



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:**

**Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334261;**

**Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334278;**

**Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334285;**

**w ramach programu lekowego „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-4/2012

Data ukończenia: dn. 18 października 2012 r.

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted]	TAK	NIE	TAK
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	NIE	-	-
[Redacted]	TAK	TAK	TAK

**Wykaz skrótów**

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**CHT** – chemioterapia

**CIS** – cisplatyna

**DOC** – docetaksel

**EGFR** – (ang. *Epidermal growth factor receptor*) receptor naskórkowego czynnika wzrostu

**ERL** – erlotynib

**GEF** – gefitynib

**GEM** – gemicytabina

**KAR** – karboplatyna

**NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca

**Wykaz oznaczeń**

**Kolorem żółtym** oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

**Kolorem błękitnym** oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	15
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>19</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	22
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	22
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	22
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	22
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	28
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	30
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	33
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>35</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	35
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	35
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	38
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	39
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	39
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	41
4.6. Informacje z innych źródeł .....	42
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>43</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	43
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	44
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	44
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>45</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>45</b>
<b>8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>47</b>
8.1. Rekomendacje kliniczne .....	47
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	49
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	50
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>51</b>
<b>10. Opinie ekspertów.....</b>	<b>54</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>55</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>59</b>
<b>13. Załączniki .....</b>	<b>60</b>



*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Roche Polska  
ul. Domaniewska 39b  
02-672 Warszawa, Polska

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

1. ....

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. ASTRAZENECA AB, SZWECJA
2. ELI LILLY NEDERLAND B.V., HOLANDIA
3. EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
4. ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
5. ACTAVIS GROUP PTC EHF, NORWEGIA
6. PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
7. TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
8. BAXTER POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
9. INSTYTUT BIOTECHNOL. I ANTYBIOTYK., POLSKA
10. MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
11. FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA
12. ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLFA-ŁÓDŹ S.A., POLSKA
13. ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA S.A., POLSKA
14. SYMPHAR SP. Z O.O., POLSKA
15. AGA KOMMERZ SPOL. S.R.O., CZECHY
16. HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
17. BEAUFOUR IPSEN PHARMA, FRANCJA
18. ORION CORPORATION, FINLANDIA
19. NORDIC PHARMA S.R.O., CZECHY
20. NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
21. HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
22. SMITHKLINE BEECHAM PHARMACEUTICALS (GLAXO), WIELKA BRYTANIA
23. GEDEON RICHTER LTD., WĘGRY
24. PIERRE FABRE MEDICAMENT, FRANCJA

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 24.05.2012 r., znak MZ-PL-460-14444-18/GB/2012, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją oraz ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych:

- Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334261;
- Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334278;
- Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334285

we wskazaniu wynikającym z wniosków refundacyjnych oraz z uzgodnionej treści programu lekowego: „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”.

Wraz z wnioskiem do AOTM przesłano następujące analizy HTA:

- Analiza problemu decyzyjnego. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.0. [REDACTED]
- Analiza kliniczna. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.0. [REDACTED]
- Analiza ekonomiczna. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.0. [REDACTED]
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.0. [REDACTED]

Do wniosku dołączono również m.in.:

- Dokument z propozycją RSS (Załącznik 1a)
- Projekt opisu programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca erlotynibem” (Zał. 2)

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniają wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 29.06.2012 r., znak AOTM-OT-4351-4(4)/[REDACTED]/2012, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych. Dodatkowo w ww. piśmie odniesiono się do niezgodności w charakterystykach populacji zawartych we wniosku, Charakterystyce Produktu Leczniczego, projekcie programu lekowego oraz przedłożonych analizach HTA.

Pismem z dnia 06.07.2012 r., znak MZ-PLR-460-14648-5/KWA/12, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia wymagań minimalnych, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 29.06.2012 r., znak AOTM-OT-4351-4(4)/[REDACTED]/2012.

Należy zauważyć, że w dostarczonym projekcie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca erlotynibem” wśród kryteriów włączenia pacjentów do programu wymieniono m.in. „rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego. Chorzy wcześniej nie poddawani farmakologicznemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu lub chorzy po przynajmniej jednej linii chemioterapii”. Zapis ten, jak również brak odpowiednich kryteriów wyłączenia pacjentów z



programu, sugeruje, zdaniem Agencji, możliwość włączania do leczenia podtrzymującego w ramach programu, pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny. W związku z powyższym w ww. piśmie Ministerstwo Zdrowia wezwało przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego do uzupełnienia analiz HTA o to wskazanie. Niemniej, w opinii przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego (pismo z dnia 06.09.2012 r.), tak sformułowany zapis programu nie obejmuje leczenia podtrzymującego, gdyż chorzy, którzy „otrzymywali przynajmniej jedną linię chemioterapii, to chorzy po progresji w trakcie lub po zakończeniu leczenia chemioterapią”.

Pismem z dnia 12.09.2012 r., znak MZ-PLR-460-1468-6/KWA/12, Ministerstwo Zdrowia przesłało do Agencji uzupełnienia przedstawione przez przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego:

- Analiza problemu decyzyjnego. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.1. [REDACTED]
- Analiza kliniczna. Erlotynib w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.1. [REDACTED]
- Analiza ekonomiczna. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.1. [REDACTED]
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. [REDACTED]

W związku z ciągłym niespełnianiem wymagań minimalnych pismem z dnia 19.09.2012 r., znak AOTM-OT-4351-4(16)/[REDACTED]/2012, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych. dodatkowo w piśmie tym poproszono Ministerstwo Zdrowia o ustosunkowanie się do przyjęcia wariantu z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka jako podstawowego w przedłożonych analizach farmakoekonomicznych.

Pismem z dnia 21.09.2012 r., znak MZ-PLR-460-14647-6/KWA/12, Ministerstwo Zdrowia poinformowało, iż „w przedmiotowym wskazaniu wystarczające jest przyjęcie jako wariantu podstawowego analiz ekonomicznych i BIA wariantu przewidującego uwzględnienie proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu”.

Pismem z dnia 09.10.2012 r., znak MZ-PLR-460-14648-8/KWA/12, Ministerstwo Zdrowia przesłało do Agencji uzupełnienia przedstawione przez przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego:

- Analiza ekonomiczna. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.2. [REDACTED]
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.2. [REDACTED]

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

**Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia**

Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP / Prezesa AOTM
Stanowisko RK nr 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej (Tarceva®) erlotynib” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych

	<p>w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uznaje za zasadne stosowanie erlotyn bu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją EGFR w II linii leczenia. Rada zwraca przy tym uwagę, że koszt testów genetycznych wykrywających mutację EGFR powinien ponosić NFZ, gdyż zapobiega to potencjalnemu konfliktowi interesów w przypadku kwalifikowania chorych do leczenia na podstawie testów finansowanych przez producenta leku.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 36/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotyn b)” poprzez usunięcie produktu leczniczego erlotyn b z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylił się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest udostępnienie erlotyn bu wybranym chorym (z aktywującą mutacją EGFR), na niedrobnokomórkowego raka płuca w II linii leczenia.</p> <p>Z uwagi na fakt, iż koszty uzyskania efektów zdrowotnych stosowania przedmiotowej technologii medycznej są niewspółmiernie wysokie w stosunku do możliwych do uzyskania potencjalnych korzyści z jej stosowania oraz mając na względzie ekonomię alokacji środków publicznych wskazane jest wprowadzenie skuteczniejszych metod kontroli zasadności stosowania tej technologii u pacjentów, wśród których m.in. podkreślić należy wyodrębnienie subpopulacji, dla której przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści. Prezes Agencji uważa, że w obecnych warunkach stan tak zapewni stosowanie przedmiotowej technologii w ramach programu zdrowotnego.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej odnośnie poniesienia przez płatnika publicznego kosztów testów genetycznych wyodrębniających subpopulację pacjentów, którym przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści (testy wykrywające mutację EGFR).</p>

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Rekomendacja/Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP / Prezesa AOTM
<b>Gefitynib</b>	
<p>Stanowisko RK nr 48/2011 z dnia 09 czerwca 2011r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w pierwszej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej świadczenie opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” powinno zostać zakwalifikowane jako świadczenie gwarantowane w ramach proponowanego programu terapeutycznego. W ściśle określonej populacji pacjentów, u których występuje aktywująca mutacja EGFR, gefitynib wykazuje udowodnioną przewagę, nad do tej pory stosowaną terapią, pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo stosowanie gefitynibu wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi. Świadczenie powinno zostać zakwalifikowane tylko w przypadku finansowania badania diagnostycznego (identyfikującego mutację aktywującą EGFR) przez płatnika.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 37/2011 z dnia 09 czerwca 2011r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®) w I linii leczenia” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Gefitynib jest nowatorskim lekiem stosowanym w leczeniu celowanym w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Terapia ta skierowana jest do wąskiej populacji chorych, a czynnikiem predykcyjnym stosowania leku jest diagnostycznie potwierdzona obecność mutacji genu EGFR. U pacjentów z mutacją EGFR gefitynib wykazuje wyższą skuteczność pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, a jego stosowanie wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi niż terapie wykorzystujące schematy dwulekowe.</p> <p>Ponadto, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, Prezes Agencji podkreśla, iż badanie diagnostyczne identyfikujące mutację aktywującą EGFR powinno być finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
<p>Stanowisko RK nr 49/2011 z dnia 09 czerwca 2011r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w drugiej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Terapia gefitynibem nie wpływa na twarde punkty końcowe lepiej niż aktualnie stosowane technologie. Jest również nieefektywna kosztowo. Z tego powodu świadczenie nie powinno być finansowane jako świadczenie gwarantowane. W II linii leczenia u chorych z mutacją aktywującą EGFR bardziej efektywny kosztowo jest</p>

	erlotynib.
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 38/2011 z dnia 09 czerwca 2011r.	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefityn b (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup> uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Niewspółmiernie wysoki koszt leczenia gefitynibem nie jest uzasadniony wynikami badań klinicznych, będących podstawą rejestracji przedmiotowej substancji czynnej we wskazaniu leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. W porównaniu do skuteczności leczenia karboplatyną/ paklitaksellem oraz docetaksellem brak jest różnic, bądź są one niewielkie (na korzyść gefitynibu wyłącznie u pacjentów z mutacją EGFR) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest czas przeżycia wolny od progresji. Dodatkowo dostępne badania dotyczą innej populacji chorych, o innej sprawności, nie ustalono również kryterium typu histologicznego gruczolaka, który miałby być leczony gefitynibem.</p>

## 2.4. Problem zdrowotny

Problem zdrowotny został opracowany na podstawie publikacji Szczeklik 2011 i Wielka Interna 2011.

### Definicja jednostki chorobowej, etiologia i patogenezą

**ICD-10: C 34** – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Wyróżnia się 4 podstawowe typy histologiczne stanowiące około 95% wszystkich raków płuca:

- drobnokomórkowy – DRP (ok. 15%),
- niedrobnokomórkowy – NDRP:
  - rak płaskonabłonkowy (ok. 30%),
  - rak **niepłaskonabłonkowy**, w tym:
    - **rak gruczolowy** (ok. 40% wszystkich przypadków raka płuca) – najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc). Z tego powodu postać tę rzadziej niż raka płaskonabłonkowego wykrywa się za pomocą badania cytologicznego płwociny. Postać ta może występować w postaci pojedynczego ogniska lub jako wielogniskowy nowotwór zajmujący płuca i wydzielający dużą ilość śluzu. Gruczolakorak jest w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy i stosunkowo często występuje u kobiet. W wielu krajach obserwuje się stopniowy wzrost jego udziału wśród nowotworów pierwotnych płuca.
    - **rak wielkokomórkowy** (ok. 10% wszystkich przypadków raka płuca) – najrzadszy spośród pierwotnych nowotworów płuca. Zbudowany z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendokrynnego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny podobny jak w gruczolaku.

Podstawową cechą różnicującą DRP i NDRP jest podatność na chemioterapię. NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia i radioterapia. DRP charakteryzuje się natomiast szczególnie szybkim wzrostem, skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów oraz znaczną podatnością na chemioterapię, która stanowi podstawową metodę leczenia tego nowotworu.

Badania wykonywane w ramach oceny zaawansowania raka płuca obejmują:

- ocenę guza pierwotnego przy użyciu metod diagnostycznych tj.: bronchofiberoskopia, RTG (konwencjonalna rentgenografia), KT (komputerowa tomografia) lub MR (magnetyczny rezonans), badanie cytologiczne płynu opłucnowego lub osierdziowego;
- ocenę węzłów chłonnych przy użyciu metod diagnostycznych tj.: bronchofiberoskopia, KT lub MR, mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa, PET-KT (pozytonowa tomografia emisyjna), badanie fizykalne i BAC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) lub biopsja chirurgiczna podejrzanych węzłów nadobojczykowych, torakoskopia, EUS (przezprzełykowa ultrasonografia), EBUS (przezoskrzelowa ultrasonografia);

- ocenę narządów odległych przy użyciu metod diagnostycznych tj.: USG (ultrasonografia) lub KT jamy brzusznej, biopsja pojedynczego ogniska z podejrzeniem przerzutu w nadnerczu, KT lub MR mózgu (DRP – zawsze; NDRP – gdy podejrzenie kliniczne), scyntygrafia kości (DRP – planowane leczenie skojarzone; NDRP – podejrzenie kliniczne), obustronna trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego (DRP – planowane leczenie skojarzone; NDRP – nigdy w rutynowym postępowaniu), PET, BAC lub biopsja chirurgiczna podejrzanych ognisk w tkankach miękkich.

Określenie zaawansowania raka płuca obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M) z wykorzystaniem skali TNM-UICC (*International Union Against Cancer; UICC 2009*). Według siódmej klasyfikacji TNM wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak ukryty, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T, każde N, M1).

Podczas kwalifikowania do leczenia inhibitorami tyrozynowej kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP, w materiale tkankowym należy dodatkowo ocenić obecność mutacji w genie EGFR (ocena stanu genu KRAS jest niepotrzebna, ponieważ mutacje obu wymienionych genów nie występują łącznie). Ocena stanu genu EGFR w materiale cytologicznym jest w części przypadków możliwa, ale metoda ta nie została wystarczająco wystandaryzowana.

U chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu, w zależności od stopnia zaawansowania, prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia wynosi 20-70%, a najczęstszą formą niepowodzenia, niezależnie od stopnia zaawansowania, jest rozsiew nowotworu.

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy przede wszystkim od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego, a także niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) oraz czynników genetycznych. Dotychczasowe próby stosowania badań przesiewowych lub farmakologicznego zapobiegania w celu zmniejszenia umieralności z powodu raka płuca okazały się nieskuteczne, przy czym kontynuowane są prospektywne badania z wykorzystaniem niskodawkowej tomografii komputerowej. W związku z tym zasadnicze znaczenie ma pierwotna profilaktyka, która polega na całkowitej eliminacji narażenia na działanie składników dymu tytoniowego.

## **Epidemiologia**

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W ostatnich kilku latach rak płuca rozpoznaje się u około 15 tys. mężczyzn i około 5,5 tys. kobiet (standaryzowane współczynniki zachorowalności, odpowiednio, około 52 i 15/100 tys. osób). Spośród nowotworów złośliwych rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów kobiet i mężczyzn. W 2008 roku zarejestrowano 22 512 zgonów, w tym 16 880 u mężczyzn i 5632 u kobiet (wskaźnik struktury, odpowiednio, 32,3% i 13,8%). Standaryzowany współczynnik umieralności na 100 tys. osób wyniósł w 2008 roku 61,5 u mężczyzn i 15,5 u kobiet. Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań.

Według drugiego źródła rak płuca stanowi 90% wszystkich nowotworów płuc i jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. Liczba zachorowań na raka płuca w Polsce w 2008 roku wynosiła 20 tys.. Rak płuca występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (w 2008 r. 15 tys. zachorowań wśród mężczyzn i 5 tys. u kobiet). Współczynniki standaryzowane umieralności z powodu raka płuca w Polsce u mężczyzn i kobiet wynosiły w 2008 roku odpowiednio 61,4/100 tys. i 15,5/100 tys.

Poniżej w tabelach przedstawiono dane KRN odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc w 2009 roku oraz chorobowość w roku 2006.

**Tabela 3. Zachorowalność oraz zgony na raka płuc w Polsce w 2009 roku. Dane KRN**

Płeć (M/K)	Liczba		Współczynnik surowy /100 tys.		Współczynnik standaryzowany /100 tys.	
	Zachorowalność	Zgony	Zachorowalność	Zgony	Zachorowalność	Zgony
Mężczyźni	14 703	16 357	79,8	88,8	53,3	58,3
Kobiety	5 900	5 947	29,9	30,1	16,7	16,0

Tabela 4. Chorobowość na raka płuc (C-34) w Polsce w 2006 roku. Dane KRN

Lokalizacja	Mężczyźni			Kobiety			Ogółem
	Średnioroczna liczba zachorowań w latach 2002-2006	5-letnie przeżycia chorych zdiagnozowanych względnie 2000-2002	Chorobowość 5-letnia w 2006 roku	Średnioroczna liczba zachorowań w latach 2002-2006	5-letnie przeżycia chorych zdiagnozowanych względnie 2000-2002	Chorobowość 5-letnia w 2006 roku	
Płuco	15 450	10,8	26 133	4 741	15,7	11 054	37 186

Tabela 5. Prawdopodobieństwo przeżycia do 1, 3, 5 i 7 lat po rozpoznaniu raka płuca

Rak Płuc	Lata po rozpoznaniu raka płuca			
	1	3	5	7
Całkowity czas przeżycia	40%	19%	15%	13%

Źródło: British Cancer Agency 2012 <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Lung/start.htm>

Zgodnie z danymi NFZ liczba leczonych pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10 C34), przedstawiona jest w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 – na podstawie danych NFZ

Rok	Liczba pacjentów
2010	51 160
2011	55 839

Oszacowanie liczby osób w Polsce z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania, którzy wcześniej z powodu zaawansowanego nowotworu nie byli poddawani leczeniu farmakologicznemu oraz przybliżona liczba osób z tym wskazaniem, u których erlotynib byłby stosowany po objęciu refundacją – na podstawie opinii ekspertów

#### Opinia [REDAKTOWANE]:

Stosowanie erlotynibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania poza możliwościami radykalnej radiochemioterapii lub radioterapii) nie drobnokomórkowego raka płuca (...) może dotyczyć około **600 chorych rocznie**. Wymieniona liczba jest wyliczona – oszacowanie własne – na podstawie:

- liczby chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowych raków płuca – około 16 000 rocznie (około 80% wszystkich zachorowań na raka płuca);
- liczby chorych z pierwotnymi rozpoznaniem niedrobnokomórkowych raków płuca w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania poza możliwościami radykalnej radiochemioterapii/ radioterapii – około 9 500 rocznie (około 60% wszystkich zachorowań na niedrobnokomórkowe raki płuca);
- liczby chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania poza możliwościami radykalnej radiochemioterapii/ radioterapii z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR – około 950 rocznie (około 10% wszystkich chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania poza możliwościami radykalnej radiochemioterapii/radioterapii);
- liczby chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania poza możliwościami radykalnej radiochemioterapii/radioterapii z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR oraz spełniających kryteria wymienione w programie lekowym (po uwzględnieniu uwag – przyp. analityka) – około 600 rocznie (około 70% wszystkich chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania poza możliwościami radykalnej radiochemioterapii/radioterapii z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR oraz spełniających kryteria wymienione w programie lekowym).

#### Opinia [REDAKTOWANE]:

Oszacowanie własne: Liczba osób w Polsce ze wskazaniem: niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania, którzy wcześniej z powodu zaawansowanego nowotworu nie byli poddawani leczeniu farmakologicznemu: około 4 tys. chorych rocznie.

Przybliżona liczba osób, u których erlotynib byłby stosowany po objęciu refundacją: **200 – 300 chorych rocznie.**

### **Leczenie**

Leczenie NDRP jest zależne od stopnia zaawansowania nowotworu, ale także od wydolności poszczególnych narządów i stanu ogólnego pacjenta. Metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne w uzasadnionych przypadkach kojarzone z innymi metodami leczenia takimi jak radio- lub chemioterapia przed- lub pooperacyjna.

Do leczenia operacyjnego kwalifikują się pacjenci w stopniu I i II zaawansowania klinicznego, u których w przeprowadzonej czynnościowej ocenie układu oddechowego i badaniu układu sercowo-naczyniowego nie stwierdzono przeciwwskazań do leczenia operacyjnego.

Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemioterapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzoskrzelowych.

**Chemioterapia I linii w zaawansowanym NDRP** powinna być stosowana u chorych spełniających następujące kryteria:

- stopień zaawansowania IV lub IIIB, nie kwalifikujący się do paliatywnej radioterapii;
- stopień sprawności 0 lub 1 wg klasyfikacji WHO oraz u wybranych chorych – stopień 2;
- możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie;
- niewielki ubytek lub prawidłowa masa ciała;
- nieobecność współwystępujących chorób uniemożliwiających przeprowadzenie zaplanowanego leczenia.

Zaleca się stosowanie 2-lekowych schematów zawierających cisplatynę w połączeniu z chemioterapeutykiem III generacji (winorelbina, gemcytabina docetaksel, paklitaksel). Nie powinno się przekraczać 4 cykli leczenia z wyjątkiem chorych, u których w kolejnych badaniach stwierdza się postępującą odpowiedź; w tej grupie można podać dodatkowe 2 cykle.

U chorych na niepłaskonabłonkowego raka (szczególnie gruczolakoraka) można rozważyć zastosowanie w I linii skojarzenia cisplatyny i pemetreksedu. Chorzy w wieku powyżej 70 lat i w stanie sprawności 0-1 wg WHO mogą otrzymać wielolekową chemioterapię, a wybrani chorzy w stopniu 2. – jednolekową chemioterapię. W trakcie chemioterapii konieczne jest wykonywanie, co dwa cykle, badań oceniających obiektywną odpowiedź na leczenie. Pierwszą ocenę należy przeprowadzić nie później niż po dwóch cyklach. W przypadku progresji należy zakończyć chemioterapię i zastosować leczenie objawowe wg wskazań.

Stosowanie konsolidującego lub **podtrzymującego leczenia** bezpośrednio po wstępnej paliatywnej chemioterapii nie może być traktowane jako rutynowe postępowanie. Metodę tę można rozważyć u wybranych chorych, uwzględniając potencjalne korzyści, typ histologiczny nowotworu i inne czynniki kliniczne.

**Chemioterapia II linii** może być rozważana u chorych na zaawansowanego NDRP, którzy pod wpływem pierwszorazowego leczenia uzyskali obiektywną odpowiedź trwającą co najmniej 3 miesiące. Ze względu na paliatywny charakter, chemioterapia II linii jest uzasadniona wyłącznie u chorych w dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia. W leczeniu II linii można zastosować docetaksel lub pemetreksed, natomiast nie ma uzasadnienia stosowania innych leków. W doborze chemioterapii można uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed – rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – rak płaskonabłonkowy).

U chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii stosowanej z radykalną intencją, można rozważyć zastosowanie standardowych schematów dwulekowych zawierających cisplatynę. Nie zaleca się stosowania III linii.

**Leczenie celowane (ukierunkowane leczenie molekularne):** opiera się na zastosowaniu leków, których punktem uchwytu są białka prawidłowe lub zmienione w wyniku ontogenezy – związane z powstaniem i progresją nowotworów złośliwych. Najczęściej stosowanymi lekami tej grupy są inhibitory EGFR (gefitynib i erlotynib).

Postęp biologii molekularnej stwarza możliwości zastosowania terapii skierowanej przeciw określonym cząsteczkom uczestniczącym w procesie powstawania i progresji nowotworów. Jednym z molekularnych celów leczenia jest zahamowanie czynności EGFR. Zwiększoną ekspresję EGFR stwierdzono w komórkach różnych nowotworów, w tym w 50–80% niedrobnokomórkowych raków płuca. Przekazywanie sygnału komórkowego poprzez EGFR pobudza rozplam komórek guza, hamuje apoptozę oraz nasila angiogenezę i zdolność do tworzenia przerzutów. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR – gefitynib i erlotynib – są związkami o małej masie cząsteczkowej. Preparaty te odwracalnie i selektywnie wiążą się z wewnątrzkomórkową domeną EGFR o aktywności kinazy tyrozynowej, zapobiegając fosforylacji tyrozyny i aktywacji szlaku przekazu sygnału. Prowadzi to do zahamowania przekazywania sygnału komórkowego szlakami kinazy serynowo-treoninowej (AKT, phosphorylated serine/ threonine protein kinase), aktywowanej mitogenem kinazy białkowej (MAPK, mitogen-activated protein kinase), czynników transkrypcyjnych (STAT, signal transducers and activators of transcription), zahamowania cyklu komórkowego w fazie G1 oraz nasilenia apoptozy.

Ponadto gefitynib i erlotynib jest stosowany po niepowodzeniu terapii I linii, o ile istnieją przeciwwskazania do leków stosowanych w terapii II linii, po niepowodzeniu terapii II linii, w ściśle wyselekcjonowanej grupie chorych z korzystnymi czynnikami predykcyjnymi, w ramach programów terapeutycznych.

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

**Tabela 7. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych**

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Tarceva, erlotyn b, tabletki powlekane, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334261; Tarceva, erlotyn b, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334278; Tarceva, erlotyn b, tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334285
<b>Substancja czynna</b>	Erlotynib
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (receptora typu 1. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, HER1). EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR, co prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci

### 2.5.2. Status rejestracyjny

**Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	19 września 2005
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Miejscowo zaawansowany lub z przerzutami niedrobnokomórkowy rak płuca (C 34)
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zalecana dawka dobową produktu Tarceva wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku.
<b>Wszystkie zarejestrowane wskazania</b>	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):</u> Produkt Tarceva jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującymi mutacjami EGFR. Produkt Tarceva jest także wskazany w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z

	<p>miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny.</p> <p>Produkt Tarceva jest także wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub NDRP z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.</p> <p>Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia.</p> <p>Nie wykazano korzyści, co do czasu przeżycia ani innych istotnych klinicznie skutków leczenia u pacjentów z nowotworami, w których w badaniu immunohistochemicznym (IHC) nie stwierdzano ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p> <p><u>Rak trzustki:</u></p> <p>Produkt Tarceva w skojarzeniu z gemcytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami.</p> <p>Przy przepisywaniu produktu Tarceva należy wziąć pod uwagę czynniki związane z wydłużeniem przeżycia. Nie wykazano korzyści co do czasu przeżycia u pacjentów z chorobą miejscowo zaawansowaną.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na erlotynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

**Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

<b>Cena zbytu netto</b>	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	██████████
<b>Poziom odpłatności</b>	██████████
<b>Grupa limitowa</b>	██████████
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	████████████████████ ████████████████████

### Opis proponowanego programu lekowego

**Tabela 10. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego**

<b>Nazwa programu</b>	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca erlotyn bem
<b>Cel programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wydłużenie przeżycia chorych na NDRP (niedrobnokomórkowy rak płuca)</li> <li>2. Wydłużenie czasu do progresji choroby</li> <li>3. Poprawa jakości życia chorych</li> </ol>
<b>Kryteria włączenia do programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kryteria kwalifikacji <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego. Chorzy wcześniej nie poddawani farmakologicznemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu lub chorzy po przynajmniej jednej linii chemioterapii;</li> <li>2) potwierdzona mutacja aktywująca genu EGFR w komórkach raka;</li> <li>3) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</li> <li>4) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>5) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>6) prawidłowa czynność układu krwiotwórczego umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>7) prawidłowa czynność nerek: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>b) klirens kreatyniny większy lub równy 45 ml/min;</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol>



	<p>8) prawidłowa czynność wątroby:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 3-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami w wątrobie;</p> <p>9) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>10) wykluczone stosowanie jednoczesnej chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) progresja choroby;</p> <p>2) pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3) toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);</p> <p>4) nieakceptowalna toksyczność powyżej 3stopnia według kryteriów CTC (Common Toxicity Criteria);</p> <p>5) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>6) obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza lub pacjenta;</p> <p>8) rezygnacja pacjenta - wycofanie zgody na udział w programie.</p>
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></p>	<p>1. Zalecana dawka dobową erlotynibu wynosi 150 mg (1 tabletkę) i powinna być przyjmowana przynajmniej 60 minut przed posiłkiem lub przynajmniej 120 minut po posiłku.</p> <p>2. Każdy cykl leczenia obejmuje 30 dni - 30 tabletek.</p> <p>3. Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg.</p> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 lub w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych może być konieczna modyfikacja dawki (zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego)</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p>1. Badania przed włączeniem leczenia</p> <p>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia;</p> <p>2) ocena obecności aktywującej mutacji genu EGFR;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;</p> <p>9) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>10) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub klasyczne badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>11) badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania wykonywane są co 2 30-dniowe cykle leczenia.</p>
<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b></p>	<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:</p> <p>1) z zasadami terapii określonymi w ust. 2.1 i 2.2 oraz</p> <p>2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.</p> <p>2.1 Stosowanie erlotynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze leczenie erlotynibem lub wycofania zgody pacjenta na leczenie.</p> <p>2.2 W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>1) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>2) w czasie leczenia - co 2 30-dniowe cykle leczenia, tj. co 60 dni (ważność badania 14 dni).</p> <p>2.2.3 Badania obrazowe obejmują ocenę:</p> <p>1) zmiany pierwotnej:</p> <p>a) badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza lub</p> <p>b) badanie RTG klatki piersiowej w przypadku zmiany dobrze mierzalnej, otoczonej przez</p>

	<p>prawidłowo upowietrzony miąższ płucny;</p> <p>2) zmian przerzutowych - w zależności od sytuacji klinicznej i lokalizacji badanie tomografii komputerowej lub inne badania obrazowe (USG, rezonans magnetyczny, scyntygrafia i inne) pozwalające na pomiar zmian mierzalnych.</p> <p>2.4 Jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje (stan po resekcji płuca, nowotwór płuca bez ogniska pierwotnego), konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych.</p> <p>2.5 Ocenę wyn ku leczenia (odpowiedź) należy wykonywać według kryteriów skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).</p>
--	---

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych we wskazaniu NDRP w I linii

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	ELCC_ESMO, 2012	Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z potwierdzoną mutacją EGFR przed podaniem jakiegokolwiek schematu chemioterapii powinni być leczeni jedynie <b>erlotynibem</b> .
USA	NCCN, 2012	<b>Erlotynib w monoterapii (zamiast standardowej chemioterapii pierwszego rzutu)</b> powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z mutacją EGFR (potwierdzoną przed leczeniem I linii). Dostępne dane pokazują, że PFS poprawia się z użyciem <b>inhibitorów TKI</b> u chorych z mutacją EGFR w porównaniu ze standardową chemioterapią, chociaż przeżycie całkowite nie różni się istotnie statystycznie.
Polska	PUO, 2011	Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważać stosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR ( <b>gefitynib lub erlotynib</b> ), <b>paliatywnej RTH</b> lub jedynie <b>leczenia objawowego</b> . Wybór metody terapii powinien się opierać na indywidualnej sytuacji klinicznej i uwzględniać preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub OUN, na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska.
Kanada	AHS, 2011	Pacjenci z przerzutowym nowotworem w IV stadium, kwalifikującym się do resekcji, z dobrym ogólnym stanem zdrowia z ograniczonymi chorobami klatki piersiowej mogą korzystać z <b>zabiegów chirurgicznych i/lub radioterapii stereotaktycznej</b> . <b>Chemioterapia na bazie platyny</b> jest standardem leczenia pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego NDRP. Monoterapia pierwszego rzutu inhibitorami tyrozynowej kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) - <b>gefitynib</b> jest zalecana u pacjentów z NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR.
Włochy	AIOT, 2011	U pacjentów z potwierdzoną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), <b>gefitynib</b> jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu. W przypadku braku obecności mutacji EGFR lub jej niepotwierdzeniu, u pacjentów z zaawansowanym NDRP w dobrym stanie ogólnym (PS) i bez znaczących chorób współistniejących, zaleca się podawanie <b>schematów III generacji zawierających cisplatynę</b> .
USA	ASCO, 2011	U chorych na NDRP (stopień IV) zalecana jest pierwszo-liniowa cytotoksyczna chemioterapia. Pacjenci z potwierdzoną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), przyjmujący <b>gefitynib i erlotynib</b> wykazują wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie, ale jak dotąd nie ma dowodów na wpływ tych leków na ogólne przeżycie (OS).
USA	NCI, 2011	Wybrani pacjenci mogą korzystać z monoterapii <b>inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR</b> . W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że chemioterapia TKI EGFR u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR poprawiła przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ale nie przeżycie całkowite. Dodatkowo terapia TKI EGFR ma korzystny profil toksyczności w porównaniu do chemioterapii skojarzonej. W badaniach wykazano, że inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynib) są lepsze od chemioterapii połączonej z platyną, jako początkowe leczenie NDRP z mutacją EGFR u pacjentów z Azji Wschodniej. Jest prawdopodobne, że wyniki te mają zastosowanie do populacji nie-azjatyckich.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu niedrobnokomórkowy rak płuca w I linii leczenia w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	Poza możliwościami wykorzystania radykalnej radiochemioterapii lub radioterapii obecnie stosowany jest jeden z inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (erlotynib lub gefityn b) lub chemioterapia (najczęściej schematy wielolekowe z udziałem pochodnej platyny). Postępowanie objawowe (pominięcie chemioterapii lub leczenia anty-EGFR) dotyczy około 50% chorych.	Chemioterapia	Chemioterapia z udziałem cisplatyny i winorelbiny lub gemcytabiny.	Jeden z inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (erlotynib lub gefityn b)	Jeden z inhibitorów kinazy EGFR (erlotynib lub gefitynib)
[REDAKTOWANE]	Chemioterapia z zastosowaniem dwulekowych schematów zawierających cisplatynę oraz cytostatyk trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina, rzadko docetaksel i paklitaksel) – przybliżony odsetek chorych: 30-40%. U chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowych rakiem płuca, głównie gruczolakorakiem stosuje się również schemat zawierający cisplatynę i pemetreksed, stosuje się zgodnie z programem lekowym – przybliżony odsetek chorych: 20-30%. U chorych z rozpoznaniem gruczolakorakiem lub nowotworem o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe, z potwierdzoną mutacją genu EGFR w eksonie 19 lub 21 stosuje się zgodnie z programem lekowym gefitynib – przybliżony odsetek chorych: 10%.	Nie dotyczy	Chemioterapia zawierająca cisplatynę w połączeniu z winorelbina.	Chemioterapia z zastosowaniem dwulekowych schematów zawierających cisplatynę oraz cytostatyk trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina, rzadko docetaksel i paklitaksel). U chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, głównie gruczolakorakiem stosuje się również schemat zawierający cisplatynę i pemetreksed, zgodnie z programem lekowym. U chorych z rozpoznaniem gruczolakorakiem lub nowotworem o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe, z potwierdzoną mutacją genu EGFR w eksonie 19 lub 21 stosuje się gefityn b zgodnie z programem lekowym.	Chemioterapia z zastosowaniem dwulekowych schematów zawierających cisplatynę oraz cytostatyk trzeciej generacji (gemcytabina, winorelbina, rzadko docetaksel i paklitaksel). U chorych z rozpoznaniem niepłaskonabłonkowym rakiem płuca, głównie gruczolakorakiem stosuje się również schemat zawierający cisplatynę i pemetreksed, zgodnie z programem lekowym. U chorych z rozpoznaniem gruczolakorakiem lub nowotworem o utkaniu innym niż płaskonabłonkowe, z potwierdzoną mutacją genu EGFR w eksonie 19 lub 21 stosuje się gefitynib zgodnie z programem lekowym.

Tabela 13. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu niedrobnokomórkowy rak płuca w I linii terapii

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu biorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>										
Gefitynibum	Iressa, tabl. powł., 250 mg	30 tabl.	5909990717231	1087.0, Gefitynibum	9612	10 284,84	10 284,84	LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34); zał. B.6	bezpłatnie	0
Pemetreksedum	Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.s.subs.	5909990009664	1034.0, Pemetreksed	3 822,12	4 089,67	4 089,67	LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34); zał. B.6	bezpłatnie	0
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>										
We wskazaniu ICD 10 C34: Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca finansowane są następujące substancje czynne: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, okreotyd, paklitaksel, topotekan, winblastyna, winkrystyna oraz winorelbina. Szczegółowy wykaz preparatów zawierających powyższe substancje czynne znajduje się w załączniku nr 1.										

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	<p>Według [REDACTED] w rzeczywistej praktyce klinicznej erlotynib mógłby zastąpić chemioterapię. Za najtańsze uważane są schematy chemioterapii oparte na cisplatinie i winorelbinnie lub gemcytabinie.</p> <p>Dodatkowo w chwili obecnej w programie lekowym refundowany jest oprócz gefityn bu pemetreksed.</p>

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W trakcie przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono kilka opracowań wtórnych, w tym przeglądów systematycznych: Gao 2012a , Gao 2012b , Petrelli 2012, Gao 2011, Wang 2012, Ku 2011. Niemniej odnalezione opracowania znacznie różniły się pod względem metodyki, stąd nie było możliwe porównanie uzyskanych w nich wyników z danymi przedstawionymi w analizie.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych, w Przeglądzie Systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyszukiwanie przeprowadzone przez wnioskodawcę jest zgodne z wytycznymi Agencji i adekwatne do przedmiotu analizy. Strategia wyszukiwania była odpowiednio czuła, przedział czasowy objęty wyszukiwaniem uwzględniał wszystkie doniesienia opublikowane do 16 lipca 2012 roku [REDACTED] oraz 19 lipca 2012 roku [REDACTED]. Przedstawiona strategia wyszukiwania nie uwzględniała filtrów.

Przeprowadzone przez Agencję wyszukiwanie własne (data ostatniego wyszukiwania: 11.06.2012 r.), potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które spełniały kryteria włączenia do analizy.

## 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[REDAKTOWANE]		
Populacja	Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami oraz dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, wcześniej nie poddani chemioterapii lub terapii celowanej.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy poddani wcześniej chemioterapii (co najmniej II linia leczenia), chorzy bez mutacji genu EGFR ([REDAKTOWANE]).
Interwencja	Erlotynib	Inna niż erlotynib
Komparatory	[REDAKTOWANE]	Inny [REDAKTOWANE]. W przypadku braku badań „head-to-head”, kryterium to nie było uwzględniane.
Punkty końcowe	Wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. czas przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival), jakość życia chorych (QoL, ang. quality of life), jak również czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival), odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa.	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.
Typ badań	Badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i metaanalizy; w przypadku braku badań „head-to-head”, badania umożliwiające wykonanie porównań pośrednich.	Abstrakty konferencyjne, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, opracowania poglądowe.
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Publikacje w innych językach niż wymienione w kryteriach włączenia.
[REDAKTOWANE]		
Populacja	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Interwencja	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Komparatory	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Punkty końcowe	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Typ badań	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Inne kryteria	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>



<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

Do analizy efektywności klinicznej erlotynibu w leczeniu I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, [REDACTED]

Tabela 17. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas przeżycia całkowitego (OS)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odpowiedź na leczenie	[REDACTED]		
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stabilizacja choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progresja choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kontrola choroby (DCR)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Jakość życia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 18. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
FACT-L	Kwestionariusz złożony z 5 formularzy (dotyczących 1) samopoczucia fizycznego, 2) samopoczucia w rodzinie i w społeczeństwie, 3) relacji z lekarzem, 4) samopoczucia psychicznego, 5) samopoczucia funkcjonalnego), zawierających łącznie 34 pytania. Wynik kwestionariusza FACT-L stanowi suma wszystkich ostatecznych wyników dla pytań w skali 0-4 (pomnożona przez sumę składników, a następnie podzielona przez liczbę udzielonych odpowiedzi). Wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.
FACT-LCS	Na kwestionariusz FACT-LCS (LCS, ang. Lung Cancer Subscale) składa się 7 pytań z kwestionariusza FACT-L dotyczących objawów raka płuca (pierwszych 7 pytań bez uwzględnienia pytań 39 i 43). Wynik stanowi suma ostatecznych wyników dla poszczególnych odpowiedzi (w zależności od rodzaju stwierdzenia – pozytywny/negatywny), pomnożona przez 7 i podzielona przez liczbę udzielonych odpowiedzi.
FACT-TOI	Kwestionariusz FACT-TOI składa się z 21 pytań wykorzystanych w kwestionariuszu jakości życia FACT-L, dotyczących: -samopoczucia fizycznego (pierwszych 7 pytań); -samopoczucia funkcjonalnego (pierwszych 7 pytań); -pytań z podskali dotyczącej objawów raka płuca (FACT-L, pierwszych 7 pytań, bez uwzględnienia pytań 39. i 43. – FACT-La). Końcowy wynik stanowi suma wszystkich ostatecznych wyników dla poszczególnych odpowiedzi (w zależności od rodzaju stwierdzenia – pozytywny/negatywny) pomnożona przez 21 i podzielona przez liczbę pytań, na które udzielono odpowiedzi.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości badań typu RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad.

[REDACTED]

W opinii Agencji najistotniejszym ograniczeniem [REDACTED]

[REDACTED]. Zgodnie z

cytowaną przez autorów dostarczonego opracowania literatury, [REDACTED]

[REDACTED]

Pozostałe ograniczenia dotyczące pierwotnych badań klinicznych, opisane przez autorów dostarczonej analizy:

[REDACTED]

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W dostarczonej analizie klinicznej wykonano jedynie syntezę jakościową wyników. Nie podano uzasadnienia braku syntezy ilościowej (metaanalizy), [REDACTED]

[Redacted Table]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność kliniczną erlotynibu w porównaniu z chemioterapią, w leczeniu I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, [Redacted] Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 19. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Table]

Tabela 20. [Redacted]

Punkt końcowy	Badanie	ERL			CHT			OR (95% CI)	NNT (95% CI) lub RD (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 21.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja		Kontrola		HR (95% CI)	Wynik porównania pośredniego HR (95% CI)
		N	mediana [miesiące]	N	mediana [miesiące]		

[Redacted text block]

Tabela 22.











<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	-Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	-	-	-Niewydolność wątroby	-
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</b>	-	-Łysienie -Suchość skóry -Zanokcica -Pęknięcia skóry	-Nadmierne owłosienie -Zmiany dotyczące brwi oraz kruche i wiotkie paznokcie -Łagodne reakcje skórne, takie jak przebarwienia	-	-Zespół Stevensa-Johnsona/Martwica toksyczno-rozplywna naskórka

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 26. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/metodyka	Porównania	Wyniki/Wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce erlotynibu (Tarceva) w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami z potwierdzoną mutacją EGFR

#### Technika analityczna

Technika kosztów-użyteczności

#### Porównywane interwencje

[REDACTED]

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta)

#### Horyzont czasowy

[REDACTED]

#### Dyskontowanie

Brak

#### Koszty

[REDACTED]

#### Model

[REDACTED]

Tabela 27. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

**Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy**

Tabela 28. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 29. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	

Tabela 30. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Kluczowe założenia modelu**

Przedstawiony model opierał się na następujących założeniach:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Walidacja modelu**

Wnioskodawca opisuje dwa elementy procesu walidacyjnego: walidację wewnętrzną oraz walidację zewnętrzną. Walidacja wewnętrzna – wnioskodawca opisuje przeprowadzenie tego elementu walidacji poprzez analizę wyników w przypadku wprowadzenia skrajnych wartości parametrów wejściowych oraz analizę wrażliwości. Walidacja zewnętrzna – w ramach wyszukiwania autorzy analizy odnaleźli jeden



Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	uzasadniono wybór innego horyzontu czasowego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	[REDACTED]
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	[REDACTED] nieprawidłowo zastosowano rozkład trójkątny

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Ograniczenia według analityków

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- nie został przedstawiony żaden raport z założeniami, kryteriami oceny i wynikami walidacji.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32.



Tabela 33.



Tabela 34.



4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

[Redacted text block]

Tabela 35. [Redacted title]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Tabela 36. [Redacted title]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

Tabela 37. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

Tabela 38. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W przypadku pozytywnej decyzji dot. objęcia refundacją produktu leczniczego Remicade, [REDACTED]

Tabela 39. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.6. Informacje z innych źródeł

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitinib (Iressa®) – I linia leczenia. Raport Nr: AOTM-OT-0441. Warszawa, czerwiec 2011. [REDACTED]

[REDACTED]

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego erlotynib (Tarceva®) – II linia leczenia. Raport Nr: AOTM-OT-0409. Warszawa, czerwiec 2010. [REDACTED]

[REDACTED]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia była ocena decyzji dotyczącej zakwalifikowania erlotynibu (nazwa handlowa Tarceva®), stosowanego w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z potwierdzoną mutacją EGFR, do programu lekowego.

#### Populacja

Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy uzyskali dodatni wynik testu na mutację EGFR.

[REDACTED]

#### Perspektywa

Płatnika publicznego

#### Horyzont czasowy

2-letni horyzont czasowy, [REDACTED]

#### Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na budżet rozważone zostały dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”.

- „istniejący” [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]
- „nowy” [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Koszty

[REDACTED]

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

Brak informacji

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[REDAKTOWANE]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	program lekowy
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	nd	istnieje obecnie grupa limitowa zawierająca wnioskowane produkty lecznicze - 1085.0, Erlotinib
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	[REDAKTOWANE]
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	[REDAKTOWANE]
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	brak

## 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

## 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów	
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwagi analityka:

W załączonym do wniosku refundacyjnego projekcie programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca erlotynibem” wśród kryteriów włączenia pacjentów do programu wymieniono m.in. „rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego. Chorzy wcześniej nie poddawani farmakologicznemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu lub chorzy po przynajmniej

jednej linii chemioterapii". Zapis ten, jak również brak odpowiednich kryteriów wyłączenia pacjentów z programu, sugeruje, zdaniem Agencji, możliwość włączania do leczenia podtrzymującego w ramach programu, pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP lub z NDRP z przerzutami, u których nastąpiła stabilizacja choroby po 4 cyklach standardowej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny.

**Uwagi** [REDAKTOWANE] przekazane w stanowisku eksperckim z dnia 06.07.2012r.:

„Załączony projekt programu lekowego – przygotowany przez producenta – zakłada stosowanie erlotynibu w przedmiotowym wskazaniu u chorych w stopniach sprawności 0-2 według klasyfikacji ECOG/WHO oraz nie uzależnia wskazań od obecności objawowych lub nie poddawanych miejscowemu leczeniu przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym. Należy podkreślić, że wartość erlotynibu w ramach pierwszej linii leczenia chorych:

- w stopniu sprawności 2. nie została potwierdzona (oba cytowane badania – niewielka liczba chorych oraz mniejszy stopień zmniejszenia ryzyka progresji choroby);
- z niekontrolowanymi (badanie OPTIMAL) lub objawowymi (badanie EURTAC) przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym nie została potwierdzona, ponieważ wymienione sytuacje kliniczne stanowiły kryterium wykluczenia z badania.”

Uwagi [REDAKTOWANE] przekazane do Ministerstwa Zdrowia pismem z dnia 09.07.2012r.:

„(...) Wymieniony program zawiera kilka zapisów o wątpliwym uzasadnieniu naukowym i utrzymanie wspomnianych zapisów może skutkować nieprawidłowościami w udzielaniu świadczeń. (...)

Program Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) powinien zostać zmodyfikowany przez:

- ograniczenie kryterium kwalifikowania chorych do stopni sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG/WHO;
- Projekt programu zakłada stosowanie erlotynibu u chorych w stopniach sprawności 0-2 według klasyfikacji ECOG/WHO, natomiast wartość leku nie została potwierdzona (w badaniach z randomizacją uczestniczyło niewielu chorych w stopniu sprawności 2 i stopień zmniejszenia ryzyka progresji choroby w przypadku wymienionych chorych był znacznie mniejszy.
- wprowadzenie kryterium kwalifikowania chorych bez niekontrolowanych lub objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (wycięcie chirurgiczne lub radioterapia);
- Projekt programu nie wymienia kryterium przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, natomiast w badaniach z randomizacją uczestniczyli jedynie chorzy z kontrolowanymi lub bezobjawowymi przerzutami.
- wprowadzenie uzupełnienia zapisu w punkcie 1.3. (Kryteria Kwalifikacji) – „RECIST 1.1” (zamiast – RECIST w aktualnej wersji);
  - wprowadzenie uzupełnienia zapisu w punkcie 1.3. (Kryteria Kwalifikacji) – „nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących”;
  - wprowadzenie uzupełnienia zapisu w punkcie 2.3 (Określenie Czasu Leczenia) – RECIST 1.1.” (zamiast – „RECIST w aktualnej wersji);
  - wprowadzenie dodatkowego zapisu w punkcie 3. (Kryteria Wyłączenia) – „przerwa w przyjmowaniu leku dłuższa niż trzy tygodnie, która została spowodowana niepożądanym działaniem leczenia”;
  - wprowadzenie uzupełnienia zapisu w punkcie 2. (Monitorowanie Skuteczności Leczenia) – „badanie czynności wątroby (aminotransferazy i bilirubina) wykonywane co 2 cykle leczenia.”

## 8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 8.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 44. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p><b>NCCN (USA) 2012</b></p>	<p>Erlotynib w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR</p>	<p>Prognostyczny efekt skuteczności dostępnych leków na mutacje EGFR nie jest do końca jasny, ponieważ większość dostępnych badań ogranicza się do pacjentów pozytywnie reagujących na terapię.</p> <p>Retrospektywna analiza pacjentów leczonych chemioterapią pierwszej linii bez lub z erlotynibem dowiodła, że mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich pacjentów powiązanych mutacjami EGFR (N = 11) była istotnie statystycznie lepsza (&gt; 20 miesięcy, p &lt; .001) niż mediana przeżycia całkowitego pacjentów bez mutacji (n = 45, 10 miesięcy). Ponadto raportowano, że zastosowanie EGFR TKI wpłynęło na wzrost przeżywalności. Pacjenci z mutacjami EGFR znacznie lepiej reagują na erlotyn b lub gefitynib. Wstępne, retrospektywne raporty z badań sugerują, że około 90% pacjentów z odpowiedzią na leki miały mutacje, natomiast nieodpowiadający pacjenci nie mieli mutacji.</p> <p>Badania retrospektywne wykazały odsetek odpowiedzi u około 80% pacjentów przyjmujących w monoterapii EGFR TKI (chorzy na NDRP z mutacją EGFR) z medianą przeżycia bez progresji choroby wynoszącą 13 miesięcy.</p> <p>Prospektywne badania wykazały, że wskaźnik odpowiedzi na leczenie TKI EGFR północno-amerykańskich pacjentów z nie-płatkonabłonkowym NDRP z potwierdzoną mutacją wyniósł 55% z medianą czasu przeżycia wolnego od progresji wynoszącą 9,2 miesiąca. U pacjentów leczonych chemioterapią pierwszego rzutu z lub bez erlotynibu, potwierdzona mutacja EGFR była elementem wpływającym na ogólną odpowiedź na leczenie (53% u pacjentów z mutacjami w porównaniu z 18% osób bez mutacji).</p> <p>Najnowsze dane sugerują, że erlotynib w monoterapii (zamiast standardowej chemioterapii pierwszego rzutu) powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z mutacją EGFR (potwierdzoną przed leczeniem I linii). Dostępne dane pokazują, że PFS poprawia się z użyciem inhibitorów TKI u chorych z mutacją EGFR w porównaniu ze standardową chemioterapią, chociaż przeżycie całkowite nie różni się istotnie statystycznie.</p>
<p><b>PUO (Polska) 2011</b></p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopień IV</p>	<p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć stosowanie CTH, leków z grupy inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (gefityn b lub erlotyn b), paliatywnej RTH lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody terapii powinien się opierać na indywidualnej sytuacji klinicznej i uwzględniać preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub OUN, na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska.</p> <p>Zalecane jest stosowanie CTH według schematu zawierającego cisplatynę (75-100 mg/m<sup>2</sup> – dzień 1. lub 25-30 mg/m<sup>2</sup> – dzień 1., 2. i 3; w przypadku pemetreksedu zalecana dawka cisplatyny to 75 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.) w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd (100-120 mg/m<sup>2</sup> – dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (25-30 mg/m<sup>2</sup> – dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000-1250 mg/m<sup>2</sup> dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m<sup>2</sup> – dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m<sup>2</sup> – dzień 1.), pemetreksed (500 mg/m<sup>2</sup> – dzień 1.). Zastosowanie karboplatyny (AUC 6 – dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami jest nieco mniej skuteczne i można je jedynie rozważyć u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny.</p> <p>U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością mutacji EGFR zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib – dobowy dawka 250 mg – lub erlotynib – dobowy dawka 150 mg) zamiast CTH pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi oraz dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Zastosowanie podtrzymującego lub konsolidującego leczenia po uzyskaniu obiektywnej korzyści w następstwie indukującej CTH może wydłużyć czas przeżycia. U chorych w dobrym stanie sprawności i z rozpoznaniem typu histologicznego innego niż rak płaskonabłonkowy można rozważyć zastosowanie pemetreksedu, natomiast u chorych z mutacją w genie EGFR i stabilizacja nowotworu pod wpływem CTH możliwe jest stosowanie erlotynibu (dobowa dawka 150 mg).</p>
<p><b>AHS (Kanada) 2011</b></p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopień IV</p>	<p>Jeśli to możliwe, pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca powinni być leczeni w ramach badań klinicznych.</p> <p>Pacjenci z przerzutowym nowotworem w IV stadium, kwalifikującym się do resekcji, z dobrym ogólnym stanem zdrowia z ograniczonymi chorobami klatki piersiowej mogą korzystać z bardziej agresywnego leczenia, tj. z zabiegów chirurgicznych i / lub radioterapii stereotaktycznej.</p> <p>Chemioterapia na bazie platyny jest standardem leczenia pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego NDRP. Połączenie trzech chemioterapeutyków w pierwszym rzucie w leczeniu zaawansowanego NDRP nie jest rutynowo zalecane na podstawie obecnych dowodów.</p> <p>Terapia dostępnymi metodami powinna być powtarzana w ciągu czterech cykli, natomiast</p>

		<p>nie powinna przekraczać sześć w przypadku pacjentów odpowiadających na leczenie. Terapia powinna być kontynuowana przez cztery cykle u większości pacjentów, dopuszczalną alternatywą dla chemioterapii skojarzonej są substancje niebędące pochodnymi platyny – stosowane zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z granicznym stanem sprawności (PS = 2), jedno-lekowy schemat chemioterapii z winorebiną, gemcytabiną, paklitaksellem lub docetaksellem jest zalecany jako złoty standard leczenia objawowego w ramach monoterapii,</li> <li>- u osób w podeszłym wieku, które nie tolerują schematów leczenia opartych na platynie, monoterapia winorebiną, gemcytabiną lub docetaksellem poprawia przeżywalności i jakości życia w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym. Jednakże pacjenci w podeszłym wieku z dobrym stanem ogólnym (PS = 0-1) powinni otrzymywać chemioterapię złożoną z dwóch platyn.</li> </ul> <p>Monoterapia pierwszego rzutu inhibitorami tyrozynowej kinazy receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) - gefitynib jest zalecana u pacjentów z NDRP z potwierdzoną mutacją genu EGFR.</p> <p>Badania histologiczne na obecność mutacji EGFR powinny odbywać się u wszystkich pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i gruczolakorakiem (w tym rak gruczołowopłaskonabłonkowy) niezależnie od płci, pochodzenia etnicznego, a także palenia tytoniu. Badanie to kwalifikuje do leczenia pierwszego rzutu przy użyciu gefitynibu.</p> <p>Chemioterapia drugiej linii zaawansowanego NDRP powinna uwzględniać pojedynczy schemat docetakselu lub erlotynibu, niezależnie od obecności mutacji EGFR lub pemetreksedu u pacjentów z histologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem.</p>
<b>AIOT (Włochy) 2011</b>	Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca	<p>U pacjentów z potwierdzoną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), gefitynib jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu. W przypadku braku obecności mutacji EGFR lub jej niepotwierdzeniu, u pacjentów z zaawansowanym NDRP w dobrym stanie ogólnym (PS) i bez znaczących chorób współistniejących, zaleca się podawanie schematów III generacji zawierających cisplatynę. W terapii niepłaskonabłonkowego NDRP zaleca się stosowanie schematów: cisplatyna + pemetreksed oraz chemioterapii opartej na platynie + bewacizumab. W przypadku pacjentów nienadających się do leczenia skojarzonego z cisplatyną – opcją alternatywną jest karboplatyna. Leczenie podtrzymujące pemetreksedem lub erlotynibem jest "rozsądnym wyborem" w przypadku zgodności z procedurami refundacyjnymi i po uzgodnieniu z pacjentem. Pacjenci w podeszłym wieku (<math>\geq 70</math> lat), powinni otrzymywać mono-chemioterapię trzeciej generacji, osobom starszym w dobrej kondycji (PS), bez poważniejszych chorób współistniejących i przy odpowiedniej czynności narządów, można podawać platynę. U pacjentów ze stanem zdrowia (PS=2) leczeniem z wyboru jest mono-chemioterapia trzeciej generacji. Chemioterapia skojarzona z cisplatyną lub niskie dawki cisplatyny stanowi terapię alternatywną. W leczeniu drugiego rzutu zalecane są dwa leki cytotoksyczne (docetaksel i pemetreksed) oraz erlotynib – inhibitor EGFR. Nie ma silnych dowodów, które wskazują na wybór pomiędzy chemioterapią i erlotynibem.</p>
<b>ASCO (USA) 2011</b>	Leczenie zaawansowanego (stopień IV) niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją EGFR	<p>U chorych na NDRP (stopień IV) pierwszo-liniowa cytotoksyczna chemioterapia powinna zostać przerwana – w przypadku braku odpowiedzi pacjenta na leczenie po czterech cyklach. Dwulekowy schemat substancji cytotoksycznych należy podawać nie dłużej niż przez sześć cykli. Dla pacjentów ze stabilną chorobą lub reagujących na 4 cykle chemioterapii standardowym/alternatywnym leczeniem może być monoterapia pemetreksedem (niepłaskonabłonkowy NDRP), docetaksellem (bez względu na rodzaj NDRP) lub erlotynibem (bez względu na rodzaj NDRP).</p> <p>Pacjenci z potwierdzoną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), przyjmujący gefitynib i erlotynib wykazują wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie. W Stanach Zjednoczonych około 15% pacjentów z gruczolakorakiem płuc doświadcza mutacji EGFR. Badanie na obecność mutacji EGFR jest powszechnie wykonywane przez medyczne ośrodki akademickie. Jak dotąd nie ma dowodów na ogólne przeżycie (OS) pacjentów z NDRP z potwierdzoną mutacją EGFR. Wspomniane leczenie podyktowane jest ogólnymi korzyściami płynącymi z jego zastosowania.</p>
<b>Prescrire (Francja) 2011</b>	Erlotynib jako terapia podtrzymująca w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca	<p>U pacjentów w zaawansowanym stadium lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczenie podtrzymujące erlotynibem wszczęte niezwłocznie po pierwszej linii chemioterapii nie wykazało poprawy ogólnej przeżywalności.</p> <p>Po niepowodzeniu 1 lub 2 linii chemioterapii, erlotynib (Tarceva, Roche) przedłuża przeżycie do około 2 miesięcy, ale powoduje częste i zróznicowane działania niepożądane. Erlotynib został dopuszczony do leczenia podtrzymującego pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie pierwszego rzutu chemioterapią opartą na platynie.</p> <p>Większość danych dotyczących skuteczności erlotynibu pochodzi z podwójnie zaślepienych kontrolowanych placebo badań z randomizacją – w jednym z nich spośród 889 pacjentów, którzy odpowiedzieli na 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny – 75% pacjentów miało przerzuty i 55% charakteryzował się stabilną chorobą. W 70% przypadków, pacjenci mieli obecna mutację receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 12 miesięcy w grupie erlotynibu vs. 11 miesięcy w grupie z placebo: różnica była istotna statystycznie, ale nie było. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była 1 tydzień dłuższa w grupie erlotynibu (2,8 miesięcy) niż w grupie placebo (2,6 miesięcy). W podgrupie pacjentów ze stabilną chorobą erlotynib wydłużył całkowite przeżycie o 2,3 miesięcy.</p> <p>W innym badaniu erlotynib lub gemcytabinę (1250 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 i dniu 8, a następnie co 3 tygodnie) porównywano z obserwacją u 464 pacjentów, którzy odpowiedzieli na 4 cykle cisplatyny + gemcytabiny. Wstępne wyniki wykazały, że całkowity czas przeżycia nie różnił się znacząco między grupami przyjmującymi erlotynib lub gemcytabinę w porównaniu z</p>



