

Opinia nr 9/2021

z dnia 20 stycznia 2021 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD10: C49.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD10: C49.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD10: C49.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono jednoramienne badanie kliniczne II fazy: Schöffski 2018, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kryzotynibu u pacjentów z zaawansowanym zapalnym guzem miofibroblastycznym zarówno ze zmianami w genie ALK, jak i bez. Do badania włączono 20 pacjentów z czego u 12 występowały zmiany w genie ALK.

Sześciu z 12 pacjentów ALK-dodatnich uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 9,0 miesięcy u pacjentów ALK+. Dwuletnie przeżycie całkowite uzyskało 81,8% pacjentów ALK+. Jednoroczny PFS wyniósł 73,3%, a dwuletni PFS 48,9%.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie ma standardowego podejścia do leczenia chorych na zaawansowanego/nieoperacyjnego lub z przerzutami miofibroblastycznego guza zapalnego (IMT), ponieważ guzy te są odporne na standardowe leki chemioterapeutyczne.

Kinaza anaplastycznego chłoniaka (ALK – ang. anaplastic lymphoma kinase) należy do rodziny białek zwanych receptorowymi kinazami tyrozynowymi, które przyczyniają się do wzrostu komórek, a także do rozwoju nowych naczyń krwionośnych dostarczających nowotworom

substancji odżywczych. U pacjentów ALK-dodatnich wytwarzana jest nieprawidłowa forma białka ALK, która stymuluje komórki nowotworowe do dzielenia się i niekontrolowanego wzrostu.

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

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

Kryzotynib jest zalecany w odnalezionych wytycznych klinicznych jako lek stosowany w leczeniu zapalnych guzów miofibroblastycznych ALK+ (IMF – ang. *inflammatory myofibroblastic tumours*) z obecnością rearanżacji genu ALK. IMF jest jedyną jednostką chorobową wskazaną w wytycznych dot. leczenia mięsaków tkanek miękkich, dla której poruszono kwestię rearanżacji w genie ALK.

Należy zwrócić uwagę, iż w wyżej wymienionym badaniu (Schöffski 2018), na które również powołują się odnalezione wytyczne kliniczne, odpowiedź na leczenie kryzotynibem w populacji ALK+ wystąpiła u 50% pacjentów, natomiast w populacji ALK-ujemnej u 14% osób.

Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (uogólniony do płuc z zaawansowaniem miejscowym w okolicach szyi miofibroblastyczny guz zapalny z rearanżacją genu ALK1, nie leczony wcześniej systemowo, bez możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego ze względu na miejscowe zaawansowanie i uogólnienie choroby) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej ze środków publicznych jest uzasadnione.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD10: C49.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu MZ populację docelową stanowią pacjenci z uogólnionym do płuc z zaawansowaniem miejscowo w okolicach szyi miofibroblastycznym guzem zapalnym (ang. *malignant inflammatory myofibroblastic tumor*) z rearanżacją genu ALK1, nie leczonych wcześniej systemowo, u których nie ma możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego ze względu na miejscowe zaawansowanie i uogólnienie choroby.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

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

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Mając na względzie wytyczne kliniczne i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma komparatora, rozumianego jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Kryzotynib jest selektywnym drobnocząsteczkowym inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej ALK (RTK) i jego wariantów onkogennych (tj. fuzji ALK i wybranych mutacji ALK). Kryzotynib jest także inhibitorem RTK receptora czynnika wzrostu hepatocytów (HGFR – ang. Hepatocyte Growth Factor Receptor, c-Met), ROS1 (c-ros) i inhibitorem receptora kinazy tyrozynowej dla białek stymulujących makrofagi (RON RTK, ang. Recepteur d'Origine Nantais RTK).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xalkori (kryzotynib) jest wskazany w leczeniu:

- pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- dorosłych pacjentów z wcześniej leczonym ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- dorosłych pacjentów z ROS1-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się w powyżej przedstawionych.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej przedstawiono prospektywne, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy: Schöffski 2018, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo kryzotyribu, inhibitora kinazy tyrozynowej, zastosowanego u pacjentów z zaawansowanym zapalnym guzem miofibroblastycznym zarówno ze zmianami w genie ALK, jak i bez. Mediana czasu obserwacji wynosiła 863 dni (IQR 358-1304). Do badania włączono 20 pacjentów z czego u 12 występowały zmiany w genie ALK. Poniżej przedstawiono wyniki dla subpopulacji odpowiadającej przedmiotowemu wskazaniu (ALK+).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź (ORR – ang. *objective response rate*) w dowolnym momencie leczenia (tj. odpowiedź całkowitą – (CR – ang. *complete response*) lub częściową (PR – ang. *partial response*)) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 z potwierdzeniem odpowiedzi, ocenionym przez badacza lub radiologa. Drugorzędowymi punktami końcowymi był:

- czas trwania odpowiedzi;
- odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby, definiowanych jako pacjenci osiągający: pełną odpowiedź, częściową odpowiedź lub stabilną chorobę (SD – ang. *stable disease*),
- przeżycie całkowite (OS – ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji (PFS – ang. *progression-free survival*);
- bezpieczeństwo.

Skuteczność kliniczna

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

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

Bezpieczeństwo

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

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Xalkori najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$, częstość bez względu na przyczynę), które doprowadziły do czasowego odstawienia produktu, były neutropenia (11%),

zwiększenie aktywności aminotransferaz (7%), wymioty (5%) i nudności (4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$, częstość bez względu na przyczynę), które doprowadziły do zmniejszenia dawki, były zwiększenie aktywności aminotransferaz (4%) i neutropenia (3%). Działania niepożądane, bez względu na przyczynę, związane z leczeniem były powodem odstawienia produktu na stałe u 302 (18%) pacjentów, przy czym najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$) były śródmiąższowa choroba płuc (1%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (1%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

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

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] (brutto). Ten sam koszt oszacowany na podstawie cen z obwieszczenia MZ wynosi 73 187,22 PLN (brutto). Mając na względzie powyższe koszt oszacowany na podstawie obwieszczenia [REDAKTOWANE] niż ten przedstawiony w zleceniu MZ.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

W oparciu o oszacowania Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawione w raporcie dotyczącym zastosowania leku Alecensa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych z 2020 roku, dotyczącym zbliżonego wskazania – mięsak neresekcyjny (ICD-10: C49.8), można założyć, że szacunkowa liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie 3-5 chorych rocznie. Na potrzeby obliczeń założono, iż liczba pacjentów będzie stanowiła 4.

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

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

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

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2017;
- European Society for Medical Oncology (ESMO)- European Reference Network for rare adult solid cancers (EUROCAN) 2018;
- UpToDate 2020.

Kryzotynib jest wskazywany, we wszystkich odnalezionych wytycznych (PTOK 2017, UpToDate 2021, ESMO-EURACAN 2018) jako lek stosowany w leczeniu zapalnych guzów miofibroblastycznych ALK+ (IMF – ang. *inflammatory myofibroblastic tumours*) z obecnością rearanżacji genu ALK. IMF jest jedyną jednostką chorobową wskazaną w wytycznych dot. leczenia mięsaków tkanek miękkich, dla której poruszono kwestię rearanżacji w genie ALK.

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

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.12.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3934.2020.1.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD10: C49.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), Opinia Rady Przejrzystości nr 15/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD-10: C49.9) oraz raportu nr OT.422.175.2020 Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu: miofibroblastyczny guz zapalny ALK+ z rearanżacją genu ALK (ICD10: C49.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych