

XALKORI TALKING POINTS

Co je XALKORI

- Xalkori je přípravek indikovaný k léčbě dospělých pacientů s již dříve léčeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK).
- Pro tyto pacienty dosud neexistovala žádná adekvátně účinná léčba pro toto vysoce závažné onemocnění.
- Jedná se o léčbu personalizovanou, tzn „šitou na míru“. Xalkori je „šité na míru“ právě ALK pozitivním pacientům. Z tohoto důvodu odpadá „střílení naslepo“, tedy nasazování léku zbytečně i skupinám pacientů, u kterých jednoznačně nepůsobí.
- ALK mutace je vzácná a vyskytuje se především u nekuřáků. Pacienti s ALK mutací mají horší prognózu než pacienti bez této specifické mutace. Je tedy žádoucí, aby se jim nasadila právě léčba přesně cílená na tuto specifickou skupinu pacientů.

Účinek XALKORI ve srovnání s chemoterapií

- Xalkori má medián PFS (progression free survival) o více delší než chemoterapie.
- Medián PFS crizotinibu je 7,7 měsíců vs. medián PFS chemoterapie 3,3 měsíce
- Celková odpověď¹ na léčbu je u Xalkori několikanásobně vyšší (65% Xalkori vs chemo 20%).
- Kvalita života: Pacienti na Xalkori mají signifikantně vyšší kvalitu života než pacienti na chemoterapii.
- Celkové přežití (overall survival) vyšlo u obou ramen shodné (v rameni Xalkori i chemoterapie), nicméně data jsou nezralá²
- V této studii byl také povolen cross over³ a zásadně ovlivnil výsledky (v neprospěch Xalkori).
- Chemoterapie ani erlotinib (Tarceva, Roche, 2.linie) nejsou pro ALK pozitivní pacienty primárně určeny.
- Xalkori je jediná adekvátní léčba pro specifickou skupinu pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic pozitivních na ALK (personalizovaná, cílená léčba).

Podmínky úhrady v ČR

- Xalkori není hrazeno z veřejného zdravotního pojištění
- Pfizer zažádal o úhradu v indikaci dle SPC v prosinci 2012 (léčba dospělých pacientů s již dříve léčeným pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) pozitivním na kinázu anaplastického lymfomu (ALK), a to v režimu VILP.
- SUKL vydal negativní hodnotící zprávu ve správním řízení o stanovení max. ceny a úhrady:
 1. SÚKL neuznal, že se jedná o vysoce inovativní přípravek = nesplňuje kritéria právní definice „VILP“ (které jsou však v podstatě nesplnitelné).
 2. SÚKL zpochybnil průkaz PFS (významné prodloužení) a poukázal na nedostatek dat o významném prodloužení OS
 3. SÚKL postrádá srovnání s erlotinibem (Tarceva)
 4. SÚKL považuje model studie nákladové efektivity za nedostatečný a metodicky nesprávný

¹ Celková odpověď na léčbu (ORR) znamená, že nádor i metastázy odpoví na léčbu regresí = zmenšením o 30 a více procent dle tzv RECIST kritérií versus stav před nasazením léčby)

² Nezralá data = data jsou získaná příliš brzy, na určité výsledky je potřeba počkat (tzn např. nebyl dosažen medián apod, např. zprogredovalo zatím málo pacientů, nebo zemřelo zatím málo pacientů apod.)

³ Crossover – převedení pacienta z jednoho ramene studie do druhého

- Pfizer pokračuje v řízení a předkládá další důkazy a návrhy řešení, včetně snížení ceny. Vypadá to, že to bude ten správný argument.
- Při úvaze o hrazení LP je nutno vzít v úvahu, že přípravek bude omezen na velmi úzkou skupinu pacientů. Jedná se primárně o pacienty s NSCLC (nemalobuněčný karcinom plic), kteří mají laboratorně diagnostikovanou mutaci (translokaci ALK-EML4). Jde o poměrně vzácnou mutaci (je přítomna jen u cca 5% pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic).
- Pokud se ale přítomnost ALK mutace diagnostikuje, je vysoká pravděpodobnost, že pacient na léčbu zareaguje.
- Doufáme, že úhradu přípravků získá nejpozději na začátku roku 2014.
- Xalkori není zaměnitelný (bude stát mimo referenční skupinu)

Parametr PFS a OS

- Prodloužení **doby do progresu (PFS)** u pacientů s metastazujícím onkologickým onemocněním ve studiích III. fáze, kde jsou přímo srovnávána dv, někdy i více ramen, se považuje za „nejprokazatelnější“ primární cíl studie.
- **PFS** patří mezi parametry, které jsou schopny jednoznačně vyhodnotit případný poměr rizika a benefitu při zavádění nového léčiva do klinické praxe. PFS totiž nezkrsluje účinnost léčby při hodnocení pokročilého stadia onkologického onemocnění.
- Na druhou stranu **parametr celkového přežití (OS)** nemusí být u srovnávacích studií nejlepším hodnoceným cílem, protože bývá často zkreslený povoleným cross-overem (po progresi na jednom léčivu se pacient převede na lék, který se původně podával v opačném rameni studie. Toto léčivo potom ovlivní přežití i v konkurenčním rameni).
- Kromě toho, parametr přežití OS ovlivňují i další léky nasazené po progresi klinicky zkoušených preparátů a to i v případě, že ve studii cross over povolen není.

GUIDELINES na použití crizotinibu

ESMO Guideline: crizotinib pro ALK pozitivní již předléčené pacienty (ve 2. linii popř. ve a 3. pokud nebyl podán ve 2. Linii)

NCCN Guideline: crizotinib pro ALK pozitivní pacienty v 1. Linii

Doporučený postup ČOS (České onkologické společnosti): Crizotinib (Xalkori) je registrován pro léčbu nemocných s již dříve léčeným pokročilým NSCLC s pozitivním průkazem mutace EML4-ALK. Jedná se o selektivní inhibitor ALK (anaplastic lymphoma kinase) a jejich onkogenních variant (ALK fúze a vybrané ALK mutace). Průkaz mutace EML4-ALK validovanou metodou je nezbytný pro podání crizotinibu u nemocných s NSCLC. (str 45 + str. 38 přílohy). Diagnostika pacientů je dále zmíněna v části 33 „Prediktivní vyšetření solidních nádorů“: Vyšetření stavu ALK u adenokarcinomů, NSCLC spíše adenokarcinom a NSCLC NOS na základě vyžádání (pneumo)onkologa-immunohistochemicky a/nebo metodou ISH (přestavba genu)-prediktor odpovědi na crizotinib.

Karcinom plic viz fact sheet

Kontakty:

Prof. MUDr. Jana Skříčková CSc. – FN Brno Bohunice – Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
jskric@fnbrno.cz, 532 232 504

Prof. MUDr. Vítězslav Kolek DrSc. – FN Olomouc – předseda pneumologické společnosti –
Přednosta Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy

Prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc. – VFN Praha – Onkologická klinika VFN a 1 LF UK,
přednosta

+420 224 962 219

Prof. MUDr. Miloš Pešek CSc. – FN Plzeň Bory – Klinika tuberkulózy a nemocí respiračních,
přednosta, 377 402 238, pesek@fnplzen.cz