		<p>grupa z obserwacją. Mediana czasu wolnego od progresji choroby były dłuższe dla erlotynibu i gemcytabiny od obserwacji: odpowiednio 2,9 i 3,8 miesiące w porównaniu 1,9 miesiące.</p> <p>W badaniu z 889 pacjentami (erlotynib vs. placebo), działania niepożądane ogółem były częstsze w grupie przyjmującej erlotyn b (65% versus 20%), w tym ciężkie działania niepożądane (12% wobec 1%). Zgodnie z oczekiwaniami, najczęstszymi działaniami były wysypka, biegunka i infekcje. W innym badaniu, niekorzystne działania niepożądane wystąpiły u 16% pacjentów leczonych erlotyn bem i u 28% pacjentów leczonych gemcytabiną i u 3% pacjentów przydzielonych do grupy obserwacyjnej. Ponadto erlotyn b niesie ze sobą ryzyko perforacji przewodu pokarmowego, owrzodzenia rogówki i uszkodzenia wątroby.</p>
<b>NCI (USA) 2011</b>	Inhibitory kinazy tyrozynowej w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR	<p>Wybrani pacjenci mogą korzystać z monoterapii inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że chemioterapia TKI EGFR u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR poprawiła przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ale nie przeżycie całkowite. Dodatkowo terapia TKI EGFR ma korzystny profil toksyczności w porównaniu do chemioterapii skojarzonej.</p> <p>W otwartym, randomizowanym badaniu III fazy z Chin – 165 pacjentów w wieku &gt;18 lat z histologicznie potwierdzonym stadium IIIB lub IV NDRP i potwierdzoną mutacją EGFR (mutacja eksonu 19 lub mutacja eksonu 21 punkt L858R) otrzymywało doustnie erlotyn b (150 mg/dobę) do czasu progresji choroby lub niedopuszczalnych skutków toksycznych, lub do czterech cykli gemcytabiną oraz karboplatiną. Mediana przeżycia bez progresji choroby była znacznie dłuższa u pacjentów leczonych erlotyn bem niż u pacjentów leczonych chemioterapią – mediana: 13,1 (10, 58; 16, 53) vs 4,6 (4.21-5.42) miesiące, [HR= 0,16 (95%CI: 0,10; 0,26), p &lt;0,0001]].</p> <p>Powyższe badania wykazały, że inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynibu) są lepsze od chemioterapii połączonej z platyną, jako początkowe leczenie NDRP z mutacją EGFR U pacjentów z Azji Wschodniej. Jest prawdopodobne, że wyniki te mają zastosowanie do populacji nie-azjatyckich.</p> <p>W europejskim badaniu 1 227 pacjentów z zaawansowanym NDRP było poddawanych badaniom na obecność mutacji EGFR, z czego 174 pacjentów z mutacją EGFR zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej erlotynib lub chemioterapię z platyną. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji (PFS). W okresowej analizie opublikowanej w formie streszczenia obejmującej pierwszych 153 pacjentów – PFS w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię wyniosło 5,2 miesiąca (95%CI: 4,4; 5,8) w porównaniu do 9,4 miesiąca (95%CI: 7,9; 12,3) w grupie otrzymującej erlotynib (HR= 0,42, p &lt;0,0001). Mediana przeżycia wyniosła 18,8 miesiące w grupie otrzymującej chemioterapię i 22,9 miesiące w grupie erlotyn bu (HR 0,80, p = 0,42).</p>

## 8.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>NICE (Wielka Brytania) 2012</b>	Erlotynib –w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją EGFR	<p><b>Zalecenia:</b> Erlotyn b jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu osób z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Podmiot pozytywnie przetestował lek pod względem skuteczności na obecność mutacji EGFR (w badaniach EURTAC i OPTIMAL potwierdzono przewagę erlotyn bu nad schematami chemioterapii opartymi o pochodne platyny w terapii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją genu EGFR). Ponadto producent zapewnia dostawę erlotyn bu po uzgodnionej – obniżonej cenie leku.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej producenta dla porównania erlotynibu z gefityn bem ukazują przyrostowy współczynnik kosztów-efektywność (ICER) wynoszący £21.874 za QALY.</p> <p>Producent również przedstawił probabilistyczną analizę wrażliwości, w której ICER= £25 791 za QALY dla porównania erlotynibu z gefitynibem. Ponadto podmiot wykazał, że erlotyn b jest kosztowo efektywny przy progu opłacalności wynoszącym 20 000 za QALY z prawdopodobieństwem 36%. W przypadku progu opłacalności wynoszącym 30 000 za QALY prawdopodobieństwo wynosi 63%.</p>
<b>PTAC (Nowa Zelandia) 2012</b>	Erlotynib –w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją EGFR	<p><b>Zalecenia:</b> PTAC nie rekomenduje finansowania leku Traceva w leczeniu pierwszego rzutu chorych na NDRP z mutacją EGFR.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Podkomisja PTAC uznała, że wniosek podmiotu ws. objęcia refundacją leku Traceva w leczeniu pierwszego rzutu chorych na NDRP z mutacją aktywującą ekspresję EGFR należy negatywnie zaopiniować. Członkowie oparli swoją decyzję na fakcie, że erlotynib nie został zatwierdzony przez MedSafe (New Zeland Medicines and Medical Devices Safety Authority) pod względem korzystnego profilu bezpieczeństwa w terapii we wskazanym zaleceniu.</p> <p>Dodatkowo podkomisja PTAC uznała, że choć mogą istnieć pewne różnice w analizach farmakokinetyki, farmakodynamiki i charakterystyce badanych populacji docelowych,</p>

		erlotyn b i gefitynib wykazywały podobną skuteczność i klinicznie zasadniczo nie różnią się od siebie.
<b>SMC (Szkocja) 2011</b>	Erlotynib –w I linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją EGFR	<p><b>Zalecenia:</b> Erlotyn b został dopuszczony do obrotu na terenie Szkocji we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W badaniach EURTAC i OPTIMAL potwierdzono przewagę erlotynibu nad schematami chemioterapii opartymi o pochodne platyny w terapii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją genu EGFR – erlotynib znacząco poprawił przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Natomiast brak danych odnośnie przeżycia całkowitego.</p> <p>Deterministyczna analiza wrażliwości została przeprowadzona w oparciu o zestawienie szacunkowych kosztów i wyniki analizy efektywności klinicznej. Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) przy korzyściach związanych z wydłużeniem PFS dla pacjenta wyniósł £ 15 700/QALY do £ 25 000/QALY. Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje, że erlotyn bu jest opłacalny kosztowo przy prognozie opłacalności wynoszącym £ 20 000/QALY i £ 30 000/QALY z prawdopodobieństwem odpowiednio 37% i 94%.</p>

### 8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

**Tabela 46. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Tarceva (erlotynib) w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania z potwierdzoną mutacją EGFR - podsumowanie**

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ogran.	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2012	+			Erlotynib w monoterapii (zamiast standardowej chemioterapii pierwszego rzutu) powinien być stosowany w I linii leczenia systemowego pacjentów z mutacją EGFR
	Polska	PUO 2011	+			U chorych z NDRP i obecnością mutacji EGFR zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib 250 mg lub erlotynib 150 mg) zamiast CTH pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi oraz dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby.
	Włochy	AIOT 2011	+			W leczeniu drugiego rzutu zalecane są dwa leki cytotoksyczne (docetaksel i pemetreksed) oraz erlotynib – inhibitor EGFR.
	USA	ASCO 2011	+			Pacjenci z potwierdzoną mutacją EGFR, przyjmujący gefitynib i erlotynib wykazują wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie
	Francja	Prescrire 2011			+	U pacjentów w zaawansowanym stadium lub przerzutowym NDRP, leczenie podtrzymujące erlotynibem wszczęte niezwłocznie po I linii chemioterapii nie wykazało poprawy ogólnej przeżywalności.
	USA	NCI 2011	+			W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że chemioterapia TKI EGFR u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR poprawiła przeżycie wolne od progresji choroby, ale nie przeżycie całkowite. Dodatkowo terapia TKI EGFR ma korzystny profil toksyczności w porównaniu do chemioterapii skojarzonej.
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE 2012	+			Erlotynib jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu osób z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP.
	Nowa Zelandia	PTAC 2012			+	PTAC nie rekomenduje finansowania leku Tarceva w leczeniu pierwszego rzutu chorych na NDRP z mutacją EGFR.
	Szkocja	SMC 2011	+			Leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z aktywną mutacją EGFR





Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tarceva (erlotynib) jest finansowany [REDACTED] UE i EFTA (na [REDACTED], dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany [REDACTED] odpłatnością. W [REDACTED] ([REDACTED]) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w [REDACTED] o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>1</sup> ([REDACTED] [REDACTED]), a w [REDACTED].

We wspomnianych krajach lek jest finansowany [REDACTED] odpłatnością. W [REDACTED] ([REDACTED]) finansowanie leku Tarceva (erlotynib) jest ograniczone [REDACTED], natomiast w [REDACTED] ([REDACTED]) finansowanie ograniczone jest [REDACTED].

