fost de 13,6 luni în grupul în care s-a administrat crizotinib și de 7,0 luni în grupul care a primit chimioterapie. 70% dintre pacienții alocați pe brațul cu chimioterapie au primit tratament ulterior cu crizotinib.

La pacienții tratați în prealabil, care prezentau metastaze cerebrale, valoarea mediană a timpului până la progresia metastazelor intracraniene a fost de 15,7 luni în cazul pacienților tratați cu crizotinib ( $N = 39$ ) și respectiv de 12,5 luni în cazul pacienților care au primit chimioterapie ( $N = 40$ ) ( $RR = 0,45$  95% IC: [0,19, 1,07], valoarea  $p$  prin testul unilateral = 0,0315).

La pacienții fără metastaze cerebrale la înrolarea în studiu, mediana timpului până la apariția și progresia metastazelor la nivel intracranian nu a fost atinsă în niciunul dintre cele două grupuri de tratament ( $RR = 0,69$  95% CI: [0,33, 1,45])

**Impactul asupra calității vieții** – nu a putut fi apreciat datorită designului deschis al studiului, care în opinia experților francezi, reprezintă un factor de eroare în interpretarea rezultatelor.



#### ❖ **Siguranța administrării crizotinibului**

Înteruperea tratamentului din cauza apariției evenimentelor adverse a implicat 12,3% dintre pacienții care au primit crizotinib și 14,2% dintre pacienții tratați cu chimioterapie.

Evenimentele adverse de grad 3 - 4 au fost observate la 56,7% dintre pacienții alocați pentru a primi crizotinib și la 51,5% dintre pacienții care au primit chimioterapie. Următoarele evenimente adverse au fost raportate de cel puțin 2% dintre pacienții din fiecare grup de tratament (crizotinib versus chimioterapie): creșteri ale transaminazelor (14% și 2,4%), inapetență (2,3% și 0,6%), diaree (2,3% și 0,6%), alungirea intervalului QT (2,3% și 0%), leucopenie (1,8% și 5,3%), hiponatremie (0,6% și 2,4%), anemie (0% și 8,9%), trombocitopenie (0% și 6,5%).

Evenimentele adverse legate de administrarea crizotinibului au fost:

- *Nivel crescut al transaminazelor*

Creșteri ale transaminazelor de grad 3 și 4 au fost observate la 11,7% dintre pacienții tratați cu crizotinib. În grupul în care s-a administrat chimioterapie, 2,4% dintre pacienți prezentau creșteri ale transaminazelor de grad 3.

- *Hepatotoxicitate*

1,2% dintre pacienții tratați cu crizotinib (1 pacient a prezentat gradul 3) au prezentat hepatotoxicitate. Aceasta nu a fost raportată pe brațul tratat cu chimioterapie.

- *Boala pulmonară interstițială*

1,2% dintre pacienții care au primit crizotinib (1 pacient a prezentat gradul 3) au prezentat hepatotoxicitate. Aceasta nu a fost raportată la pacienții tratați cu chimioterapie.

- *Preungirea intervalului QT pe electrocardiogramă*

8 pacienți (4,7%) dintre cei alocați pe brațul cu crizotinib (2 dintre aceștia au prezentat gradul 3) și respectiv 2 pacienți (1,2%) dintre cei distribuiți pe brațul cu chimioterapie au prezentat modificări ale intervalului QT asociate tratamentului. Nu au fost raportate cazuri de prelungire a intervalului QT de grad 4 sau 5.

- *Bradycardie*

Bradycardia au fost identificată la 11,7% dintre pacienții tratați cu crizotinib. Niciun pacient din grupul tratat cu chimioterapie nu a prezentat acest eveniment advers.

- *Tulburare de vedere*

Tulburările de vedere au fost observate la 70,2% dintre pacienții tratați cu crizotinib și la 4,1% dintre pacienții care au primit chimioterapie. Nu au fost raportate evenimente adverse de grad  $\geq 3$ .

Tulburările de vedere identificate au fost: diplopie, fotofobie, fotopsie, vedere încețoșată, scăderea acuității vizuale sau deteriorarea vizuală.

#### ➤ **Alte date privind siguranța administrării crizotinibului:**

În urma apariției insuficienței cardiace severe la pacienții tratați cu crizotinib pentru neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, ALK pozitiv, a fost introdus un nou avertisment în RCP Xalkori și a fost publicată o scrisoare de recomandare către medicii prescripitori (octombrie 2015).

În toate studiile clinice efectuate în care a fost administrat crizotinib pacienților cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, ALK pozitiv, a fost raportată apariția insuficienței cardiace, indiferent de stadiu, la 19 (1,1%) din 1722 de pacienți participanți, la 8 (0,5%) pacienți a fost identificat gradul 3 sau mai mare de insuficiență cardiacă, iar decese cauzate de apariția acestei complicații, au fost în număr de 3 (0,2%).



De la comercializarea sa în Franța, la data de 25 februarie 2015 s-a estimat că peste 147.000 de pacienți au fost tratați cu crizotinib. Insuficiența cardiacă a fost semnalată la 40 (0,27%) dintre pacienți. 1 deces a fost raportat la 15 din 40 de pacienți. Majoritatea cazurilor au fost identificate în prima lună de tratament. În șapte cazuri, simptomele insuficienței cardiace au dispărut după întreruperea tratamentului cu crizotinib, iar în cazul a trei pacienți, simptomele au reapărut după reintroducerea tratamentului cu crizotinib. Pentru trei din aceste șapte cazuri, nu au fost identificate prezența afecțiunilor cardiace la înrolarea în studiu (istoric medical, comorbidități și medicamente concomitente).

### **Concluzii**

Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici este o afecțiune gravă care asociază un prognostic vital. Raportul eficacitate/efecte adverse este supraunitar, iar **beneficiul terapeutic** a fost considerat **important**.

Alternativa terapeutică la terapia cu crizotinib este reprezentată de chimioterapia clasică.

Raportat la alte medicamente, considerate comparatori clinic pertinenti, beneficiul suplimentar adus de crizotinib, a fost evaluat ca fiind minor.

## **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 28 septembrie 2016 raportul de evaluare a medicamentului crizotinib (TA 406) cu indicația „*tratament de primă intenție pentru neoplasmul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)*”, [3]. Conform acestui raport, rambursarea crizotinibului este condiționată de asigurarea unui discount de către companie, inclus în schema de acces a pacienților la tratamente.

Neoplasmul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici se asociază cu un prognostic slab, iar în prezent, tratament curativ nu există pentru această afecțiune.

Mutația ALK este mai frecventă la persoanele cu tipul non-scuamos de neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici decât la persoanele cu tipul scuamos. Testarea pentru identificarea mutației ALK reprezintă o investigație de rutină în Regatul Unit, aplicată pacienților care prezintă tipul non-scuamos.

Această categorie de pacienți a fost evaluată în studiul clinic cu protocol PROFILE 1014 (descriș la punctul 2.1). Analizând rezultatele provenite din studiu, comitetul de experți din cadrul institutului a considerat că populația studiată reflectă populația diagnosticată cu această patologie 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 pe 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**

Extinderea bolii neoplazice a fost monitorizată în studiul PROFILE 1014 utilizând criteriile radiografice RECIST, considerate standardul de aur pentru aprecierea gradului evolutiv al neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici.



Rezultatele studiului au relevat creșterea supraviețuirii fără progresia bolii în urma administrării crizotinibului, comparativ cu asocierea dintre pemetrexed și cisplatină sau carboplatină ([HR] 0.45; 95% interval de încredere [CI] 0.35 to 0.60).

Pentru estimarea ratei de hazard (HR) compania a utilizat un model Cox proporțional, care în opinia evaluatorilor institutului NICE nu este ales corespunzător, deoarece cele două tratamente sunt administrate diferit (crizotinibul este administrat până la progresia bolii în timp ce tratamentul comparator este administrat un număr finit de cicluri). Grupul de evaluatori (ERG= Evidence Review Group) a remarcat că utilizarea acestui model nu produce un impact substanțial asupra cost-eficacității și a recomandat companiei modelarea datelor disponibile, prin utilizarea unor curbe separate pentru reprezentarea parametrilor independenți, luând în considerare mai puține ipoteze.

Comitetul de experți a concluzionat, că medicamentul evaluat, crizotinibul, 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)**

ERG a subliniat că rezultatele privind SG au fost obținute pe baza unor date imature având în vedere că o proporție mică de pacienți a decedat la momentul analizării datelor și un procent mare de pacienți au fost transferați de pe brațul cu terapie asociată pe brațul cu crizotinib. Impactul acestei treceri de pe un braț de tratament pe altul s-a produs asupra rezultatului privind supraviețuirea globală și nu a influențat rezultatul obținut în cazul supraviețuirii fără progresia bolii. Datorită acestor observații primite de la Grupul de evaluatori, Comitetul a recomandat solicitantului să adapteze rata de crossover atunci când estimează mărimea beneficiului privind supraviețuirea globală asociată crizotinibului. Compania a răspuns, ca urmare a solicitării primite și a înaintat institutului alte rezultate obținute utilizând diferite metode, între care și o metodă cu 2 etape, care a fost considerată potrivită de către evaluatori. Conform noii abordări, crizotinibul crește SG raportat la terapia asociată (HR 0.62; 95% CI 0.41 to 0.96), însă gradul acestei creșteri s-a dovedit a fi incert, în opinia Comitetului de experți.

#### ➤ **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 inclus administrarea fie a crizotinibului fie a chimioterapiei ca tratament de primă intenție, docetaxel ca linia a doua de tratament și ulterior, administrarea celui mai bun tratament suportiv. Comitetul de experți a concluzionat că modelul prezentat de companie corespunde cu cel utilizat pentru evaluarea altor medicamente destinate aceleași patologii.

S-a amintit că utilizând diferite curbe în reprezentare parametrică pentru SG, se produce un efect major asupra valorilor ICER. S-a apreciat că analizele economice efectuate fără luarea în considerare a tratamentului de linia a II-a determină un impact nesemnificativ asupra valorilor ICER.

Comitetul de experți a concluzionat, că analiza curbelor în reprezentarea parametrilor independenți (cu un ICER estimat la £47,291 per QALY câștigat) submisă de companie, reflectă îndeaproape estimările pe care experții institutului le consideră adecvate și a subliniat că valorile ICER aferente altor distribuții alternative (distribuțiile log-normal și log-logistic pentru ambele tratamente) sunt similare. Totuși, Comitetul de experți a recunoscut că în analiza efectuată de companie au fost incluse unele ipoteze cu un grad mai mare de incertitudine, astfel încât cost-eficacitatea crizotinibului rămâne discutabilă. Chiar dacă incertitudinile utilizate în analiză ar fi pe deplin justificate, valoarea ICER agreată este cea corespunzătoare unui nivel la care crizotinibul este considerat cost-eficace pentru resursele bugetare ale Serviciului Național de Sănătate, în condițiile în care pot fi aplicate criteriile de supraviețuire limitată.



➤ **Aspecte privind supraviețuirea limitată a pacienților diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici**

Pentru evaluarea acestui aspect, a fost luat în considerare atât criteriul supraviețuirii cât și modelul economic prezentat de companie, revizuit ca urmare a solicitărilor Comitetului de experți (fiind utilizate date provenite din studiul PROFILE 1014 și o distribuție exponențială a supraviețuirii globale, în cazul ambelor tratamente), care a evidențiat că supraviețuirea pacienților diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, ALK-pozitiv, este în medie de 14,8 luni, iar în cazul administrării chimioterapiei pe bază de platină, supraviețuirea crește la 20,8 luni. Datele din studiul PROFILE 1014 au fost ajustate, astfel încât populația inclusă în studiu să reflecte populația de pacienți dintr-un studiu de cohortă retrospectiv (Davis et al., 2015). Prin urmare, Comitetul de experți a considerat că rezultatele obținute în studiul amintit reflectă în mod adecvat situația privind supraviețuirea limitată a pacienților diagnosticați cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici.

În privința criteriului de creștere a supraviețuirii, datele prezentate de companie au arătat că administrarea crizotinibului determină creșterea supraviețuirii cu 3 luni în plus, față de chimioterapie, în cazul pacienților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici. Modelul economic revizuit de companie (alcătuit din datele provenite din studiului PROFILE 1014 și dintr-o distribuție exponențială a supraviețuirii globale, în cazul ambelor tratamente) a evidențiat o creștere mediană a supraviețuirii de 9,9 luni și o medie de 13,1 luni în urma administrării terapiei cu crizotinib raportată la chimioterapia pe bază de platină.

Crizotinibul prelungește supraviețuirea cu o mediană sau o medie de cel puțin 3 luni, comparativ cu terapia pe bază de platină.

Cu toate că estimarea supraviețuirii globale are un grad ridicat de incertitudine, deoarece datele prezentate de companie au fost considerate imature, Comitetul de experți a considerat că deși mărimea beneficiului nu poate fi cuantificată, totuși, se poate avea suficientă încredere că medicamentul crizotinib va oferi cel puțin un avantaj adițional de creștere a supraviețuirii de minim 3 luni.

➤ **Medicament inovativ**

Comitetul de experți a analizat situația încadrării medicamentului crizotinib ca tratament inovator, în contextul în care standardul de îngrijire din Regatul Unit, pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, în stadiul avansat, era chimioterapia intravenoasă administrată la fiecare 3 săptămâni. La momentul evaluării, medicamentul crizotinib reprezenta singura terapie orală disponibilă, pentru care pacienții manifestau o complianță crescută. Analizând datele prezentate, Comitetul a subliniat că nu sunt suficiente dovezi pentru a putea aprecia gradul extinderii beneficiilor aduse de terapia cu crizotinib în practica medicală din Regatul Unit.

## 2.2.2. SMC

Autoritatea competentă din Scoția **recomandă utilizarea** medicamentului crizotinib ca tratament de primă intenție pentru cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici, ALK pozitiv [3], conform raportului cu nr. 1152/16 publicat pe site-ul instituției scoțiene la data de 11 iulie 2016 [4].

La nivel european, prevalența neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, ALK pozitiv, a fost estimată la 3-5%, pacienții afectați fiind în general tineri, nefumători sau foști fumători, tipul histologic frecvent identificat fiind adenocarcinom. Supraviețuirea pacienților este limitată, la aproximativ 1 an, de la momentul diagnosticului.



Frecvent diagnosticul este pus în stadiile avansate de boală, datorită prezentării tardive a pacienților la cabinetul medical, pentru simptome nespecifice, care le limitează capacitatea de a desfășura activități obișnuite în viața cotidiană și care produc cu impact semnificativ dpdv emoțional și fizic asupra pacienților și familiilor acestora.

Tratamentul de primă intenție recomandat în cazul cancerelor ALK+, EGFR-, pacienților al căror status de performanță este bun este chimioterapia pe bază de platină.

Pentru canceretele non-scuamoase, care includ adenocarcinomul (subtipul histologic în care este identificată predominant rearanjarea ALK), se recomandă pemetrexedul în asociere cu platina. În cazul celorlalte tipuri histologice, agenții de asociere recomandați sunt: gemcitabină, docetaxel, paclitaxel sau vinorelbina.

Ghidul regional de terapie oncologică, aprobat de Serviciul Național de Sănătate din Scoția, recomandă inițierea terapiei oncologice de primă linie pentru cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație ALK prezentă. Pentru pacienții cu histologie non-scuamoasă, opțiunea de prima linie recomandată este reprezentată de pemetrexed asociat derivaților de platină (4 cicluri de tratament). În cazul pacienților care doresc să urmeze chimioterapie de întreținere, li se recomandă utilizarea pemetrexedului.

Pentru pacienții cu un status ALK neidentificat, tratați cu patru cicluri de pemetrexed asociat derivaților de platină, terapie continuată ulterior cu pemetrexed administrat în monoterapie, mediana supraviețuirii globale de la inițierea terapiei de inducție a fost raportată ca fiind cuprinsă între 15,4 luni și 16,9 luni.

#### **Informații privind eficacitatea comparativă a medicamentului Xalkori**

Experții scoțieni au analizat rezultatele provenite din studiul clinic cu protocol PROFILE 1014 (descriș la punctul 2.1).

La data efectuării analizei primare, au fost raportate 237 de evenimente adverse, 100 în grupul tratat cu crizotinib și 137 în grupul de control. Administrarea crizotinibului a fost asociată cu o îmbunătățire statistic semnificativă a supraviețuirii fără progresia bolii, raportată la valoarea obținută în grupul care a primit chimioterapie, raportul de risc fiind de 0,45 (95% interval de încredere [CI]: 0,35 până la 0,60),  $p < 0,001$ . Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 10,9 luni în grupul tratat cu crizotinib și respectiv 7,0 luni pentru pacienții care au primit chimioterapie.

Durata medie a monitorizării pacienților care au primit crizotinib a fost de 17,4 luni și de 16,7 luni în grupul în care s-a administrat chimioterapie. Au fost raportate 44 de decese în grupul tratat cu crizotinib și 46 în grupul de control. Mediana supraviețuirii globale nu a fost atinsă în niciun grup de tratament, valoarea aferentă ratei de hazard (CI 95%) fiind de 0,82 (0,54 până la 1,26),  $p = 0,36$ .

Probabilitatea de supraviețuire la 12 luni estimată prin utilizarea metodei Kaplan-Meier a fost de 84% pentru pacienții tratați cu crizotinib și de 79% pentru cei tratați cu chimioterapie. Trecerea de pe un braț de tratament pe altul, a fost permisă în protocolul de studiu; 70% dintre pacienții tratați cu chimioterapie au primit ulterior crizotinib. Ajustarea datelor obținute post încrucișare (trecerea pacienților de pe un braț de tratament pe altul), utilizând testul Wilcoxon, a relevat o rată de hazard (IC 95%) de 0,60 (0,27 până la 1,42).

23% (79/343) dintre pacienții înrolați au prezentat metastaze cerebrale la momentul includerii în studiu. Pentru această categorie de pacienți, s-a constatat că rata de control a bolii determinată la 12 săptămâni a fost de 85% (33/39) în favoarea crizotinibului și de 45% (18/40) în cazul pacienților alocați pe brațul cu chimioterapie,  $p = 0,0003$ . Nu a fost identificată nici o diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește progresia tumorală intracraniană (HR 0,45,  $p = 0,063$ ), dar aceasta poate fi interpretată ca o eroare de tip 2 datorată ratei scăzute de evenimente produse (27% dintre pacienții cu metastaze cerebrale inițiale au prezentat progresia bolii).



Rata obiectivă de răspuns (cel mai bun răspuns complet sau parțial, obținut utilizând criteriile RECIST) asociată crizotinibului a fost semnificativ mai mare comparativ cu cea evaluată în grupul în care a fost administrată chimioterapia, respectiv 74% (128/172) versus 45% (77/171),  $p < 0,001$ . Răspunsurile terapeutice au fost aproape exclusiv parțiale; răspunsurile complete au fost înregistrate la trei pacienți care au primit crizotinib și la doi pacienți care au primit chimioterapie. Durata medie a răspunsului (95% CI) a fost 11,3 luni (8,1 până la 13,8) în grupul în care s-a administrat crizotinib și de 5,3 luni (de la 4,1 până la 5,8) în grupul în care s-a administrat chimioterapia.

Mediana timpului până la înregistrarea răspunsului tumoral (timpul de la randomizare până la primul răspuns obiectiv documentat [răspuns complet sau răspuns parțial]) a fost de 6,1 săptămâni în grupul în care s-a administrat crizotinib și de 12,1 săptămâni în grupul în care s-a utilizat chimioterapia.

Impactul asupra calității vieții a fost măsurat prin utilizarea mai multor chestionare:

- EORTC QLQ-C30 (the European Organisation for Research and treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30),
- QLQ-LC13 (the lung cancer module)
- EQ-5D (EuroQoL).

Conform rezultatelor obținute cu ajutorul chestionarului EORTC QLQ-C30, crizotinibul crește semnificativ (statistic) calitatea vieții pacienților, comparativ cu cei care primesc chimioterapie. Diferența între tratamentele administrate a fost apreciată la 13,8 puncte (valoarea minimă relevantă clinic fiind stabilită a fi de 10 puncte).

Timpul până la deteriorare (definit ca o creștere de cel puțin zece puncte față de valoarea inițială, utilizând scorurile obținute utilizând EORTC-QLQ-LC13 pentru simptome precum durere toracică, tuse sau dispnee) a fost semnificativ mai mare pentru pacienții care au primit crizotinib, comparativ cu cei care au primit chimioterapie (valoarea mediană aferentă grupului tratat cu crizotinib a fost de 2,1 versus 0,5 luni, valoarea mediană aferentă grupului chimioterapic, rata de hazard fiind de 0,59 (95% CI: 0,45-0,77),  $p = 0,0005$ ).

Rezultatele obținute prin utilizarea EORTC QLQ-C30 au arătat că medicamentul crizotinib este superior chimioterapiei în privința ameliorării fatigabilității, durerii, dispneei, insomniei și inapetenței, iar în privința ameliorării diareei, chimioterapia s-a dovedit a fi superioară crizotinibului.

Superioritatea crizotinibului raportat la chimioterapie a fost evidențiată încă o dată prin ameliorarea simptomelor (cu excepția neuropatiei periferice) determinate cu ajutorul scalei QLQLC13.

Scorul general al stării de sănătate apreciat cu scala analog vizuală EQ-5D (0 până la 100) a fost semnificativ îmbunătățit în urma terapiei cu crizotinib comparativ cu chimioterapia ( $p < 0,05$ ).

### **Informații privind profilul de siguranță al medicamentului Xalkori**

Majoritatea pacienților au raportat cel puțin un eveniment advers în timpul studiului PROFILE 1014. În grupul în care s-a administrat crizotinib, 98% (168/171) dintre pacienți au prezentat evenimente adverse asociate tratamentului, comparativ cu 93% (157/169) dintre pacienții înrolați pe brațul cu chimioterapie. Evenimentele adverse de grad 3 sau 4 au fost raportate de 35% și respectiv 39% dintre pacienții alocați celor 2 grupuri de tratament.

4,7% dintre pacienții care au primit crizotinib și respectiv 8,3% dintre pacienții care au primit chimioterapie au întrerupt tratamentul permanent datorită evenimentelor adverse. Pentru 5,3% dintre pacienții tratați cu crizotinib și pentru 8,3% dintre pacienții care au primit chimioterapie, doza de medicament a fost redusă.

Întreruperea temporară a medicației administrată în studiu a fost raportată pentru 34% dintre pacienții înrolați pe brațul cu crizotinib și respectiv pentru 30% dintre pacienții care au primit chimioterapie.

În cele două grupuri de tratament (crizotinib versus chimioterapie), evenimentele adverse de grad 3 și 4 au fost reprezentate de: transaminaze crescute (13% versus 2,4%), neutropenie (10% versus 15%), fatigabilitate (2,3%



versus 0,6%), emeză (1,8% versus 3,0%), leucopenie (1,8% versus 5,3%), embolie pulmonară (1,2% versus 2,4%), anemie (0 versus 8,3%) și trombocitopenie (0 versus 6,5%).

Tulburările vizuale de orice cauză (predominant de gradul 1 sau 2 în severitate) au fost raportate la 71% dintre pacienții tratați cu crizotinib comparativ cu 9,5% dintre pacienții care au primit chimioterapie.

Evenimentele adverse de grad 5, de orice cauză, au apărut la 12% (20/171) dintre pacienții tratați cu crizotinib și la 2,4% (4/169) dintre pacienți care au primit chimioterapie. Cu excepția unui caz fatal de pneumonie, prezentat de un pacient care a primit crizotinib, pretratată în prealabil cu chimioterapie, nu au fost raportate decese determinate de terapia cu crizotinib.

În noiembrie 2015, datorită raportărilor post-marketing, Agenția Europeană a Medicamentului a emis recomandări profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la riscul de insuficiență cardiacă asociat terapiei cu crizotinib, indicând monitorizarea pacienților pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, iar în cazul prezenței acestora recomandând reducerea dozei sau chiar întreruperea acestui tratament. Profilul de siguranță nu a fost afectat de această atenționare emisă de Agenția Europeană a Medicamentului, acesta fiind considerat în continuare favorabil.

În opinia participanților la întrunirea dintre pacienți și specialiștii oncologi clinicieni, organizată în vederea evaluării tehnice a medicamentului crizotinib, datele provenite din studiul clinic în care a fost testat crizotinibul ca prima linie de tratament precum și informațiile rezultate din experiența de utilizare a acestui medicament ca linie a 2 terapeutică, evidențiază că medicamentul evaluat prezintă un profil de siguranță mai bun, comparativ cu chimioterapia, riscul de apariție a toxicităților fiind mai scăzut în urma administrării crizotinibului.

Spre deosebire de chimioterapie, efectele adverse ale crizotinibului pot fi adesea rezolvate fără a fi necesară internarea în spital. Acest avantaj permite administrarea crizotinibului în cazul unui număr mai mare de pacienți, pentru care chimioterapia este contraindicată din cauza co-morbidităților existente.

### **Informații privind eficacitatea clinică a medicamentului Xalkori**

Conform rezultatelor studiului clinic PROFILE 1014, tratamentul cu crizotinib a fost asociat cu o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii fără progresia bolii, descrisă ca o creștere a mediei supraviețuirii fără progresia bolii de la 7,0 la 10,9 luni (rata de risc 0,45). Amplasarea beneficiului în privința supraviețuirii fără progresia bolii este considerată a fi clinic semnificativă. Aceasta însă nu s-a reflectat în rezultatul privind supraviețuirea globală.

Datele privind supraviețuirea globală au fost considerate imature și s-a considerat că interpretarea lor necesită prudență: 26% dintre pacienții din studiu au decedat la un anumit interval de timp. În plus, a fost raportată o trecere substanțială a pacienților de pe brațul cu terapie asociată pemetrexed și derivați de platină, pe brațul cu crizotinib.

Impactul terapiei asupra stării de sănătate a pacienților, s-a dovedit a fi favorabil prin administrarea crizotinibului, comparativ cu asocierea platină-pemetrexed. Concluzia ar putea fi însă eronată, datorită riscului de bias asociat designului deschis al studiului.

Experții scoțieni au subliniat în plus, că prin raportare la standardul de tratament utilizat în Scoția pentru neoplasmul pulmonar altul decât cel cu celule mici, validitatea rezultatelor obținute în studiul clinic descris ar putea fi afectată. În acest sens, s-a precizat că în Scoția, practica medicală prevede instituirea terapiei de întreținere cu pemetrexed, după administrarea în prealabil a terapiei asociate dintre derivați de platină și pemetrexed, însă, în protocolul de studiu, acest aspect nu a fost menționat.

Alți factori care afectează validitatea rezultatelor studiului PROFILE 1014 în opinia experților scoțieni includ:

- proporția substanțială a pacienților alocați pe brațul cu crizotinib, care au continuat tratamentul după înregistrarea progresiei bolii
- procentul mic de pacienți (mai puțin de 5%) cu statusul de performanță ECOG=2.





Continuarea terapiei cu crizotinib în pofida raportării progresiei bolii, nu este privită de către experții scoțieni drept o conduită terapeutică de viitor, având în vedere că ceritinibul reprezintă o altă opțiune de terapie țintită ALK pentru pacienții cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici.

Compania care a depus cererea de evaluare tehnică a precizat că o mică parte din pacienți au primit totuși terapie de întreținere cu pemetrexed sau dublă terapie de asociere, cu agenți de platină, care nu a inclus pemetrexed.

În plus, compania a efectuat o meta-analiză Bayesian, care a inclus 4 studii clinice, la care au participat pacienți diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, în stadiu avansat, care nu au fost tratați în prealabil pentru afecțiunea neoplazică. Tratamentele comparate au fost:

- crizotinib,
- tratament de întreținere cu pemetrexed,
- tratament asociat platină și gemcitabină,
- tratament asociat platină și pemetrexed.

Obiectivele acestor studii au fost: supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresia bolii.

Meta-analiza a evidențiat că terapia cu crizotinib prezintă o mai mare probabilitate de a fi cel mai bun tratament în privința ambelor obiective.

Analizând datele prezentate de companie, experții scoțieni au identificat mai multe deficiențe care limitează validitatea internă și externă a rezultatelor meta-analizei. Doar pentru studiul în care a fost evaluat crizotinibul au fost recrutați pacienți pe baza unui diagnostic al bolii cu mutație ALK-pozitivă. Compania care a depus cererea a recunoscut că există diferențe clinice substanțiale între studii, astfel încât interpretarea rezultatelor necesită precauție.

Exemplele de heterogenitate clinică identificate de evaluatorii scoțieni includ: numărul în prealabil stabilit de cicluri de tratament cu pemetrexed și platină, maturitatea datelor privind supraviețuirea și proporția pacienților cu boală ALK-pozitiv.

Experții clinicieni consultați de către autoritatea competentă în evaluarea tehnologiilor medicale din Scoția au considerat crizotinibul ca fiind un progres terapeutic, o terapie țintită și eficace ca prima linie de tratament pentru neoplasmul bronho-pulmonar cu celule care nu sunt mici. Pentru pacienții cu această afecțiune accesul la crizotinib ca opțiune de tratament de primă linie, crează oportunitatea de a obține ceritinib mai târziu, deoarece ceritinibul a fost autorizat centralizat pentru introducere pe piață numai ca terapie de linia a doua, după administrarea crizotinibului.

Introducerea crizotinibului ca opțiune de tratament de primă linie poate reduce cererea de chimioterapie.

### **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 terapia asociată pemetrexed cu cisplatină sau carboplatină. Alți comparatori folosiți în analiza economică au fost: pemetrexed și gemcitabină în asociere cu carboplatina.

A fost utilizat un model Markov, în care durata unui ciclu de tratament a fost considerat de 30 de zile și au fost analizați trei parametri: supraviețuirea fără progresia bolii, progresia bolii și mortalitatea. În modelul de analiză au fost incluși pacienți cu risc de progresie a bolii și de deces, dar la care extinderea afecțiunii neoplazice nu a fost în prealabil constatată. Pentru cazurile în care s-ar identifica progresia bolii neoplazice, s-a luat în considerare inițierea tratamentului cu docetaxel, ca terapie de linia a doua și respectiv, cel mai bun tratament suportiv, ca tratament de linia a III-a. Orizontul de timp stabilit pentru evaluarea economică a fost de 15 ani. Analiza de sensibilitate a evidențiat că schimbarea orizontului de timp la 10 sau 20 de ani determină mici diferențe în privința rezultatelor.



Modelul economic prezentat de companie s-a bazat pe trei ajustări ale datelor clinice provenite din studiul PROFILE 1014, efectuate în scopul:

1. uniformizării caracteristicilor prezentate de pacienții din studiu, cu cele prezentate de majoritatea pacienților scoțieni;
2. reglării impactului design-ului încrucișat asupra datelor provenite din brațului comparator;
3. continuării terapiei cu crizotinib, în cazul pacienților a căror boală neoplazică a progresat sub tratament cu crizotinib, atât timp cât sunt prezente beneficiile clinice.

Curbele obținute în studiul PROFILE 1014 reprezentând supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală au fost modelate pentru a extrapola datele dincolo de perioada de studiu, folosind 3 criterii.

Valorile utilitare utilizate în prima linie de tratament au fost preluate din studiul clinic principal. Valorile utilitare pentru pacienții tratați cu docetaxel au provenit din studiul pivot al crizotinibului care a stat la baza autorizării ca terapie de linia a doua în cancerul pulmonar cu celule care nu sunt mici, în timp ce, valorile pentru pacienții cărora li s-a administrat cea mai bună terapie suportivă au provenit din alt studiu publicat.

Absența progresiei bolii a fost apreciată la 0,81 în cazul pacienților cărora li s-a administrat crizotinib și la 0,72 pentru cei cărora li s-a administrat terapie asociată (pemetrexed +cisplatină sau carboplatină).

Pentru pacienții care au fost tratați cu docetaxel, progresia bolii a fost estimată ca având valoarea de 0,66 și respectiv de 0,47 pentru pacienții tratați cu cel mai bun tratament suportiv. Resursele utilizate au inclus: costurile medicamentelor, costurile de administrare și costurile de tratare a evenimentelor adverse. Au fost incluse costurile testării ALK, costurile aferente îngrijirilor de rutină aferente pacienților diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar non microcelular, oferite înainte și după progresia bolii.

Schema de acces a pacientului (PAS) prezentată de companie a fost validată de către Grupul de Evaluare a Schemei de Acces a Pacienților (PASAG). Utilizând PAS, se oferă un discount la prețul de listă al crizotinibului. Cu PAS, compania a estimat un raport cost-eficacitate (ICER) de 48.355 de lire sterline/ an de viață ajustat (QALY).

Comparând obiectivele, modelul folosit prevede că utilizarea medicamentului crizotinib crește supraviețuirea fără progresia bolii cu 4 luni (68%), iar media supraviețuirii globale cu 11,1 luni (62%).

În analiza de sensibilitate deterministică, covariatele atribuite calculului supraviețuirii globale au avut cel mai mare impact asupra rezultatelor (ICER a variat de la £ 45,516 la £ 51,270 cu PAS).

Utilizând PAS, experții scoțieni au considerat că medicamentul crizotinib este cost eficace ca terapie de primă linie pentru pacienții cu neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici, ALK pozitiv.

### **Costul comparatorilor relevanți**

Costul administrării crizotinibului în doză de 250mg de 2X/zi, timp de 3 săptămâni este de 3,282 £, iar costul aferent unui nr. de 16 cicluri de tratament, fiecare ciclu de tratament având o durată de 3 săptămâni, este 52,517 £.

Costul aferent unui nr. de 4 cicluri terapeutice utilizând regimul pemetrexed (în ziua 1 a fiecărui ciclu; ciclurile 1-4; doza de 500mg/m<sup>2</sup>) + cisplatină (în ziua 1 a fiecărui ciclu; ciclurile 1-4; doza de 75 mg/m<sup>2</sup>) este 6,073 £.

Costul unui ciclu de tratament cu pemetrexed ca monoterapie (doza de 500mg/m<sup>2</sup>) este 1,440 £.

Costul schemei terapeutice: pemetrexed (în ziua 1 a fiecărui ciclu; ciclurile 1-4; doza de 500 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatină (în ziua 1 a fiecărui ciclu; ciclurile 1-4; doza de 75 mg/m<sup>2</sup>) timp de 4 cicluri terapeutice, continuat cu pemetrexed monoterapie (ciclul 5; 500mg/m<sup>2</sup>) timp de 12 cicluri, este 23,353 £.

Costurile au fost efectuate neluând în calcul niciun discount al schemei de acces a pacientului la tratament.



### 2.2.3. IQWIG

Pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) din Germania sunt publicate 2 rapoarte de evaluare a medicamentului crizotinib cu indicația de administrare în prima linie de tratament pentru cancerul pulmonar non-microcelular, cu mutație ALK prezentă.

Primul raport publicat este datat 30 martie 2016 (IQWiG Reports – Commission No. A15-59) [5]. Evaluarea beneficiului adițional adus de medicamentul crizotinib în comparație cu alte medicamente rambursate pentru aceeași indicație, a fost solicitată Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) de către Comitetul Federal (G-BA), acesta din urmă stabilind medicamentele comparator adecvate. Au fost identificate 2 categorii de pacienți:

- pacienți cu o valoare a scorului ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) de 0, 1 sau 2
  - comparatori: - cisplatină în asociere cu un agent citostatic de generația a treia (vinorelbina sau gemcitabina sau docetaxel sau paclitaxel sau pemetrexed), în conformitate cu indicațiile aprobate;  
- carboplatina în asociere cu un agent citostatic de generația a treia (numai pentru pacienții cu risc crescut de EA induse de cisplatină în cadrul unei terapii de asociere);
- pacienți cu o valoare a scorului ECOG PS de 2
  - comparatori: monoterapie cu gemcitabina sau vinorelbina.

Având în vedere recomandările G-BA privind comparatorii, compania a ales cisplatină în asociere cu pemetrexed sau carboplatina în asociere cu pemetrexed (la pacienții cu un risc crescut de evenimente adverse induse de cisplatină) ca terapie comparator. În acest context, au fost depuse rezultatele studiului clinic randomizat de comparație directă, PROFILE 1014, pentru evaluarea beneficiilor suplimentare terapeutice ale crizotinibului (studiul a fost descris la punctul 2.1.).

Analizând studiul prezentat, experții germani au ajuns la concluzia că acesta nu poate fi evaluat corespunzător datorită nerespectării legislației naționale. În studiul prezentat carboplatina, comparativ cu pemetrexedul și cisplatină, nu are indicație autorizată de administrare în cancerul pulmonar non-microcelular. În Germania, însă, carboplatina poate fi prescrisă în anumite condiții, în regim off-label, ca parte a tratamentului asociat pentru neoplasmul pulmonar altul decât cel cu celule mici, conform Directivei Farmaceutice, secțiunea K, appendix VI. Beneficiarii sunt pacienții cu risc crescut de evenimente adverse induse de cisplatină (de exemplu, neuropatia existentă sau afectarea auditivă relevantă, insuficiență renală sau insuficiență cardiacă). Este exclusă monoterapia cu carboplatină, iar pentru pacienții pentru care tratamentele aprobate reprezintă o opțiune nu este acceptată administrarea altor medicamente în regim off-label. Conform constatărilor experților germani, 46% dintre pacienții incluși în studiul PROFILE 1014 au fost tratați cu carboplatină. Compania nu a dezvăluit care au fost criteriile care au stat la baza deciziei medicului investigator pentru administrarea carboplatinei. Prin urmare, nu s-a putut considera că administrarea off-label a carboplatinei a respectat criteriile impuse de Directiva farmaceutică pentru utilizarea off-label a produselor medicamentoase. În plus, pacienții cu neuropatie, sau insuficiență cardiacă nu au fost incluși în studiu, conform criteriilor de excludere, iar un procent mic dintre pacienții alocați pe brațul de control au prezentat tulburări de auz relevante (2,4%) sau greață / vărsături (5,8%/ 1,8%).



Având în vedere cele expuse, se poate presupune că cisplatina (în asociere cu un agent citostatic de generația a treia) ar fi reprezentat tratamentul adecvat pentru aproape toți pacienții incluși pe brațul de control al studiului PROFILE 1014. Așadar, schema terapeutică administrată pe brațul de control al studiului nu ar reprezenta un comparator adecvat. Acestea au fost argumentele pentru care studiul PROFILE 1014 a fost considerat de către evaluatorii germani ca fiind irelevant pentru aprecierea beneficiului suplimentar al crizotinibului versus comparator.

Cel de-al doilea raport de evaluare publicat pe site-ul institutului german este datat 27 mai 2016 (IQWiG Reports – Commission No. A16-26) [6].

Conform acestui raport, pe data de 9 mai 2016, Comitetul Federal a solicitat reevaluarea medicamentului crizotinib pentru indicația menționată la punctul 1.9, în contextul în care compania a depus informații suplimentare în scopul demonstrării beneficiului adițional prezentat de crizotinib, comparativ cu terapia standard. Au fost evaluate rezultatele aceluiași studiu depus inițial.

Evaluatorii germani au apreciat că există un risc crescut de erori privind obiectivele urmărite în studiu. Astfel:

- pentru obiectivul „*mortalitatea indiferent de cauze*” riscul crescut de eroare s-a datorat trecerii unui număr mare de pacienți (>70%) de pe un braț de tratament pe altul, respectiv de pe brațul cu chimioterapie pe brațul cu crizotinib;
- pentru obiectivele: „*simptome raportate de pacienți*”,  
„*impactul asupra calității vieții*”,  
„*întreruperi de tratament datorate evenimentelor adverse*”,  
„*evenimente adverse specifice*”

riscul crescut de eroare s-a datorat caracterului deschis al studiului și diferenței semnificative între durata de tratament cu crizotinib (10,9 luni) versus durata administrării chimioterapiei (4,1 luni).

- pentru obiectivul „*evenimente adverse grave*” și „*evenimente adverse grave de grad 3 și 4*” riscul crescut de eroare s-a datorat diferenței mari privind durata de tratament, între cele două brațe.

Datorită discrepanței semnificative privind durata tratamentelor administrate, a fost utilizată doar analiza privind timpul de supraviețuire.

Concluziile experților germani au fost:

- ✓ nu există nici o diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament privind mortalitatea indiferent de cauză;
- ✓ efectuarea unei analize comparative privind supraviețuirea globală nu a fost posibilă deoarece un procent foarte mare de pacienți au trecut de pe un braț de tratament pe altul;

➤ *Rezultate obținute în urma utilizării chestionarului EORTC QLQ-C30*

- ✓ în privința simptomelor: dispnee, fatigabilitate și durere, crizotinibul s-a dovedit a avea un efect favorabil și superior dpdv statistic raportat la chimioterapie;
- ✓ în privința simptomelor de tipul greață/emeză și constipație, nu a fost detectată nici o diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament;
- ✓ crizotinibul a determinat creșterea ratei de apariție a diareei, raportat la chimioterapie, efectul fiind semnificativ statistic;



- ✓ crizotinibul a influențat favorabil insomnia și inapetența, comparativ cu chimioterapia, efectul fiind semnificativ statistic pentru pacienții fără metastaze cerebrale; în cazul pacienților cu metastaze cerebrale s-a observat că diferența dintre cele două tratamente nu a fost semnificativă statistic;

➤ *Rezultate obținute în urma utilizării chestionarului EORTC QLQ-LC13*

- ✓ simptome precum dispneea, tusea, durerea toracică, au fost influențate în mod favorabil de tratamentul cu crizotinib, efectul fiind semnificativ statistic;
- ✓ nu au fost identificate diferențe semnificative statistic între tratamentele administrate, în privința simptomelor precum hemoptizia, disfagia, durerea de la nivelul brațelor sau/ și șoldului sau durerea cu alte localizări;
- ✓ alopecia a fost influențată favorabil de administrarea crizotinibului, comparativ cu chimioterapia, efectul fiind statistic semnificativ, în cazul pacienților fără metastaze cerebrale; în schimb, pentru pacienții care au prezentat metastaze cerebrale, nu a fost constatată nici o diferență semnificativă între cele două tratamente administrate, în privința alopeciei;
- ✓ neuropatia periferică nu a fost influențată semnificativ de către niciunul dintre tratamente; în schimb, analiza stratificată în funcție de regiunea geografică, a relevat că pentru pacienții din Europa, crizotinibul produce un efect semnificativ nefavorabil asupra neuropatiei periferice, comparativ cu chimioterapia;
- ✓ impactul crizotinibului asupra calității vieții a fost unul favorabil, cu semnificație statistică;
- ✓ rata de evenimente adverse severe, nu a fost afectată semnificativ de către niciunul dintre tratamentele administrate;
- ✓ rata de întreruperi a tratamentului administrat datorită evenimentelor adverse precum și rata de evenimente adverse severe de grad 3 și 4 CTCAE, au fost influențate în mod favorabil de crizotinib, efectul fiind unul semnificativ statistic;
- ✓ alopecia, inapetența, astenia, fatigabilitatea, neuropatia, stomatita au fost influențate semnificativ statistic favorabil prin administrarea crizotinibului;
- ✓ bradicardia, diareea, edemul, disfagia și tulburările vizuale au fost influențate negativ de administrarea crizotinibului;

Per ansamblu terapia cu crizotinib prezintă unele avantaje, raportată la chimioterapie, însă sunt câteva aspecte care au rămas neclare în opinia evaluatorilor germani, ca de exemplu:

- în ce măsură pacienții din grupul de control, au rămas netratați, deoarece acestora nu li s-a permis continuarea tratamentului cu pemetrexed în monoterapie, după administrarea în prealabil a 6 cicluri de terapie asociată;
- în ce măsură pacienții din grupul tratat cu carboplatină, ar fi prezentat beneficii în urma administrării cisplatinei.

Analizele suplimentare prezentate de companie nu au fost relevante pentru evaluarea beneficiului terapeutic adițional prezentat de crizotinib comparativ cu chimioterapia, întrucât s-au bazat pe studii nerandomizate.

Comitetul Federal german decide existența sau nu, a beneficiului terapeutic adițional adus de crizotinib versus chimioterapie.



#### 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 16 iunie 2016, administrarea crizotinibului aduce un beneficiu medical suplimentar semnificativ.

### 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, 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, cu ultima completare din data de 15.10.2018.

Cele 9 medicamente destinate tratării afecțiunii amintite sunt:

1. docetaxel cu indicațiile:

- tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional 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. vinorelbina cu indicația:

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

Niciuna dintre terapiile rambursate nu se adresează țintit neoplasmului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic. În schimb, medicamentul crizotinib acoperă această necesitate terapeutică.

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: 0,79; 1,02 [7].

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 = 0.003.

Alte date din literatura de specialitate atestă că pentru pacienții diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, indiferent de subtipul histologic, terapia standard de primă linie reprezentată de chimioterapie cu derivați de platină, determină obținerea unei mediane a supraviețuirii globale între 8 și 12 luni (supraviețuirea la 1 an de zile fiind raportată în cazul a 34%-44% dintre pacienți) și respectiv o supraviețuire fără progresia bolii între 3 și 6 luni [8].

Mediana supraviețuirii globale poate fi influențată de 3 grupuri de risc (scăzut, moderat și crescut), stabilite în funcție de 4 parametri: 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 [9].

Prin urmare, apreciem că 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. Apreciam că în lipsa chimioterapiei, speranța medie de supraviețuire a pacienților cu această patologie este sub 12 luni, iar medicamentul crizotinib, 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**

Rezultatele obținute în studiul clinic de fază III, PROFILE 1014, randomizat, cu design deschis, au evidențiat că mediana supraviețuirii fără progresia bolii este de 10.9 luni pentru pacienții care au primit crizotinib și respectiv de 7 luni, pentru pacienții care au primit chimioterapie (HR 0.45; 95% CI 0.35–0.60;  $P < 0.001$ ). Studiul PROFILE 1014 a fost publicat după aproximativ 17 luni de monitorizare a pacienților (au fost prelucrate datele obținute până la 30 noiembrie 2013).

Compania care a solicitat evaluarea tehnică a medicamentului crizotinib a prezentat la Congresul de la Madrid din anul 2017, rezultatele acestui studiu obținute după 3 ani de monitorizare a pacienților înrolați (datele prelucrate au fost obținute până la 30 noiembrie 2016). Conform informațiilor prezentate, rata de supraviețuire globală la 4 ani a fost de 56,6% pentru pacienții tratați cu crizotinib și respectiv de 49,1% pentru pacienții din grupul de control (HR=0,760; [95% CI: 0,548, 1,053];  $p=0,0978$ ). Diferența în privința ratei de supraviețuire globală între cele două grupuri de tratament nu a fost semnificativă statistic. După ajustarea ipotetică a ratei de încrucișare, rata de supraviețuire globală a fost semnificativ mai mare în brațul tratat cu crizotinib comparativ cu brațul de control (59,8 luni versus 19,2 luni; HR 0,346; [95% CI: 0,081, 0,0718]).





Prin urmare, crizotinibul raportat la unul dintre tratamentele standard indicate în neoplasmul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, respectiv la chimioterapie, crește semnificativ supraviețuirea globală a pacienților cu peste 3 luni.

Alte comparații între crizotinib și terapiile standard rambursate în țara noastră, nu au fost oferite de compania solicitantă.

**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**

Neoplasmul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic, nu este o boală rară (conform site-ului Orphanet).

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ	TOTAL
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic</b>		
1.1. HAS – aviz favorabil rambursării: BT important	15	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>		
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
<b>3. Statutul de compensare în statele membre ale UE</b>		
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE -18 state	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	0	0
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>90 de puncte</b>	

## 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 de primă intenție al adulților cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK-pozitiv)*”.

### REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. RCP 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. HAS, Commission de la Transparence XALKORI 200 mg, gélule, XALKORI 250 mg, gélule, Avis 5 avril 2017, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16041\\_XALKORI\\_PIC\\_EI\\_CPNPC\\_ALK\\_1ere\\_ligne\\_Avis2\\_CT16041.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16041_XALKORI_PIC_EI_CPNPC_ALK_1ere_ligne_Avis2_CT16041.pdf)
3. NICE, Crizotinib for untreated anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer, Technology appraisal guidance Published: 28 September 2016 nice.org.uk/guidance/ta406, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406/resources/crizotinib-for-untreated-anaplastic-lymphoma-kinasepositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82604546118853>
4. Scottish Medicines Consortium, crizotinib, 200mg and 250mg, hard capsule (Xalkori®) SMC No.(1152/16), [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1504/crizotinib\\_xalkori\\_final\\_june\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1504/crizotinib_xalkori_final_june_2016_for_website.pdf)
5. IQWiG Reports – Commission No. A15-59, Crizotinib (new therapeutic indication) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V
6. IQWiG Reports – Commission No. A16-26, Crizotinib – Addendum to Commission A15-59
7. 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
8. 22 October 2015, EMA/CHMP/465053/2015, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report XALKORI, [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xalkori-h-c-2489-ii-0024-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xalkori-h-c-2489-ii-0024-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
9. 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>

DETM

Dr. Cristiana Suciu Livadaros