---

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

## 10. Opinie ekspertów

Tabela 48. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Tarceva (erlotynib) w I linii NDRP

Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
	<p>Finansowanie – z publicznych środków (program lekowy) – erlotynbu stosowanego w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania poza możliwościami wykorzystania radykalnej radiochemioterapii lub radioterapii) niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR (eksony 19. i 21.) i w stopniu sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG/WHO, którzy wcześniej nie byli poddawani farmakologicznemu leczeniu z powodu zaawansowanego stadium choroby, jest uzasadnione. Uzasadnienie stanowią wyniki prospektywnych badań III fazy (Zhou i wsp. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802); a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011; 12; 735-742 oraz Rosell i wsp. Erlotinib versus standard chemotherapy as first line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012; 13: 239-246), które wykazały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do dwulekowej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny (mediany – odpowiednio – 13,7 miesiąca wobec 4,6 miesiąca i zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 84% w badaniu OPTIMAL oraz 9,7 miesiąca wobec 5,2 miesiąca i zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 63% w badaniu EURTAC);</li> <li>-znamienne zwiększenie wskaźników odpowiedzi w porównaniu do dwulekowej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny (odpowiednio – 83% wobec 36% w badaniu OPTIMAL oraz 64% wobec 13% w badaniu EURTAC);</li> <li>-znamienną poprawę w zakresie wskaźników jakości życia o 70% chorych leczonych erlotynbem wobec analogicznego efektu u 30% chorych poddawanych chemioterapii w badaniu OPTIMAL (badanie EURTAC – analiza jakości życia nie przeprowadzona);</li> <li>-lepszą tolerancję leczenia erlotynibem ogółem i w zakresie niepożądanych działań w stopniach nasilenia 3-4, w obu wymienionych badaniach.</li> </ul> <p>Wyniki obu cytowanych badań nie obejmują oceny czasu przeżycia ogółem – analiza była utrudniona w związku z założonym wstępnie wymiennym stosowaniem obu porównywanych metod leczenia w sytuacji wystąpienia progresji choroby (tzw. cross-over treatment).</p>
	<p>Opublikowane międzynarodowe badanie EURTAC (Rosell R. i wsp. 2012) przeprowadzone wśród chorych populacji europejskiej (rasy kaukaskiej), oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo erlotynbu w porównaniu do chemioterapii w leczeniu II linii chorych na NDRP z obecnością mutacji EGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-przewaga erlotynibu nad chemioterapią w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilnej choroby i częstości osiągnięcia rocznego, dwuletniego PFS.</li> </ul>
Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
	nie dotyczy
	Erlotinib nie powinien być stosowany u chorych z brakiem mutacji w obrębie EGFR.
Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	
	<p>Finansowanie z publicznych środków erlotynibu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego (stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania poza możliwościami radykalnej radiochemioterapii lub radioterapii) niedrobnokomórkowego raka płuca jest uzasadnione w stwierdzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aktywującej mutacji w genie EGFR (eksony 19. i 21.);</li> <li>-stopnia sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG/WHO;</li> <li>-zmian możliwych do oceny według klasyfikacji RECIST;</li> <li>-przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym nie leczonych miejscowo (resekcja lub napromienianie przerzutów) lub z utrzymywaniem się objawów po przebytych leczeniu miejscowym;</li> <li>-prawidłowych wartości wskaźników czynności układu krwiotwórczego oraz nerek i wątroby.</li> </ul> <p>Finansowanie erlotynibu w ramach przedstawionego wyżej wskazania oraz w sytuacji zgodności z wymienionymi wyżej kryteriami kwalifikacji powinno być objęte lekowym programem zdrowotnym</p>
	Zastosowanie erlotynibu w I linii leczenia chorych na NDRP z obecnością mutacji w obrębie genu EGFR ma swoje naukowe i racjonalne uzasadnienie.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 25 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334261;
- Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334278;
- Tarceva, erlotynib, tabletki powlekane, 150 mg, 30 tabletek powlekanych, kod EAN 5909990334285;

we wskazaniu wynikającym z wniosków refundacyjnych oraz z uzgodnionej treści programu lekowego: „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”.

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 24.05.2012 r., pismo znak MZ-PL-460-14444-18/GB/2012, dotyczyło przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

### Problem zdrowotny

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. W ostatnich kilku latach rak płuca rozpoznaje się u około 15 tys. mężczyzn i około 5,5 tys. kobiet (standaryzowane współczynniki zachorowalności, odpowiednio, około 52 i 15/100 tys. osób). Spośród nowotworów złośliwych rak płuca jest przyczyną największej liczby zgonów kobiet i mężczyzn. W 2008 roku zarejestrowano 22 512 zgonów, w tym 16 880 u mężczyzn i 5632 u kobiet (wskaźnik struktury, odpowiednio, 32,3% i 13,8%). Standaryzowany współczynnik umieralności na 100 tys. osób wyniósł w 2008 roku 61,5 u mężczyzn i 15,5 u kobiet. Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań.

Klinicznie wyróżniamy dwa typy pierwotnych nowotworów złośliwych płuc:

- rak drobnokomórkowy (DRP),
- rak niedrobnokomórkowy (NDRP).

Podstawową cechą różnicującą DRP i NDRP jest podatność na chemioterapię. NDRP należy do nowotworów o ograniczonej chemiowrażliwości, leczeniem z wyboru są metody miejscowe – chirurgia i radioterapia.

Leczenie chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym NDRP oparte jest przede wszystkim na skojarzonej radio- i chemioterapii, a w przypadkach zmian zaawansowanych miejscowo obejmuje stosowanie tzw. metod wewnątrzoskrzelowych.

Postęp biologii molekularnej stwarza możliwości zastosowania terapii skierowanej przeciw określonym cząsteczkom uczestniczącym w procesie powstawania i progresji nowotworów. Leczenie celowane (ukierunkowane leczenie molekularne) opiera się na zastosowaniu leków, których punktem uchwytu są białka prawidłowe lub zmienione w wyniku ontogenezy – związane z powstaniem i progresją nowotworów złośliwych. Najczęściej stosowanymi lekami tej grupy są inhibitory EGFR (gefitynib i erlotynib).

### Alternatywne technologie medyczne

Erlotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR (receptora typu 1. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu, HER1). EGFR ulega ekspresji na powierzchni komórek prawidłowych i nowotworowych. Erlotynib silnie hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację EGFR, co prowadzi do zatrzymania podziałów komórki i (lub) jej śmierci.

Zarówno na podstawie rekomendacji klinicznych, jak i opinii ekspertów można stwierdzić, iż w leczeniu NDRP stosowane są:

- chemioterapia na bazie platyny,
- leki z grupy inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (w przypadku mutacji EGFR).

W programie „Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca” w I linii leczenia refundowane są substancje gefitynib i pemetreksed, natomiast w drugiej linii erlotynib i docetaksel. Chemioterapia na bazie platyny refundowana jest w ramach leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

**Skuteczność kliniczna**

Do analizy efektywności klinicznej erlotynibu w leczeniu I linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji EGFR, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Skuteczność praktyczna**

Brak informacji.

**Bezpieczeństwo stosowania**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), w której porównano opłacalność stosowania erlotynibu [REDACTED]. Analizę przeprowadzono [REDACTED], z perspektywy płatnika publicznego.

Wg przedstawionego modelu stosowanie erlotynibu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w dwuletnim horyzoncie czasowym [REDACTED]

[REDACTED]

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu dotyczą dwóch obszarów:

- niejasności zapisu dotyczącego kryteriów włączenia (a tym samym linii leczenia, w których można by stosować wnioskowany lek) – uwagi analityka;

- wprowadzenia modyfikacji zapisów programów zakresie kryteriów kwalifikowania, określenia czasu leczenia oraz monitorowania skuteczności leczenia – uwagi [REDACTED].

### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Większość najnowszych rekomendacji klinicznych (ELCC\_ESMO 2012, NCCN 2012, PUO 2011, AHS 2011, AIOT 2011, ASCO 2011, NCI 2011) dotyczących stosowania erlotynibu w pierwszej linii jest pozytywna.

Również większość najnowszych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2012, SMC 2011) dotyczących stosowania erlotynibu w pierwszej linii jest pozytywna.

### Uwagi dodatkowe

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tarceva (erlotynib) jest finansowany w [REDACTED] UE i EFTA (na [REDACTED], dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany [REDACTED] odpłatnością. W [REDACTED] ([REDACTED]) stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w [REDACTED] o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita ([REDACTED]), a w [REDACTED].

We wspomnianych krajach lek jest finansowany [REDACTED] odpłatnością. W [REDACTED] ([REDACTED]) finansowanie leku Tarceva (erlotynib) jest ograniczone [REDACTED], natomiast w [REDACTED] ([REDACTED]) finansowanie ograniczone jest [REDACTED].

## 12. Źródła

## Piśmiennictwo

AHS 2011	Alberta Health Services CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LU-004 NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE IV Date Developed: July, 2008 Dates Revised: September, 2009; June, 2011
AIOT 2011	Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, Ricciardi S, Gridelli C. Lung Cancer. 2011 Mar 24
ASCO 2011	2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Azzoli et al. Journal of clinical Oncology October 1, 2011 vol. 29 no. 28
ChPL Tarceva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
NCCN 2012	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines ) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2012
NCI 2011	Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) www.cancer.gov
NICE 2012	Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-smallcell lung cancer Issued: June 2012 NICE technology appraisal guidance 258
Prescrire 2011	erlotinib and maintenance therapy of non-small cell lung cancer Rev Prescrire June 2011; 31 (332): 418
PTAC 2012	Cancer Treatments Subcommittee of PTAC Meeting held 2 March 2012 (minutes for web publishing)
PUO 2011	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 r. red. Maciej Krzakowski Wydawnictwo Via Medica Gdańsk 2011, wyd.1
[REDACTED]	[REDACTED]
SMC 2011	Scottish Medicines Consortium erlotinib 25, 100 and 150mg film-coated tablets (Tarceva®) SMC No. (749/11)
Szczeklik 2011	Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011
Wielka Interna 2011	Potemski P. Wielka Interna. Pulmonologia. Część I. Rak płuca. Wydaw: Medical Tribune Polska, Warszawa 2011
[REDACTED]	[REDACTED]

### 13. Załączniki

- Zal. 1.** Analiza problemu decyzyjnego. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.1. [REDACTED]  
[REDACTED]
- Zal. 2.** Analiza kliniczna. Erlotynib w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.1. [REDACTED]  
[REDACTED]
- Zal. 3.** Analiza ekonomiczna. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.2. [REDACTED]  
[REDACTED]
- Zal. 4.** Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Erlotynib w I linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną mutacją EGFR. Wersja 1.2. [REDACTED]  
[REDACTED]
- Zal. 5.** Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu