



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny leku Iressa (gefitynib)
we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego
raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-11/2013

Data ukończenia: 30 sierpnia 2013 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz skrótów

Agencja, AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
AKL	– Analiza kliniczna przedłożona przez Wnioskodawcę
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
bd	– brak danych
BIA	Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej przedłożona przez Wnioskodawcę
CADTH	– ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies In Health</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CTH	– chemioterapia
DOC	– docetaksel
DRP	– drobnokomórkowy rak płuc
EGFR	– (ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i>) receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	– (ang. <i>European Medicines Agency</i>) – Europejska Agencja Leków
ERL	– erlotynib
FDA	– (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GEF	– gefityn b
HAS	– fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
ICD-10	– (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKT	– inhibitor kinazy tyrozynowej
ITT	– (ang. <i>intention-to-treat</i>) – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
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. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
NDRP	– niedrobnokomórkowy rak płuca
Ni, Cr, As, Cd, Pb	– kolejno: nikiel, chrom, arsen, kadm, ołów
NICE	– <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NOS	– (ang. <i>not otherwise specified</i>) - rak płuca o nieustalonej etiologii
ORR	– (ang. <i>objective response rate</i>) - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie
OS	– (ang. <i>overall survival</i>) - przeżycie całkowite
PBAC	– <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PEM	– pemetreksed
PFS	– (ang. <i>progression-free survival</i>) - przeżycie wolne od progresji choroby
POChP	- przewlekła obturacyjna choroba płuc
PUO	– Polska Unia Onkologii
RCT	– (ang. <i>randomized controlled trial</i>) – randomizowane badanie kliniczne
RCTH	– radiochemioterapia
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. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) 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
RTG	– Badania rentgenowskie
RTH	– radioterapia

SG	– ang. <i>Standard Gamble</i>
SIGN	– ang. <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	– <i>Scottish Medicines Consortium</i>
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
TK	– tomografia komputerowa
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.)
VAS	– (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) – wizualna skala analogowa
WHO	– (ang. <i>World Health Organization</i>) – Światowa Organizacja Zdrowia
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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	7
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	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	18
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	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	27
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	47
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	56
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	62
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	62
4. Ocena analizy ekonomicznej	66
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	66
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	67
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	71
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	72
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	72
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	74
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	74
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	75
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	75
5. Ocena analizy wpływu na budżet	76
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	81
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	81
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	85
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	85
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	87
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	88
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	88
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	88
9.1. Rekomendacje kliniczne	88
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	90
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	91
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	92
11. Opinie ekspertów.....	93
12. Kluczowe informacje i wnioski	94
13. Źródła.....	101
14. Załączniki	103

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

13.06.2013 MZ-PLA-460-12499-757/LP/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Iressa (gefitynib) 250mg, tabletki, 30 tabl., kod EAN: 5909990717231

Wnioskowane wskazanie: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

[redacted]

[redacted] [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

[redacted]

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

AstraZeneca AB

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

AstraZeneca AB

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 13 czerwca 2013 r, do AOTM wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia, pismo znak: MZ-PLA-460-12499-757/LP/13 (z dnia 13 czerwca 2013 r.), w przedmiocie przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Iressa, gefitynib, tabl. powł. 250 mg, 30 tabl. kod EAN: 5909990717231,

we wskazaniu: *Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem* (II linia leczenia).

Wraz z wnioskiem przekazano następujące analizy:

- Analiza kliniczna - Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. ██████████. Kraków 2013. Autorzy: Rafał Niżankowski, Magdalena Koperny, Agnieszka Kargul. EconMed Europe Sp. z o.o. Wola Zachariaszowska 123.
- Załączniki Analiza kliniczna - Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Kraków 2013. Autorzy: Rafał Niżankowski, Magdalena Koperny, Agnieszka Kargul. EconMed Europe Sp. z o.o. Wola Zachariaszowska 123.
- Analiza ekonomiczna i wpływu na system opieki zdrowotnej - Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. ██████████. Kraków 2013. Autorzy: Beata Lisiecka, Michał Seweryn, Rafał Niżankowski, Magdalena Koperny, Agnieszka Kargul. EconMed Europe Sp. z o.o. Wola Zachariaszowska 123;
- Załączniki Analiza ekonomiczna i wpływu na system opieki zdrowotnej - Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Kraków 2013. Autorzy: Beata Lisiecka, Michał Seweryn, Rafał Niżankowski, Magdalena Koperny, Agnieszka Kargul. EconMed Europe Sp. z o.o. Wola Zachariaszowska 123.

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 16 lipca 2013 r. poinformowano MZ o zidentyfikowanych niezgodnościach przedłożonych analiz dla produktu leczniczego Iressa (gefitynib), względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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 (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388).

Wraz z uzupełnieniami przekazano następujące dokumenty:

- Analiza kliniczna - Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. ██████████. Kraków 2013. Autorzy: Rafał Niżankowski, Magdalena Koperny, Agnieszka Kargul. EconMed Europe Sp. z o.o. Wola Zachariaszowska 123.
- Analiza ekonomiczna i wpływu na system opieki zdrowotnej - Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. ██████████.

Kraków 2013. Autorzy: Beata Lisiecka, Michał Seweryn, Rafał Niżankowski, Magdalena Koperny, Agnieszka Kargul. EconMed Europe Sp. z o.o. Wola Zachariaszowska 123;

- Załączniki Analiza ekonomiczna i wpływu na system opieki zdrowotnej - Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Kraków 2013. Autorzy: Beata Lisiecka, Michał Seweryn, Rafał Niżankowski, Magdalena Koperny, Agnieszka Kargul. EconMed Europe Sp. z o.o. Wola Zachariaszowska 123.
- Odpowiedzi do stwierdzonych w piśmie [redacted] niezgodności.

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

Wnioskowana technologia medyczna Iressa (gefitynib) jest po raz drugi przedmiotem oceny Agencji.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 49/2011 z dnia 09.07.2011 Rekomendacja Prezesa Agencji nr 38/2011 z dnia 09.06.2011	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa)” (w drugiej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Stwierdzono, iż gefitynib jest nieefektywny kosztowo, a dodatkowo brak jest wystarczających dowodów wykazujących lepszy wpływ gefitynibu na twarde punkty końcowe (tj. przeżycie całkowite, obiektywna odpowiedź na leczenie) niż aktualnie stosowane technologie (docetaksel, erlotynib). W II linii leczenia u chorych z mutacją aktywującą EGFR bardziej efektywny kosztowo jest erlotynib.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa)” (w drugiej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji zgadza się ze stanowiskiem RK i jako przyczynę wydania negatywnej rekomendacji podaje: niewspółmiernie wysoki koszt terapii gefitynibem, który nie jest uzasadniony wynikami badań klinicznych. Stwierdzono bowiem brak/niewielkie różnice w skuteczności pomiędzy gefitynibem a docetakselem oraz karboplatiną/paklitakselem w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (I-rzędowy punkt końcowy). Przewaga gefitynibu została wykazana jedynie w subpopulacji chorych z mutacją genu <i>EGFR</i> . Prezes Agencji zwrócił również uwagę na niską jakość włączonych do Analizy Wnioskodawcy badań. Zostały one bowiem przeprowadzone na innej populacji (o innym stanie sprawności) oraz nie zastosowano kryterium włączenia ze względu na typ histologiczny gruczolakoraka.

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W poniższej tabeli przedstawiono stanowiska/rekomendacje Agencji wydane dla świadczeń alternatywnych tylko we wnioskowanym wskazaniu – w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Jedynie stanowisko/rekomendacja dla erlotynibu odnosiła się do populacji chorych z NDRP z potwierdzoną mutacją genu *EGFR*.

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
Erlotynib			
Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiana poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib)”	Stanowisko RK nr 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 36/2011	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej (Tarceva®) erlotyn b” (w drugiej linii leczenia). poprzez przeniesienie	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej, zgodną z treścią stanowiska RK. <u>Uzasadnienie:</u> Zdaniem Prezesa AOTM zasadne jest udostępnienie erlotynibu

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

	z dnia 9 czerwca 2011 r.	erlotynibu z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. <u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie ze stanowiskiem RK erlotynib powinien być finansowany u chorych na NDRP z aktywującą mutacją EGFR w II linii leczenia. Jednakże zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia konfliktu interesów wynikającego z finansowania przez podmiot odpowiedzialny testów genetycznych wykrywających mutację EGFR, będących podstawą kwalifikacji chorych do programu. RK rekomenduje więc aby finansowanie tych testów przejął NFZ.	wybranych chorym (z aktywującą mutacją EGFR), na niedrobnokomórkowego raka płuca w II linii leczenia. Prezes Agencji zwrócił uwagę na niewspółmiernie wysokie koszty stosowania erlotynibu względem do możliwych do uzyskania potencjalnych korzyści jego stosowania, co w połączeniu z ekonomiką alokacji środków publicznych wymaga wprowadzenia skuteczniejszych metod kontroli zasadności stosowania tej technologii. Dlatego też Prezes przychylił się do stanowiska RK, dotyczącej konieczności przeniesienia finansowania testów diagnostycznych mutacji EGFR z podmiotu odpowiedzialnego na NFZ.
Finansowanie ze środków publicznych erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca	Uchwała RK nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> RK nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych erlotynibu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) w stadium III/IV, po niepowodzeniu co najmniej jednego programu chemioterapii oraz w szczególności rekomenduje nieumieszczanie tego preparatu w wykazach leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Negatywna rekomendacja została wydana w wyniku zbyt małej liczby badań potwierdzających skuteczność erlotynibu (odnaleziono tylko jedno badanie, które wykazało niewiele przedłużenie mediany przeżycia) oraz zbyt wysokich kosztów terapii, przekraczających próg opłacalności.	
Pemetreksed			
Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiana poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®)” (w II linii leczenia)	Stanowisko RK nr 45/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 34/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego poprzez przeniesienie pemetreksedu z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano lepszą skuteczność w II linii leczenia pemetreksedu w podgrupie chorych z NDRP wielkokomórkowym oraz gruczolakorakiem, względem docetakselu – jest to grupa chorych do których ograniczono populację wg programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. Stwierdzono również lepszą tolerancję hematologiczną w grupie chorych leczonych pemetreksedem względem docetakselu. Ponadto przy uwzględnieniu nowych propozycji cenowych, wykazano również poprawę efektywności kosztowej	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania pemetreksedu zgodnie ze stanowiskiem RK. <u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie ze stanowiskiem RK Prezes Agencji stwierdza, iż w II linii leczenia NDRP w podgrupie chorych, zgodnych z wnioskowanym programem zdrowotnym, pemetreksed jest bardziej wartościową klinicznie technologią w porównaniu do komparatorów (znacznie bardziej poprawia przeżycie w podgrupie chorych z gruczolakorakiem lub wielkokomórkowym NDRP niżeli docetaksel). Dla pemetreksedu wykazano również lepszy profil tolerancji hematologicznej. Ponadto po uwzględnieniu proponowanej ceny pemetreksed wykazał poprawę efektywności kosztowej.

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

		<p>pemetreksedu stosowanego w II linii leczenia.</p>	
<p>Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiana poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®) – leczenie II rzutu</p>	<p>Stanowisko RK nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 31/2010 z dnia 7 września 2010 r.</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>RK uznała za zasadne pozostawienie świadczenia w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do czasu rozpatrzenia zasad finansowania tego leku we wszystkich aktualnych wskazaniach (I i II rzut leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzybłoniaka płucnej), uznano bowiem za niezasadne finansowanie pemetreksedu zarówno w ramach programu terapeutycznego (w jednym wskazaniu), jak i zgodnie z wykazem substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (pozostałe wskazania).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Nie przedstawienia danych dotyczących stosowania pemetreksedu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań (przedstawiono dane tylko dla II linii leczenia).</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ze środków publicznych terapii II rzutu NDRP, przy wykorzystaniu pemetreksedu, do realizacji w ramach programu zdrowotnego.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz uwagi członków RK Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie ze środków publicznych omówionej terapii w ramach programu zdrowotnego (umożliwi to skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia oraz zwiększy racjonalizację terapii). Prezes Agencji zaznaczył, iż pemetreksed nie powinien być stosowany u chorych na raka płaskonabłonkowego (ze względów klinicznych oraz ekonomicznych). Zaznaczono, iż pemetreksed, zgodnie z wnioskowaną populacją, był rozpatrywany jedynie w ramach II linii leczenia NDRP.</p>
Docetaksel			
<p>Zmiana sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w II linii leczenia)</p>	<p>Stanowisko RK nr 43/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 32/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>RK rekomenduje zmianę sposobu finansowania wnioskowanego świadczenia gwarantowanego, poprzez przeniesienie docetakselu z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>RK uznała, iż skuteczność docetakselu w II linii leczenia NDRP jest stosunkowo dobrze udokumentowana. Ponadto na zasadności utrzymania finansowania tego świadczenia ze środków publicznych wskazują również wnioski z oceny opłacalności. Jednakże w ocenie RK z uwagi na możliwe ciężkie działania niepożądane docetakselu oraz znaczne wydatki NFZ przeznaczone na jego finansowanie, powinien on być finansowany w ramach programu zdrowotnego.</p>	<p>Zalecenia:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania ocenianego świadczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji wydał pozytywną opinię z uwagi na udowodnioną skuteczność docetakselu w II linii leczenia NDRP oraz ze względu na wyniki analizy kosztowej leku. Ponadto jest to lek o ugruntowanej pozycji według wytycznych oraz jest on finansowany w wielu krajach. Prezes również zaleca finansowanie docetakselu w ramach programu zdrowotnego (z uwagi na możliwość lepszej kontroli działań niepożądanych oraz wydatków NFZ).</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Populację docelową dla gefitynibu stanowią chorzy z NDRP (ICD-10 C-34) w III – IV stopniu zaawansowania, o rozpoznaniu histologicznym lub cytologicznym raka gruczołowego, raka NDRP z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego lub NDRP o nieustalonym podtypie (ang. *not otherwise specified*, NOS). Ponadto muszą oni mieć potwierdzoną aktywną mutację w genie *EGFR*.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, wydzielonych pod wspólną nazwą w celu odróżnienia od tzw. drobnokomórkowego raka płuc (DRP). Podział

ten powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne DRP, który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość [Źródło: PUO 2011, data dostępu 12.08.2013].

Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 80% wszystkich przypadków nowotworów płuca. NDRP charakteryzują się dużą różnorodnością utkania histologicznego i w około 50% przypadków wykazują utkanie mieszane. Do najczęstszych postaci histopatologicznych NDRP zalicza się:

- raka gruczołowego – ok. 40% wszystkich przypadków raka płuca, najczęstszy u osób niepalących;
- raka płaskonabłonkowego – ok. 30% wszystkich przypadków raka płuca;
- raka wielkokomórkowego – ok. 10% wszystkich przypadków raka płuca.
- rak mięsakowy;
- nowotwory typu śliniankowego [Źródło: Jassem J. i Krzakowski M., PUO 2011].

Wykazano, że w NDRP może dojść do zmian w metabolizmie genu *EGFR* (silnej ekspresji białka EGFR oraz amplifikacji lub mutacji somatycznych w domenie tyrozynowej [Źródło: Lewandowska 2012].

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem na świecie (stanowi ok. 1,2 mln zachorowań i około 1,1 mln zgonów). Również w Polsce jest to najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn oraz drugi co do częstości występowania u kobiet. Zgodnie z danymi przedstawionymi w KRN w 2010 roku rak płuca występował u 14 794 mężczyzn oraz 6 038 kobiet. Standaryzowane współczynniki zachorowalności wynoszą 52,2 oraz 16,9 na 100 000, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet; natomiast standaryzowane współczynniki umieralności wyniosły w 2010 roku odpowiednio 56,2 oraz 16,3 na 100 000 osób [Źródło: KRN 2010, data dostępu 12.08.2013; Jassem J. i Krzakowski M. 2009].

Według oceny eksperta klinicznego, do którego Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, obecnie w Polsce na zaawansowanego gruczolakoraka lub niedrobnokomórkowego raka płuc z przewagą wymienionego utkania oraz ze stwierdzoną mutacją genu *EGFR* leczonych jest ok. 250 chorych rocznie. Zdaniem eksperta populacja chorych, która będzie przyjmować wnioskowany produkt leczniczy w przypadku wydania pozytywnej decyzji, będzie liczyć ok. 100 chorych [Źródło: Opinia eksperta klinicznego].

Etiologia i patogeneza

Do najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raka płuca zalicza się:

- aktywne palenie tytoniu (ryzyko zachorowania: 92% u mężczyzn i 68% u kobiet);
- bierne palenie tytoniu;
- ekspozycja na azbest i związki węglowodorowe;
- kontakt z niektórymi metalami (Ni, Cr, As, Cd, Pb) i krzemionką;
- promieniowanie jonizujące (w wyniku narażenia na metale radioaktywne i gazowe produkty ich rozpadu – głównie radon);
- nienowotworowe choroby płuc (tj. POChP, zwłóknienie płuc, pylica, gruźlica);
- czynniki genetyczne (polimorfizm genów odpowiedzialnych za metabolizm karcynogenów zawartych w dymie tytoniowym i naprawę DNA skutkuje różną skłonnością do rozwoju raka) [Źródło: Jassem J. i Krzakowski M., PUO 2011].

Ponadto literatura wśród czynników ryzyka zachorowania na raka płuca wymienia również: dietę oraz warunki społeczno-ekonomiczne, jednakże ich bezpośredni wpływ na częstość występowania raka płuca nie został dotychczas potwierdzony [Źródło: Jassem J. i Krzakowski M.].

Klasyfikacja

Od 2004 r. obowiązuje szczegółowa klasyfikacja histologiczna raka płuca wg WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia). Wyróżnia ona następujące typy i odmiany raka płuca:

- **Rak płaskonabłonkowy** (brodawkowaty, jasnokomórkowy, z drobnych komórek, podstawnokomórkowy);
- **Rak drobnokomórkowy** (złożony);
- **Raki gruczołowe** (zrazikowy, brodawkowaty, oskrzelikowo-pęcherzykowy – bez/z wydzieleniem śluzu, mieszany bez/z wydzieleniem śluzu, nieokreślony, lity z wydzieleniem śluzu, gruczołowy z podtypami mieszanymi i odmianami, tj.: torbielakogruczolak śluzowy, sygnetowatokomórkowy, jasnokomórkowy);
- **Rak wielkokomórkowy** (z cechami neuroendokrynności, mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności, podstawnokomórkowy, lymphoepithelioma, jasnokomórkowy, z fenotypem prążkowanokomórkowym);
- **Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy**;
- **Raki pleomorficzne** (z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego: pleomorficzny, wrzecionowatokomórkowy, olbrzymiokomórkowy, mięsakorak, blastoma płuc);
- **Rakowiaki** (typowe, atypowe);
- **Raki z gruczołów typu śliniankowego** (śluzowo-naskórkowy, gruczołowo-torbiowaty, inne);
- **Raki niesklasyfikowane** [Źródło: PUO 2011].

Powyższą klasyfikację dopełnia 4 stopniowa klasyfikacja ze względu na zróżnicowanie raka (histologiczną złośliwość). Wyróżnia się tu następujące stopnie: **GX** — różnicowanie niemożliwe do określenia, **G1** — różnicowanie dobre, **G2** — różnicowanie umiarkowane, **G3** — różnicowanie niskie i **G4** — różnicowanie nieobecne [Źródło: PUO 2011].

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca. Została ona przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 3 Klasyfikacja TNM w raku płuca .Cecha Charakterystyka T Ocena stanu pierwotnego guza

Cecha	Charakterystyka
I	<u>Ocena stanu pierwotnego guza</u>
TX	Obecność komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, ale bez cech guza w badaniach radiologicznych klatki piersiowej i bronchoskopii
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm
T1b	Guz o największym wymiarze > 2 cm i ≤ 3 cm
T2	Guz o największym wymiarze > 3 cm i ≤ 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej; • naciekanie opłucnej trzewnej; • towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca
T2a	Guz o największym wymiarze > 3 cm i ≤ 5 cm
T2b	Guz o największym wymiarze > 5 cm i ≤ 7 cm
T3	<ul style="list-style-type: none"> • Guz > 7 cm; • Guz niezależnie od jego wielkości, naciekający do jednej z wymienionych okolic: ściana klatki piersiowej, przepona, nerw przeponowy, opłucna śródpiersiowa, osierdzie; • Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia; • Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca.
T4	<ul style="list-style-type: none"> • Guz każdej wielkości, naciekający jedną z wymienionych okolic: śródpiersie, serce, wielkie naczynia, ostrogę główną, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, kręgi; • Guz ze zmianami satelitarnymi w tym samym płucu, ale w innych płatach niż ognisko pierwotne
N	<u>Ocena regionalnych węzłów chłonnych</u>
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych
NO	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołoskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzplucnych (w tym bezpośrednie naciekanie węzłów przez nowotwór)

N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub węzły po stronie przeciwnej, pod mięśniem pochyłym i/lub nadobojczykowych po stronie guza pierwotnego lub po stronie przeciwnej
M	<u>Ocena obecności przerzutów w narządach odległych</u>
MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych
M0	Nieobecność przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia
M1b	Przerzuty w odległych narządach

[Źródło: PUO 2011, Wysocka 2010]

Obraz kliniczny

Rak płuca często przebiega bezobjawowo, a jeżeli pojawia się już objawy to najczęstszym z nich jest kaszel (45-75% chorych), z czego u ok. 33% pojawia się plwocina. W przypadku osób palących obserwuje się zmianę jego charakteru. Występuje on głównie w przypadku guzów położonych centralnie w drzewie oskrzelowym (płaskonabłonkowe i drobnokomórkowy), natomiast rzadziej i później w guzach położonych obwodowo (gruczolakorak, rak wielokomórkowy). Innymi objawami raka płuca mogą być: duszności (u ok. 30-50% chorych), krwioplucie (u 19-29% chorych z krwiopluciem rozpoznaje się raka płuca), ból w klatce piersiowej (u 25-50% chorych), nawrotowe lub przedłużające się zapalenia płuc, chrypka (spowodowana porażeniem nerwy krtaniowego wstecznego), zaburzenia połykania, zespół górnego otworu klatki piersiowej (zespół Pancoasta: ból w barku, kończyny górnej oraz objawy oczne). Wśród objawów ogólnych raka płuca obserwuje się: ból stawów, ogólne osłabienie, ubytek masy ciała, podwyższenie temperatury ciała, zaburzenia czucia powierzchniowego, objawy zakrzepowego zapalenia żył, inne objawy zespołów paranowotworowych (występujące u 10-20% chorych). Objawy przerzutów odległych zależą od narządu, w którym się one rozwinęły, wyróżnia się tu np.: ból brzucha, nudności, żółtaczkę – w przypadku przerzutów do wątroby, czy też ból i złamania patologiczne – w przypadku przerzutów do kości [Źródło: PUO 2011, Jassem J. i Krzakowski M. 2009].

Diagnostyka

Celem diagnostyki raka płuca jest histologiczne rozróżnienie pomiędzy rakiem drobnokomórkowym a niedrobnokomórkowym oraz ocena jego zaawansowania [Źródło: Jassem J. i Krzakowski M. 2009].

Diagnostyka obejmuje ustalenie rozpoznania oraz określenie stopnia zaawansowania raka płuca. Składają się na nią: badania podmiotowe – wywiad w kierunku objawów oraz narażenia na dym papierosowy (bierne i czynne palenie), jak również występowania nowotworów w rodzinie i narażenia zawodowego; badanie przedmiotowe – z uwzględnieniem obecności poszczególnych objawów, w tym np.: związanych ze zwężeniem lub obturacją oskrzela (osłabienie szmeru pęcherzykowego, zlokalizowane świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy lub tchawicy), powiększenie węzłów chłonnych (głównie nadobojczykowych); ocena stanu sprawności – wg skali Zubroda-WHO lub Karnofsky'ego; badania obrazowe – RTG klatki piersiowej, TK klatki piersiowej z kontrastem (obejmującym również jamę brzuszną do poziomu nadnerczy) oraz w szczególnych przypadkach rezonans magnetyczny klatki piersiowej; badania laboratoryjne – w tym morfologia krwi z rozmazem, ocena układu krzepnięcia oraz badania biochemiczne, jak również ogólne badanie moczu. Powinno się również wykonać ocenę patomorfologiczną wycinka guza (pobranego w czasie fiberoskopii) bądź cytologiczną wymazu lub popłuczyn z oskrzeli. Ocenia się również zaawansowanie guza oraz wydolność oddechową i krążeniową (przed planowanym leczeniem chirurgicznym i radykalną RCTH lub RTH) [Źródło PUO 2011].

W przypadku NDRP istotnym uzupełnieniem badania histopatologicznego jest określenie immunofenotypu, co pozwala na określenie m.in. różnicowania neuroendokrynnego lub ekspresji białek onkogennych (np. EGFR), co umożliwia zastosowanie odpowiedniego leczenia [Źródło: Jassem J. i Krzakowski M. 2009].

Leczenie i cele leczenia

Raki niedrobnokomórkowe wykazują ograniczoną chemiowrażliwość, dlatego leczeniem z wyboru są dla nich głównie metody miejscowe – chirurgia lub radioterapia [Źródło Szczeklik 2012].

Zgodnie z wytycznymi PUO leczenie raka płuca (poprzedzone kwalifikacją przez zespół specjalistów – torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny) powinno odbywać się w ośrodkach z pełną dostępnością do obowiązujących współcześnie metod diagnostyki i leczenia chirurgicznego oraz radioterapię (RTH) i chemioterapię (CTH). Ośrodki takie powinny posiadać odpowiednie doświadczenie w zakresie skojarzonego leczenia oraz postępowania w przypadkach często nieuniknionych powikłań. Poniżej

przedstawiono jedynie metody leczenia dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do zaproponowanego programu lekowego.

W NDRP o IIIA oraz wybranych przypadkach IIIB (T4N0 i T4N1) stopniu zaawansowania przeprowadza się leczenie chirurgiczne, po którym podaje się CTH lub RTH pooperacyjną. W przypadku przeciwwskazań do operacyjnego usunięcia guza, bądź braku zgody na takie leczenie, w stopniu IIIA stosuje się RTH bądź radiochemioterapię (RCTH). W przypadku raka płuca o stadium IIIA (przy niemożności przeprowadzenia pierwotnej resekcji) oraz stadium IIIB stosuje się RCTH bądź RTH lub w niesieniu do chorych w stopniu IIIB niekwalifikujących się do RTH lub RCTH stosuje się CTH. Natomiast w stopniu IIIB (T4N2M0) podaje się CTH, RTH bądź leczenie objawowe. Natomiast leczenie stopnia IV NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności o indywidualnego stanu chorego można rozważyć zastosowanie CTH, **leków z grupy inhibitorów tyrozynowej kinazy (IKT) EGFR (gefitynib lub erlotynib)**, paliatywnej RTH, bądź tylko leczenia objawowego. Postępowanie paliatywne należy rozważyć w przypadku udokumentowania pierwotnego lub wtórnego uogólnienia, niezależnie od występowania objawów klinicznych [Źródło: PUO 2011].

Również chemioterapia II linii ma charakter paliatywny i może być rozważany u chorych na zaawansowanego NDRP, u których pod wpływem I linii leczenia wystąpiła co najmniej 3 miesięczna obiektywna odpowiedź na leczenie. Muszą oni charakteryzować się dobrym stanem ogólnym oraz nie mieć utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszego leczenia. Można tu zastosować docetaksel (w raku płaskonabłonkowym) lub pemetreksed (w raku niepłaskonabłonkowym). Ponadto wykazano, iż w przypadku stwierdzenia mutacji genu *EGFR* leczenie IKT jest skuteczniejsze niż chemioterapia zarówno w I jak i II linii leczenia [Źródło: Jassem 2010].

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny zależy od typu nowotworu, przy czym płaskonabłonkowy rak płuca rozwija się stosunkowo wolno, a w jego przebiegu dochodzi do zawężania światła oskrzeli z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym. Nierzadko powstaje centralna martwica guza przypominająca ropień płuca. Natomiast gruczolakorak lokalizuje się najczęściej w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuc, zaś rak wielkokomórkowy lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc [Źródło: Szczeklik 2012].

Rak płuca najczęściej rozwija się w dużych oskrzelach. Natomiast postać obwodowa występuje rzadziej i rozwija się głównie w przypadku raka gruczolowego. Przerzuty pojawiają się najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych, a w dalszej kolejności w wątrobie, mózgu, drugim płucu, kościach, nadnerczach, szpiku kostnym oraz tkance podskórnej. Rak płuca może również naciekać do struktur śródpiersia i przepony, opłucnej oraz ściany klatki piersiowej [Źródło: PUO 2011].

Według danych literaturowych 5 letnie przeżycie u chorych na raka płuca wynosi 10-14%. Przyczyną złego rokowania jest późne rozpoznanie choroby [Źródło: Jassem 2010].

Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania. Ponadto u chorych z zaawansowanym stopniem raka płuca istotne znaczenie rokownicze ma: stan sprawności oraz ubytek masy ciała przed rozpoznaniem. Również tym histologiczny guza ma istotny wpływ na rokowanie (typ nabłonkowy – względnie najlepsze rokowanie, czy typ mięsakowaty – mający szczególnie agresywny przebieg).

W przypadku NDRP wiek i płeć oraz typ histologiczny guza mają mniejsze znaczenie predykcyjne. Natomiast stan niektórych genów (obecność aktywującej mutacji w genie *EGFR* w komórkach nowotworu – lepsze rokowanie) ma wpływ na rokowania w zaawansowanym NDRP [Źródło: PUO 2011].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Iressa, tabl. powlekane, 250 mg, 30 tabl, kod EAN: 5909990717231
Substancja czynna	gefitynib

Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Gefitynib jest wybiórczym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> , EGFR), który odpowiada za proces wzrostu i podziału w prawidłowych oraz nowotworowych komórkach. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów. Dlatego też gefitynib jest skuteczny u chorych na nowotwór z obecną mutacją aktywującą domeny kinazy tyrozynowej EGFR.

Źródło: ChPL Iressa (wersja z 30.07.2013 r.)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	24.06.2009 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (zgodnie z przekazanymi analizami dotyczy II linii leczenia)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie gefitynibem powinno być rozpoczynane i prowadzone przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego. Zalecana dawka to 250 mg/ dobę (jedna tabletką). W przypadku pominięcia dawki powinna być ona zażyta jak najszybciej, jeżeli jednak czas do zastosowania następnej dawki jest krótszy niż 12 godz., pacjent nie powinien zażywać pominiętej dawki. Chory nie powinien przyjmować jednocześnie dwóch tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności (tj. biegunka lub reakcje skórne) zaleca się krótką przerwę w leczeniu (do 14 dni) i ponowne rozpoczęcie przyjmowania gefitynibu w dawce 250 mg. Jeżeli chory nadal nie toleruje leczenia, należy zaprzestać stosowania gefitynibu i rozważyć inny sposób leczenia.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Kamienie piersią.
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

Źródło: ChPL Iressa (wersja z 30.07.2013 r.)

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma AstraZeneca AB. Produkt leczniczy Iressa (gefitynib) został również zarejestrowany przez FDA dnia 5 maja 2003 r.¹

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Kategoria dostępności refundacyjnej	Stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

¹ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (data dostępu 13.08.2013 r.)

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

Źródło: Projekt programu lekowego

[Redacted text]

² <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151> (data dostępu: 13.08.2013)

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Odnaleziono 10 wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), przy czym tylko część z nich odnosiła się do stosowania wnioskowanej technologii (gefitynibu) w II linii leczenia zaawansowanego stadium choroby.

Wśród nich odnaleziono polskie wytyczne PUO z 2011 r., których opis, przedstawiony w poniższej tabeli, został uzupełniony o niektóre informacje zawarte w „*Uaktualnionych zaleceniach dotyczących systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej*”, pod. red. J. Jassem, opublikowanymi w 2010 r. W części zasadniczej, dotyczącej zalecanych leków, wytyczne te pokrywały się między sobą.

Ponadto odnaleziono również wytyczne praktyki klinicznej pochodzące z książki pod tytułem: „*Nowotwory płuca i opłucnej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy*” pod red. J. Jassem i M. Krzakowskiego, odnoszące się do stosowania chemioterapii paliatywnej w leczeniu NDRP w stopniu IV, oraz stosowania terapii celowanej w tym również podawania erlotynibu w II linii leczenia.

Przedstawione w poniższej tabeli wytyczne wymieniają następujące leki, jako zalecane do stosowania w monoterapii w ramach II linii leczenia NDRP w stopniu III i IV:

- docetaksel (wszystkie wytyczne);
- pemetreksed;
- erlotynib;
- gefitynib.

Powyższe leki (oprócz gefitynibu) zostały również wymienione przez eksperta, do którego AOTM zwrócił się z prośbą o wydanie opinii, jako leki obecnie stosowane w Polsce w II linii leczenia NDRP zaawansowanym miejscowo bądź uogólnionym. W opinii eksperta wartość erlotynibu oraz gefitynibu stosowanego u chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu *EGFR* jest identyczna i nie można określić przewagi któregoś z nich. Ponadto leki te charakteryzują się lepszą skutecznością i profilem bezpieczeństwa względem leków cytotoksycznych (pemetreksed i docetaksel). Dlatego też, zgodnie ze zdaniem eksperta, pemetreksed i docetaksel nie powinny być stosowane u chorych z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Ekspert ten zaznaczył, iż zgodnie z Zaleceniami Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego gefitynib lub erlotynib powinien być stosowany w ramach II linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP (gruczolakorak lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego) z potwierdzoną mutacją w genie *EGFR*.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (w tym z mutacją genu *EGFR*), po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (II linia leczenia)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Australia	CCA 2013	<p>Wytyczne CCA 2013 wykonano na zlecenie Australian Government – Cancer Australia.</p> <p>Jako II linię leczenia u wszystkich chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP (w IV stopniu) wytyczne te rekomendują stosowanie w monoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - docetakselu (lek pierwszego wyboru u chorych z rakiem płaskonabłonkowym); - pemetreksedu (lek pierwszego wyboru u chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym); - erlotynibu (podawanego doustnie, w dawce 150 mg/dobę, zamiast chemioterapii). <p>Wytyczne te nie zalecają podawania podwójnej chemioterapii jako II linii leczenia zaawansowanego NDRP, z uwagi na zwiększoną toksyczność, przy jednoczesnym braku poprawy w przeżyciu całkowitym względem monoterapii.</p>
USA	NCCN 2013	<p>U chorych z rozpoznaniem gruczolakorakiem, rakiem wie kokomórkowym, NDRP bez ustalonego podtypu (ang. <i>not otherwise specified, NOS</i>), bądź rakiem płaskonabłonkowym, w stanie sprawności 0-2, u których nastąpiła progresja w czasie lub po zakończeniu I linii leczenia, w II linii wytyczne NCCN rekomendują stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - docetakselu; - pemetreksedu – tylko u chorych z rakiem gruczolowym lub wielkokomórkowym rakiem (np. NDRP niepłaskonabłonkowym); - erlotynibu; - gefitynibu – może być alternatywą dla erlotynibu; - dwulekowej chemioterapii, zawierającej pochodne platyny w połączeniu lub bez bewacyzumabu – jedynie u chorych na raka niepłaskonabłonkowego, u których jako I linię leczenia stosowano erlotynib lub kryzotynib. <p>U chorych o stanie sprawności 3-4 jako II linię leczenia zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erlotynibu – jego podanie może być rozważone u chorych z potwierdzoną mutacją <i>EGFR</i>; - gefitynibu – może być alternatywą dla erlotynibu; - najlepszego leczenia objawowego.
Kanada	CCO 2012	<p>Wytyczne CCO 2012 dotyczą leczenia chorych dorosłych z zaawansowanym lub z przerzutami NDRP, nawracającym lub postępującym po wcześniejszej terapii systemowej. Jako II linię leczenia w tej populacji zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - docetakselu, w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie, u chorych z nawracającym lub postępującym NDRP, charakteryzujących się stanem sprawności 0-2; - docetakselu w dawce 33,3-40 mg/m² (przez 6 tygodni w 8 tygodniowych cyklach, lub przez 3 tygodnie w 4 tygodniowych cyklach). Powyższy schemat może być rozważony u chorych z wysokim ryzykiem toksyczności hematologicznej lub epizodem gorączki neutropenicznej, podczas stosowania docetakselu w schemacie 3 tygodniowym; - pemetreksedu, w dawce 500 mg/m² co 3 tygodnie, jeżeli jest dostępny, u chorych z nawracającą lub postępującą chorobą. Zaleca się tu równoczesną suplementację witaminy K (350 – 1 000 mg/dobę) oraz witaminy B₁₂ (1 000 mg domięśniowo co 9 tygodni, rozpoczynając 1-2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii pemetreksedem oraz kontynuując podawanie przez 3 tygodnie po jej zakończeniu); - erlotynibu, w dawce 150 mg/dobę, u chorych, u których nie można zastosować chemioterapii lub u których nastąpiła progresja choroby po chemioterapii, opartej na docetakselu, stosowanej jako I linia leczenia; - gefitynibu, w dawce 250 mg/dobę – jego stosowanie jako II linię leczenia może być rozważone tylko u wybranych chorych (z konkretnymi objawami), którzy nie mogą przyjmować chemioterapii i dla których erlotynib jest niedostępny. <p>Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących skuteczności stosowanie poniższych technologii lekowych w II linii leczenia NDRP, wytyczne CCO 2012 nie zalecają stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - topotekanu (podawanego doustnie w dawce 2,3 mg/m³, 1-5 dnia każdego 3 tygodniowego cyklu) u chorych z nawracającą lub postępującą postacią choroby; - złożonej chemioterapii, opartej na docetakselu, u chorych z nawracającą lub postępującą postacią choroby.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	ESMO 2012	<p>Leczenie systemowe powinno być oferowane każdemu choremu na NDRP w IV stopniu oraz ze stanem sprawności 0-2.</p> <p>U chorych ze stwierdzoną klinicznie lub radiologicznie progresją choroby po zakończeniu I linii leczenia o stanie sprawności 0-2 wytyczne ESMO zalecają podanie chemioterapii jako II linii leczenia. Rekomendują one stosowanie następujących leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pemetreksedu, u chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym; - docetakselu; - erlotynibu, jako dodatkową opcję leczenia dla chorych z EGFR WT i stanem sprawności 0-3. <p>Wytyczne ESMO 2012 rekomendują również podanie leku z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR każdemu choremu z potwierdzoną mutacją aktywującą EGFR jako II linię leczenia, o ile nie przyjmowali oni wcześniej leków z tej grupy.</p> <p>W przypadku wystarczającej kontroli choroby oraz akceptowalnych objawów toksyczności leczenie II linii może być wydłużone.</p>
Kanada	AHS 2011	<p>Wytyczne AHS 2011 przedstawiają metody leczenia NDRP w IV stopniu.</p> <p>Jako II linię leczenia zaawansowanego NDRP zaleca się podawanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - docetakselu w monoterapii (niezależnie od typu histologicznego); - erlotynibu w monoterapii (niezależnie od typu histologicznego i statusu mutacji EGFR); - pemetreksedu (u chorych z rozpoznaniem histologicznie gruczolakorakiem). <p>Z uwagi na zbliżoną skuteczność powyższych leków wybór stosowanej terapii powinien być uzależniony od histologii guza, chorób współwystępujących, objawów toksyczności występujących podczas uprzednio stosowanego leczenia, ryzyka neutropenii, statusu palacza oraz indywidualnych przekonań i preferencji chorego.</p>
USA	ASCO 2011	<p>Wytyczne ASCO 2011 stanowią uaktualnienie pojedynczej rekomendacji odnoszącej się do I linii leczenia, pochodzącej z wytycznych dotyczących chemioterapii stosowanej w NDRP w IV stopniu, wydanych przez ASCO w 2009 r. Pozostałe opisane rekomendacje nie uległy zmianie w odniesieniu do wytycznych z 2009 r.</p> <p>Powyższe wytyczne jako II linię leczenia u chorych z odpowiednim stanem sprawności oraz z progresją choroby w czasie lub po zakończeniu I linii terapii opartej na pochodnych platyny, wymieniają terapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> - docetaksemem; - erlotynibem; - gefitynibem; - pemetreksedem. <p>Z uwagi na brak dowodów nie podano jednakże, która z powyższych technologii w mono- lub politerapii stanowi najlepszy wybór schematu leczenia u chorych ze względu na ich wiek.</p>
Wielka Brytania	NICE 2011	<p>W celu zwiększenia przeżycia, uzyskania lepszej kontroli choroby oraz jakości życia, wytyczne NICE zalecają podanie chemioterapii chorym na NDRP w stopniu III lub IV, charakteryzującym się dobrym stanem sprawności (stopień 0-1 wg kryteriów WHO, lub 80-100 punktów wg skali Karnofsky'ego). Wytyczne te opisują głównie schematy stosowane w I linii leczenia NDRP. Opis stanowiska NICE dotyczący stosowania poszczególnych technologii lekowych w II linii leczenia NDRP został przedstawiony w oparciu o NICE <i>Pathways: Treatment for non-small-cell lung cancer</i> oraz rekomendacje NICE wydane dla poszczególnych leków.</p> <p>Jako II linię leczenia miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami NDRP rekomendacje NICE zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> - docetaksel w monoterapii, którego stosowanie należy rozważyć, u chorych, u których nastąpił nawrót choroby po wcześniejszej chemioterapii (NICE 2011); - erlotynib, jako alternatywę dla docetakselu, u chorych na NDRP – rekomendacja ta została wydana jedynie na podstawie przedstawionych przez producenta całkowitych kosztów leczenia erlotynibem (w tym kosztów podania, działań niepożądanych i monitorowania kosztów leczenia) równych kosztom podawania docetakselu. Decyzja o podaniu erlotynibu bądź docetakselu powinna być podjęta po przedyskutowaniu przez lekarza z chorym potencjalnych zalet i działań niepożądanych, występujących podczas terapii każdym z leków. Erlotynib nie jest zalecany jako II linia leczenia u chorych, mających przeciwwskazania do stosowania lub nietolerujących docetakselu (NICE 2012); <p>Pemetreksed nie jest zalecany do stosowania w II linii leczenia w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. NICE zaleca, aby chorzy otrzymujący obecnie pemetreksed mieli możliwość kontynuacji leczenia, do chwili rozważenia przez lekarza prowadzącego, po wcześniejszej konsultacji z chorym, zasadności zaprzestania leczenia (NICE 2010).</p> <p>Rekomendacja NICE dla podawania gefitynibu w II linii leczenia powyższych stopni NDRP nie została wydana z uwagi na niedostarczenie odpowiednich dowodów przez producenta</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		lub sponsora tego leku (NICE 2009).
Polska	PUO 2011	<p>Leczenie II linii może być rozpoczęte jedynie u chorych na NDRP w stopniu IV, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na wcześniejsze leczenie paliatywne, trwająca co najmniej 3 miesiące. Chorzy ci muszą charakteryzować się również dobrym stanem sprawności i nie wykazywać utrwalonych pow kłań stosowanej wcześniej terapii. Zaleca się tu podawanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - docetakselu (u chorych na nowotwór o stwierdzonej histologii raka płaskonabłonkowego) [Jassem 2010]; - pemetreksedu (u chorych na nowotwór o stwierdzonej histologii raka niepłaskonabłonkowego); - inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR – erlotynibu oraz gefitynibu (u chorych z potwierdzoną mutacją w genie <i>EGFR</i>).
Niemcy	AWMF 2010	<p>U chorych z dobrym stanem sprawności, u których wstąpiła progresja choroby po zakończeniu I linii leczenia, leczenie II linii należy kontynuować do chwili dalszej progresji choroby lub wystąpienia toksyczności.</p> <p>Do leczenia w II linii są dopuszczone:</p> <ul style="list-style-type: none"> - docetaksel; - pemetreksed (u chorych ze stwierdzonym histologicznie rakiem niepłaskonabłonkowym); - erlotynib (u chorych z mutacją aktywującą EGFR, zwłaszcza delecją w eksonie 19 oraz mutacją punktową L858R w eksonie 21). <p>Powyższe wytyczne wymieniają również gefitynib, jednak badania III fazy, oceniające skuteczność jego stosowania w II linii leczenia NDRP podczas tworzenia tych wytycznych nie były jeszcze zakończone, dlatego nie został on w nich oceniony.</p>
Polska	Jassem, Krzakowski 2009	<p>W II linii leczenia zaawansowanego stadium NDRP, u chorych z progresją nowotworu po wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, jedynymi zarejestrowanymi w tym wskazaniu lekami cytotoksycznymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - docetaksel; - pemetreksed (tylko u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy). <p>Chemioterapia II linii lekami cytotoksycznymi może być rozważona jedynie u chorych z długotrwałą odpowiedzią na I linię leczenia (co najmniej 3 miesięcznym okresem remisji), dobrym stanem sprawności oraz nieobecnością przetrwałych następstw wcześniejszej chemioterapii.</p> <p>Chemioterapia II linii umożliwia uzyskanie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 3-4 miesiące, oraz uzyskanie, u niewiele kiego odsetka chorych, obiektywnej odpowiedzi na leczenie. W wyn ku analizy wpływu wielu czynników na uzyskanie odpowiedzi na II linię leczenia wykazano, że korzystne znaczenie predykcyjne mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dobry stan sprawności; - ograniczony zasięg zmian; - dłuższy niżeli 3 miesiące czas od zakończenia chemioterapii I linii. <p>Zaznaczono również, iż stosowanie wielolekowych schematów w chemioterapii II linii wydaje się być nieuzasadnione (na podstawie doniesienia zjazdowego).</p> <p>W przypadku terapii celowanej NDRP, stosowanej w II linii leczenia, rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erlotynibu (po niepowodzeniu I linii leczenia z zastosowaniem pochodnych platyny). <p>Podczas podejmowania decyzji o włączeniu chorego do leczenia erlotynibem powinno się uwzględnić następujące cechy predykcyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - negatywny wywiad w kierunku palenia tytoniu; - stwierdzenie molekularnych czynników predykcyjnych, tj.: ekspresja białka EGFR, zwiększenie liczby kopii genu <i>EGFR</i> oraz stwierdzenie mutacji genu <i>EGFR</i> w komórkach guza. - płeć – u kobiet wykazano większy odsetek odpowiedzi na leczenie erlotynibem; - typ histologiczny guza – rak gruczołowy (głównie z nieśluzotwórczym komponentem oskrzelikowo-pęcherzykowym), który wykazał większy odsetek odpowiedzi względem raka płaskonabłonkowego. <p>Zgodnie z opisywanym, w powyższych wytycznych, badaniem RCT III fazy, skuteczność gefitynibu w II linii leczenia była zbliżona do skuteczności podawania docetakselu w II linii leczenia.</p>

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją genu EGFR, po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii 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
Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Obecnie w Polsce w ramach drugiej linii leczenia stosowane są leki cytotoksyczne (pemetreksed lub docetaksel) oraz erlotynib (inhibitor tyrozynowej kinazy EGFR). Szacowana liczba chorych leczonych rocznie wynosi: pemetreksed – około 150, docetaksel – około 200, erlotynib – około 150.	Stosowanie gefitynibu podczas drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka (gruczolakorak lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego) płuca w stadium zaawansowanym z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> zastąpić może erlotyn b (część chorych z wskazaniami do leczenia inhibitorem tyrozynowej kinazy EGFR) oraz pemetreksed (część chorych).	Najtańszą metodą postępowania w ramach drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka (gruczolakorak lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego) płuca w stadium zaawansowanym z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> jest erlotynib (nie uwzględniam pemetreksedu lub docetakselu, ponieważ oba leki nie powinny być stosowane u chorych z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i>).	Wartość obu leków z grupy inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (erlotynib i gefitynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka (gruczolakorak lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego) płuca w stadium zaawansowanym z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> jest identyczna – nie można określić najbardziej skutecznego leku, natomiast oba inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR są – w przypadku chorych z mutacją w genie <i>EGFR</i> – bardziej wartościowe (wyższa skuteczność i niższa toksyczność) od chemioterapii pemetreksedem lub docetaksem.	Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego [wydanie – 2013 rok; tom I; rozdział „Nowotwory Płuca, Opłucnej i Śródpiersia”; strony 86-88] wskazują na celowość stosowania gefitynibu lub erlotyn bu w ramach drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka (gruczolakorak lub nowotwór z przewagą wymienionego typu histologicznego) płuca w stadium zaawansowanym z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> .

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu – w ramach wykazu leków refundowanych

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
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane w ramach programu lekowego Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca										
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. á 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	242,13	242,13	B.6.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. á 4 ml	5909990810994	1013.0, Docetaxelum	857,84	909,31	909,31	B.6.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. á 7 ml	5909990811007	1013.0, Docetaxelum	2 247,70	2 382,56	2 382,56	B.6.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. á 2 ml	5909990777006	1013.0, Docetaxelum	246,02	260,78	260,78	B.6.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. á 8 ml	5909990777020	1013.0, Docetaxelum	997,27	1 057,11	1 057,11	B.6.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. á 16 ml	5909990850280	1013.0, Docetaxelum	1 053,97	1 117,21	1 117,21	B.6.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 2 ml	5909990786466	1013.0, Docetaxelum	64,80	68,69	68,69	B.6.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 8 ml	5909990786473	1013.0, Docetaxelum	259,20	274,75	274,75	B.6.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Docetaxel Hospira,	1 fiol. á 16	5909990786	1013.0, Docetaxelum	486,00	515,16	515,16	B.6.	bezpłatne	0 zł

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	ml	480							
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744 688	1013.0, Docetaxelum	70,92	75,18	75,18	B.6.	bezpłatne	0 zł
Docetaxelum	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. á 2 ml +1fiol. rozp. á 6 ml	5909990744 695	1013.0, Docetaxelum	283,69	300,71	300,71	B.6.	bezpłatne	0 zł
Erlotin b	Tarceva, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. powl.	5909990334 261	1085.0, Erlotinib	2 231,83	2 365,74	2 365,74	B.6.	bezpłatne	0 zł
Erlotin b	Tarceva, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. powl.	5909990334 278	1085.0, Erlotinib	7 752,66	8 217,82	8 217,82	B.6.	bezpłatne	0 zł
Erlotin b	Tarceva, tabl. powl., 150 mg	30 tabl. powl.	5909990334 285	1085.0, Erlotinib	9 063,00	9 606,78	9 606,78	B.6.	bezpłatne	0 zł
Pemetreksedum	Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.s.subs.	5909990080 205	1034.0, Pemetreksed	764,10	809,95	809,95	B.6.	bezpłatne	0 zł
Pemetreksedum	Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.s.subs.	5909990009 664	1034.0, Pemetreksed	3 822,12	4 051,45	4 049,75	B.6.	bezpłatne	0 zł

B.6. – Program lekowy: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34)

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r. (http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_p24062013.pdf - data dostępu 09.07.2013 r.)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy



Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted] 	[redacted]
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted] 	[redacted]
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted] 	[redacted]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne



Tabela 12. Opublikowany przegląd systematyczny, oceniający efektywność kliniczną gefitynibu u leczonych wcześniej chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca

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

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

[REDACTED]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

[Redacted]

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań pierwotnych, został wykonany przez Wnioskodawcę w następujących źródłach informacji medycznej:

- MEDLINE przez Pubmed;
- EMBASE;
- Biomed CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Zastosowane źródła informacji odpowiadają wytycznym Agencji oraz są zgodne z przedmiotem analizy.

Komentarz analityków AOTM:

[Redacted]

[Redacted]

Ponadto w ramach procesu wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, autorzy analizy dokonali przeglądu badań klinicznych będących w toku. Nie podano jednak adresów stron internetowych, w których wykonywano to przeszukiwanie, oraz daty odcięcia przeszukiwania tych baz. Podano natomiast słowa kluczowe, na podstawie, których przeprowadzono wyszukiwanie niezakończonych badań pierwotnych.

W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji, (w dniu 3.07.2013 r.) przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne, które miało na celu sprawdzenie poprawności przeprowadzenia procesu wyszukiwania przez Wnioskodawcę. Jednocześnie sprawdzono, czy wykonany przez autorów analizy przegląd systematyczny był aktualny na dzień złożenia wniosku. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

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

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	<p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none">• [Redacted]		<p>[Redacted]</p>	<ul style="list-style-type: none">• [Redacted]
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	<p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Redacted] 	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

<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>

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 15. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 16. Opis kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

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

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy



Tabela 17 Ocena jakości badań pierwotnych włączonych na podstawie danych wnioskodawcy

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

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

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

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

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia jakości badań włączonych do analizy zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Randomizacja i zaślepienie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Hipoteza badawcza

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Schemat badania

[Redacted text]

Typ analizy ze względu na zbiór analizowanych danych

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykluczenie pacjentów z badania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text block]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]			
		[redacted]					
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]			[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]			[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[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]

[Redacted text block]

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

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Iressa (gefitynib)* (wersja z dnia 30.07.2013 r.) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są: biegunka i objawy skórne, tj.: wysypka, trądzik, suchość skóry i świąd (zgłaszane u ponad 20% chorych), jak również choroba śródmiąższowa płuc (głównie w 3-4 stopniu CTC). Ponadto stwierdzono, że ciężkie działania niepożądane (w 3-4 stopniu wg CTS) występowały u ok. 8% chorych, a u 3% chorych z powodu działań niepożądanych zaprzestano dalszego leczenia gefitynibem.

Na podstawie obserwacji chorych z badań klinicznych ISEL³, INTEREST i IPASS⁴ uwzględnionych w ChPL stwierdzono, iż raportowane działania niepożądane są odwracalne i pojawiają się najczęściej podczas pierwszego miesiąca leczenia gefitynibem.



[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]			[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

³ Porównanie gefitynib vs. placebo

⁴ Porównanie gefityn b vs. paklitaksel + kabroplatylna (I linia leczenia)

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

Lp.	Nazwa	Wzrost		Ciężar ciała	Ciężar ciała	Ciężar ciała	
		kg	cm			kg	cm
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							
51							
52							
53							
54							
55							
56							
57							
58							
59							
60							
61							
62							
63							
64							
65							
66							
67							
68							
69							
70							
71							
72							
73							
74							
75							
76							
77							
78							
79							
80							
81							
82							
83							
84							
85							
86							
87							
88							
89							
90							
91							
92							
93							
94							
95							
96							
97							
98							
99							
100							

[Redacted text block]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[Redacted content]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[Redacted text blocks]

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

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków AOTM, nie odnaleziono dokumentów, dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Xeplion (palmitynian paliperidonu), nieprzedstawionych w przedłożonej przez Wnioskodawcę analizie klinicznej.

W zasobach internetowych EMA, odnaleziono jedynie informacje o wprowadzonych uaktualnieniach *ChPL Iressa* odnoszących się do doniesień o nowych działaniach niepożądanych gefitynibu, które zostały przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przeprowadzonej przez autorów analizy klinicznej na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Iressa* [Źródło: <http://www.ema.europa.eu>].

Również na stronie internetowej *Food and Drug Administration*, nie odnaleziono, żadnych komunikatów, czy ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii medycznej [Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>].

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Iressa nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) (stan wiedzy na dzień 28.08.2013).

W opublikowanym w 2013 r. 33 numerze czasopisma *La Revue Prescrire* (wersja francuskojęzyczna) przedstawiono m.in. porównanie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania gefitynibu względem docetakselu (na podstawie metaanalizy 4 otwartych RCT) oraz pemetreksedu (na podstawie 1 badania RCT, przeprowadzonego w Korei Południowej) w II linii leczenia NDRP. W porównaniu do docetakselu, oceniono jedynie bezpieczeństwo stosowania gefitynibu. Wykazano, iż u chorych przyjmujących GEF rzadziej występowała neutropenia oraz zmęczenie, a częściej obserwowano wykwity skórne. Natomiast przytoczone wyniki badania porównującym GEF vs. PEM, wykazały uzyskanie większej mediany PFS w grupie GEF względem PEM, oraz częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie GEF (zwłaszcza reakcji skórnych oraz biegunki) oraz stwierdzono jeden przypadek śródmiąższowego zapalenia płuc w grupie GEF [Źródło: *Prescrire 2013*]. Przedstawione powyżej wyniki pochodzą z opracowania wtórnego *Jiang 2011* (GEF vs. DOC) oraz badania *Sun 2012* (GEF vs. PEM), włączonych przez Wnioskodawcę do analizy klinicznej i zostały opisane w poprzednich rozdziałach AWA.

Analizując powyższe stwierdzono, iż w odnalezionych dodatkowych danych do profilu bezpieczeństwa, nie stwierdzono nowej informacji, które nie byłyby opisane w *ChPL Iressa*, czy też w analizie Wnioskodawcy i nie mają one wpływu na wnioskowanie o profilu bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku przeglądu systematycznego badań pierwotnych, przeprowadzonego przez Wnioskodawcę odnaleziono łącznie

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Wnioskodawcę [Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<table border="1"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 ekonomicznej jest ocena opłacalności leku Iressa® (gefitynib, GEF) w porównaniu do docetakselu (DOC), erlotynibu (ERL) oraz pemetreksedu (PEM), stosowanych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).”

Technika analityczna

[Redacted]

Porównywane interwencje

- gefitynib (Iressa) vs erlotynib;
- gefitynib (Iressa) vs docetaksel;
- gefitynib (Iressa) vs pemetreksed.

Perspektywa

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

- [Redacted].

Dyskontowanie

- 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

- leki (gefitynib, docetaksel, erlotynib, pemetreksed);

[Redacted]

Model

[Redacted]

[Redacted]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

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

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

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

[REDACTED]

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

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[Redacted text]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?		

Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?		
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
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	Brak
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**	TAK	Brak

* - 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 text block]

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted header]

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

[Redacted header]

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

[Redacted header]

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

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Brak.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku Iressa® (gefitynib, GEF) w porównaniu do docetakselu (DOC), erlotynibu (ERL) oraz pemetreksedu (PEM), stosowanych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).”



[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy: ocena wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem leku Iressa (gefitynib) stosowanego w ramach programu zdrowotnego (lekowego) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

[Redacted text block]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[Redacted]

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

[Redacted]

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto [Redacted], zakładając, że w tym czasie zostanie osiągnięty stan wysycenia populacji docelowej dla gefitynibu w analizowanym wskazaniu.

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. 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?	■	
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?	■	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	■	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	■	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	■	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE DOTYCZY	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację) b.d.- brak danych

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji docelowej oszacowane przez Wnioskodawcę.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniższa tabela podaje oszacowania eksperta klinicznego, który odpowiedział na prośbę AOTM o przedstawienie liczby osób, które będą leczone w ramach wnioskowanego wskazania.

Tabela 46. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperta
Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	W Polsce – na podstawie informacji epidemiologicznych oraz struktury zaawansowania pierwotnego i charakterystyki klinicznej – liczbę chorych z rozpoznaniem zaawansowanego gruczolakorak lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionego utkania oraz czynniami kwalifikującymi do leczenia jednym z inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (gefitynib lub erlotynib) oceniam na około 250 rocznie. Przy założeniu porównywalności erlotynibu i gefityn bu pod względem wskaźników skuteczności oraz bezpieczeństwa, liczbę chorych otrzymujących gefitynib można ocenić na około 100.

Szacunki podawane przez Eksperta dotyczące ogólnej liczby pacjentów otrzymujących gefitynib to około 100 pacjentów.

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

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

[Redacted]

[Redacted]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]			[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]			[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem produktu leczniczego Iressa (gefitynib) stosowanego w ramach programu zdrowotnego (lekowego) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania gefitynibu w II linii leczenia chorych na NDRP (głównie w stopniu IV), spośród których 4 rekomendacje są pozytywne. Nie wskazują one jednak konkretnych dowodów naukowych uzasadniających podawanie gefitynibu zamiast innych technologii lekowych, powszechnie stosowanych jako II linia leczenia (głównie docetakselu).

Również negatywna rekomendacja kliniczna *Prescrire 2010 i 2009* podkreśla brak wystarczających dowodów, udowadniających lepszą skuteczność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP. W odnalezionych badaniach nie wykazano bowiem zwiększenia całkowitego przeżycia u chorych we wnioskowanej populacji względem chorych stosujących docetaksel. Zasygnalizowano również

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

brak wiarygodnych wyników, świadczących o lepszej skuteczności gefitynibu w podgrupie chorych z mutacją genu *EGFR*.

Ostatnia odnaleziona rekomendacja, wydana przez NICE, nie zawiera stanowiska względem stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN, 2013	Leczenie NDRP	Zestawienie dowodów oraz konsensusu autorów wytycznych dotyczącego ich wiedzy na temat aktualnie przyjętych metod prowadzenia leczenia.	Gefitynib jest rekomendowany do stosowania jako II linia leczenia u chorych na NDRP (niezależnie od ich stanu sprawności) jako alternatywa dla erlotyn bu. <u>Uzasadnienie:</u> Erlotin b jest powszechnie stosowany w USA ze względu na ograniczony dostęp do gefityn bu. Oba leki charakteryzują się znacząco lepszą odpowiedzią na leczenie u chorych z mutacją <i>EGFR</i> . Badania wykazały ponadto, że erlotynib wykazuje lepszą skuteczność względem najlepszego leczenia objawowego, powodując istotne zwiększenie przeżycia oraz wydłużenie okresu bez objawów pogorszenia choroby.
CCO, 2012	II lub dalsze linie leczenia systemowego nawracającej lub postępującej postaci NDRP	Przegląd systematyczny wykonany w bazach danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library. Przegląd doniesień konferencyjnych, wykonany na stronach internetowych organizacji: ASCO, ECCO, ESMO, IASLC. Wyszukiwanie wytycznych wykonane na stronach internetowych: The Canadian Medical Association Infobase, the National Guidelines Clearinghouse, NICE.	Gefitynib, w dawce 250 mg/dobę jest rekomendowany do stosowania w II linii leczenia we wskazanej populacji. Jego podawanie może być jednak rozważone tylko u wybranych chorych (z konkretnymi objawami), u których zastosowanie chemioterapii jest niemożliwe i dla których erlotynib jest niedostępny. <u>Uzasadnienie:</u> Odnalezione badanie RCT III fazy, nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu oraz jakości życia pomiędzy gefitynibem a placebo w II linii leczenia. Jednakże stwierdzono, że stosowanie gefitynibu powoduje znacznie lepszy odsetek odpowiedzi guza oraz poprawę objawów choroby, względem grupy stosującej placebo. Dwa badania II fazy zdają się potwierdzać powyższe wyniki. Dlatego też wydaje się, że stosowanie gefitynibu może skutkować istotną klinicznie poprawą objawów choroby.
ASCO, 2011	Chemioterapia w leczeniu NDRP w stopniu IV	Przegląd systematyczny wykonany w bazach danych: MEDLINE, EMBASE, the Cochrane databases.	Gefitynib jest rekomendowany jako jedna z wymienionych technologii lekowych do stosowania jako II linia leczenia chorych na zaawansowanego NDRP, z odpowiednim stanem sprawności, po progresji choroby w czasie lub po zakończeniu I linii leczenia opartej na pochodnych platyny. Z uwagi na brak dowodów dla chorych w poszczególnych grupach wiekowych, w wytycznych tych nie określono, który z leków charakteryzuje się najlepszą skutecznością w powyższej populacji.
PUO, 2011	Leczenie NDRP – stopień IV	Aktualna wiedza autorów dotycząca aktualnie przyjętych metod prowadzenia leczenia.	Gefitynib jest rekomendowany do stosowania w II linii leczenia chorych na NDRP w stopniu IV, którzy wykazali obiektywną odpowiedź na wcześniejsze leczenie paliatywne, trwającą co najmniej 3 miesiące, o dobrym stanie sprawności. <u>Warunkiem koniecznym do kwalifikacji chorych do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> (gefitynibem, erlotynibem) jest potwierdzenie obecności mutacji w genie <i>EGFR</i>.</u>
Prescrire, 2010 i 2009	Leczenie NDRP gefitynibem	Przegląd systematyczny wykonany w bazach danych: Embase, Medline, Reactions, The Cochrane Library. Przeglądu stron internetowych następujących organizacji: ASCO, Cadth, Cancer Care Ontario, CVZ, DERP, Fnclcc, Inami, Iqwig, NICE, Scottish Consortium, SIGN. Przegląd rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org, The French Cancer Trials	Publikacja Prescrire z 2010 r. potwierdza stanowisko przedstawione we wcześniejszej publikacji z 2009 r. mówiące o braku wystarczających dowodów , uzasadniających stosowanie gefitynibu w leczeniu NDRP, w II linii leczenia w populacji ogólnej, zamiast chemioterapii. Również z powodu braku wystarczających dowodów gefitynib nie jest rekomendowany do stosowania w podgrupie chorych z mutacją <i>EGFR</i> . Według publikacji z 2009 r. gefitynib w II linii leczenia NDRP może być jedynie stosowany u chorych, uczestniczących w dobrze zaprojektowanych badaniach porównawczych. <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie badania klinicznego INTEREST, porównującego gefitynib i docetaksel stwierdzono, że mediana czasu przeżycia w grupie stosującej gefityn b była niemniejsza niż w grupie chorych przyjmujących docetaksel. Natomiast w podgrupie

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		Registry, the International Clinical Trials Registry Platform, the Icpma Clinical Trials Portal. Przegląd głównych czasopism międzynarodowych, bazy Current Contents-Clinical Medicine, biuletynów ISDB w bibliotece Prescrire, oraz rutynowe konsultacje dotyczące farmakologii klinicznej oraz stron EMA i FDA.	chorych z nadekspresją EGRF założone zwiększone przeżycie nie zostało wykazane. Pozostałe odnalezione badania porównujące powyższe interwencje nie wykazały istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym pomiędzy ramionami badania.
NICE, 2009	Gefitynib, jako II linia leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP	Dane, pochodzące od podmiotu odpowiedzialnego dotyczące stosowania gefitynibu w II linii leczenia w tej populacji.	NICE nie wydało rekomendacji dla gefitynibu w tym wskazaniu, ze względu na niedostarczenie przez producenta dowodów dla wskazanej populacji chorych. <u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny poinformował NICE, że nie przedłożył dowodów, umożliwiających wydanie rekomendacji NICE, dotyczącej stosowania gefitynibu w II linii leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, ponieważ chce on skupić się na stosowaniu gefitynibu w I linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z potwierdzoną mutacją EGFR-TK.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji finansowych odnoszących się do stosowania gefitynibu w II linii leczenia chorych na NDRP. Spośród nich, 2 rekomendacje są pozytywne (francuska HAS z 209 roku oraz australijska PBAC z 2004 roku) oraz 3 rekomendacje są negatywne (kanadyjska Ontario z 2013 roku oraz CADTH z 2004 roku, a także szkocka SMC). Rekomendacja NICE z 2009 roku nie podaje stanowiska względem stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada) styczeń, 2013	Iressa (gefitynib) Leczenie NDRP miejscowo zaawansowanego, z aktywną mutacją EGFR-TK	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w I linii leczenia w monoterapii, u pacjentów ze stwierdzoną mutacją genu EGFR. Rekomendacja negatywna dla II oraz III linii leczenia, a także leczenia podtrzymującego
SMC (Szkocja) 05 listopada 2010	Iressa (gefitynib) Leczenie dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywną mutacją EGFR-TK	Rekomendacja negatywna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. W badaniach porównawczych u pacjentów wcześniej nieleczonych, gefitin b był lepszy od wielolekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny w zakresie przeżycia wolnego od progresji; analiza podgrup potwierdziła wyniki u pacjentów z aktywną mutacją EGFR-TK. Korzyści zdrowotne w stosunku do kosztów nie były wystarczające, by uzyskać akceptację SMC.

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja) 4 listopada, 2009	Iressa (gefitynib) Leczenie dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywną mutacją EGFR-TK	Rekomendacja pozytywna , poziom refundacji 100 %. HAS zaleca umieszczenie produktu leczniczego Iressa (gefitynib) na liście leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach. Jednocześnie rekomendacja została opatrzona komentarzem o warunkach jakich musi dopełnić Podmiot Odpowiedzialny. HAS wyraził wolę aby otrzymać aktualne dane, w jaki sposób mutacja jest oznaczana (dostęp do platformy informacyjnej, czas do uzyskania wyników w odniesieniu do początku leczenia) oraz jak te warunki zmieniają w czasie. Ponadto Komisja zasugerowała, że należy wykonać u chorych leczonych gefitynibem we Francji badania obrazujące sytuację ich rzeczywistego leczenia pod kątem: i. charakterystyki pacjentów leczonych: wiek, płeć, rasę, stadium zaawansowania choroby, linię leczenia i postępowanie, historię palenia, warunków rozpoczęcia leczenia (obecność aktywacji mutacji EGFR); ii. charakterystyki lekarzy (specjalność, rodzaj instytutu, itp.); iii. wpływu leczenia na stan zdrowia ludności w kategoriach zachorowalności i umieralności (korzyść kliniczną, bezpieczeństwo, itp.) oraz jakość życia. Czas trwania takiego badania musi zostać uzasadniony przez niezależny komitet naukowy (ang. <i>independent scientific committee</i>). Jeśli zaplanowane lub kontynuowane badania, w szczególności w ramach europejskiego planu zarządzania ryzykiem, nie będą mogły odpowiedzieć na pytania postawione przez Komitet muszą zostać rozpoczęte nowe badania które dadzą odpowiedź na wątpliwości HAS.
NICE (Wielka Brytania) lipiec 2009	Gefitynib, jako II linia leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP	NICE nie wydało rekomendacji dla gefitynibu w tym wskazaniu, ze względu na niedostarczenie przez producenta dowodów dla opisywanej populacji chorych. Podmiot odpowiedzialny poinformował NICE, że nie przedłoży dowodów, umożliwiających wydanie rekomendacji NICE, dotyczącej stosowania gefitynibu w II linii leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP, ponieważ chce on skupić się na stosowaniu gefitynibu w I linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP z potwierdzoną mutacją EGFR-TK.
PBAC (Australia) lipiec 2004	Iressa (gefitynib) Leczenie NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami	Rekomendacja pozytywna dotycząca monoterapii niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u pacjentów których stan sprawności wg WHO wynosi 2 lub mniej, po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii u pacjentów z potwierdzoną mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TK). Rekomendacja została przygotowana w oparciu o analizę kosztów efektywności, w porównaniu z docetakselem i najlepszym leczeniem objawowym (BSC, ang. <i>Best Supportive Care</i>) u pacjentów z aktywną mutacją EGFR.
CADTH (Kanada) 23 czerwca, 2004	Iressa (gefitynib) Leczenie NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami	Rekomendacja negatywna dotycząca monoterapii w III linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem bądź opartej na pochodnych platyny. Przywołano m.in. następujący argument. Brak randomizowanych kontrolnych badań porównujących gefitynib zarówno z placebo, jak i z innymi preparatami u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których terapia oparta na leczeniu pochodnymi platyny lub docetakselem była nieskuteczna. Nie była ustalona efektywności interwencji we wnioskowanym wskazaniu.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Iressa (gefitynib) w II linii leczenia NDRP - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013	+			-
	Kanada	CCO 2012	+			-
	Ameryka	ASCO 2011	+			Warunkiem koniecznym do kwalifikacji chorych do leczenia IKT EGFR (gefitynibem, erlotynibem) jest potwierdzenie obecności mutacji w genie EGFR.
	Francja	Prescrire 2010, 2009		-		-

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

	Wielka Brytania	NICE 2009				NICE nie wydało rekomendacji dla gefitynibu, ze względu na niedostarczenie przez producenta dowodów dla opisywanej populacji chorych
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	Ontario 2013			-	-
	Szkocja	SMC 2010			-	-
	Francja	HAS 2009	+			-
	Wielka Brytania	NICE 2009				NICE nie wydało rekomendacji dla gefitynibu, ze względu na niedostarczenie przez producenta dowodów dla opisywanej populacji chorych.
	Australia	PBAC 2004	+			-
	Kanada	CADTH 2004			+	-

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

[Redacted]

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

11. Opinie ekspertów

Tabela 54. Opinia eksperta klinicznego w sprawie finansowania Iressa (gefitynib) w leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (II linia)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	<p>Finansowanie z publicznych środków gefitynibu podczas drugiej linii leczenia (niepowodzenie wcześniejszych chemioterapii) chorych na NDRP w stadium zaawansowanym z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> jest uzasadnione, ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyniki badania III fazy [Kim E.S., Hirsch V, Mok T, i wsp. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (IMTEREST): a randomized phase III trial. <i>Lancet</i> 2008; 373:1809-1818], wykazały podobną skuteczność gefitynibu i docetakselu w przedmiotowym wskazaniu (median czasu przeżycia ogółem – 7,6 i 8 miesięcy w ogólnej populacji oraz 8,4 i 7,5 miesiąca w populacji <i>EGFR</i>/+); wyniki badania III fazy [Thatcher N, Chang A, Parikh P i wsp. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced no-small cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation In Lung Cancer) <i>Lancet</i> 2005; 366: 1527-1537] wykazały niezamiennego możliwości zwiększenia odsetka obiektywnych odpowiedzi i wydłużenia czasu przeżycia w porównaniu do placebo. <p>W drugim – spośród wymienionych – badaniu (ISEL) chorych nie kwalifikowano na podstawie stanu genu <i>EGFR</i>, co niewątpliwie miało niekorzystny wpływ na uzyskane wyniki.</p>	<p>Nie dotyczy –(finansowanie) z publicznych środków gefitynibu podczas drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym jest uzasadnione.</p>	<p>Finansowanie z publicznych środków gefitynibu podczas drugiej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> jest uzasadnione w sytuacji obecności:</p> <ul style="list-style-type: none"> gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego; mutacji w genie <i>EGFR</i>; zaawansowania miejscowego poza możliwościami leczenia miejscowego o założeniu radykalnym lub uogólnienia choroby; niepowodzenia wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnej platyny lub – w uzasadnionych sytuacjach – monoterapii; warunków do oceny odpowiedzi (mierzalność zmian); stanu sprawności bardzo dobrej lub dobrej; prawidłowej czynności szpiku oraz nerek i wątroby. <p>Stosowanie gefitynibu jest możliwe u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym pod warunkiem przeprowadzenia wcześniejszego leczenia miejscowego i nieobecności objawów oraz zapotrzebowania na kortykosteroidy.</p>

⁷ Na podstawie danych Eurostat za rok 2011 - za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach $\pm 15\%$ PKB per capita Polski (patrz komunikat AOTM: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Należy podkreślić, że w ramach II linii leczenia chorych na NDRP w stadium zaawansowanym zarejestrowany jest erlotynib, który jest lekiem o identycznym mechanizmie działania (inh bitor tyrozynowej kinazy EGFR) oraz prowadzący do uzyskania bardzo podobnych wyników w przypadku stosowania u chorych z obecnością aktywującej mutacji w genie <i>EGFR</i> .		

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynib):

- 250mg, tabletki, 30 tabl., kod EAN: 5909990717231

we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia). Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ustawy o refundacji) lek, dostępny w programie lekowym. Deklarowany poziom odpłatności bezpłatnie. Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA, [REDACTED]

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, wydzielonych pod wspólną nazwą w celu odróżnienia od tzw. drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 80% wszystkich przypadków raka płuca. NDRP charakteryzują się dużą różnorodnością utkania histologicznego i w około 50% przypadków wykazują utkanie mieszane. Ponadto wykazano, że w NDRP może dojść do zmian w metabolizmie genu *EGFR* (silnej ekspresji białka *EGFR* oraz amplifikacji lub mutacji somatycznych w domenie tyrozynowej (TK)). W Polsce populacja chorych na raka płuca, zgodnie z danymi przedstawionymi w KRN w 2010 roku, obejmowała 14 794 mężczyzn oraz 6 038 kobiet. Natomiast według danych podanych przez eksperta klinicznego, na zaawansowanego gruczolakoraka lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionego utkania oraz ze stwierdzoną mutacją genu *EGFR*, leczonych jest ok. 250 chorych rocznie, przy czym populacja docelowa, zgodna z wnioskiem refundacyjnym, będzie liczyć ok. 100 chorych. Leczenie III stopnia choroby ma na celu uzyskanie progresji choroby natomiast leczenie stopnia IV NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. Wykazano, iż 5 letnie przeżycie u chorych na raka płuca wynosi 10-14%, a przyczyną tak złego rokowania jest późne rozpoznanie choroby (w zaawansowanych stopniach: III, IV).

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia NDRP jako leki stosowane w II linii terapii NDRP w stopniu III i IV wymieniają: **docetaksel** (wszystkie wytyczne), **pemetreksed**, **erlotynib** i gefitynib (leki pogrubione są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce – na podstawie programu lekowego „Leczenie Niedrobnokomórkowego Raka Płuca”). Leiki te (oprócz gefitynibu) zgodnie z opinią eksperta klinicznego są obecnie stosowane w Polsce w II linii leczenia NDRP zaawansowanym miejscowo bądź uogólnionym.

Ponadto w opinii eksperta erlotynib i gefitynib charakteryzują się lepszą skutecznością, i profilem bezpieczeństwa względem leków cytotoksycznych (pemetreksed i docetaksel). Dlatego też, zgodnie ze zdaniem eksperta, pemetreksed i docetaksel nie powinny być stosowane u chorych z obecnością mutacji w genie *EGFR*. [REDACTED]

y.

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności leku Iressa® (gefitynib, GEF) w porównaniu do docetakselu (DOC), erlotynibu (ERL) oraz pemetreksedu (PEM), stosowanych w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).”

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem produktu leczniczego Iressa (gefitynib) stosowanego w ramach programu zdrowotnego (lekowego) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii, u chorych z obecnością mutacji aktywującej domenę kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do stosowania gefitynibu w II linii leczenia chorych na NDRP (głównie w stopniu IV), spośród których 4 rekomendacje są pozytywne. Nie wskazują one jednak konkretnych dowodów naukowych uzasadniających podawanie gefitynibu zamiast innych technologii lekowych, powszechnie stosowanych jako II linia leczenia (głównie docetakselu). Również negatywna rekomendacja kliniczna *Prescrire 2010 i 2009* podkreśla brak wystarczających dowodów, udowadniających lepszą skuteczność stosowania gefitynibu względem docetakselu w II linii leczenia NDRP. W odnalezionych badaniach nie wykazano bowiem zwiększenia całkowitego przeżycia u chorych we wnioskowanej populacji względem chorych stosujących docetaksel. Zasygnalizowano również brak wiarygodnych wyników, świadczących o lepszej skuteczności gefitynibu w podgrupie chorych z mutacją genu *EGFR*. Ponadto rekomendacja wydana przez NICE, nie zawiera stanowiska względem stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji finansowych odnoszących się do stosowania gefitynibu w II linii leczenia chorych na NDRP. Spośród nich, 2 rekomendacje są pozytywne (francuska HAS z 209 roku oraz australijska PBAC z 2004 roku) oraz 3 rekomendacje są negatywne (kanadyjska Ontario z 2013 roku oraz CADTH z 2004 roku, a także szkocka SMC). Rekomendacja NICE z 2009 roku nie podaje stanowiska względem stosowania gefitynibu w II linii leczenia NDRP, ze względu na niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny wyników analiz skuteczności stosowania wnioskowanej technologii.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy

13. Źródła

Piśmiennictwo

problem zdrowotny

- ChPL Iressa** Charakterystyka produktu leczniczego Iressa (wersja z 30.07.2013 r.)
- Jassem 2010** Jassem J, Biernat W, Drosik K. i WSP. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Nowotwory Journal of Oncology* 2010; 60 (3): 258–270
- Jassem, Krzakowski 2009** Jassem J, Krzakowski M. [red] Nowotwory płuca i opłucnej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, Via Medica, Gdańsk 2009
- KRN 2010** Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów. <http://85.128.14.124/krn> [dostęp: 12.08.2013]
- Lewandowska 2012** Lewandowska MA, Józwicki W, Starzyński J, Kowalewski J, Ocena częstości występowania mutacji w genie EGFR i współwystępowania mutacji EGFR i KRAS metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym u chorych na raka gruczołowego płuca – czy kliniczno-patologiczny model kwalifikacji pacjenta do leczenia celowanego może mieć wpływ na czas uzyskania wyniku genetycznego?, *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2012; 9 (4): 443–451
- PUO 2011** Krzakowski M, Jassem J, et al. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej, http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej.pdf[dostęp: 12.08.2013]
- Szczeklik 2012** Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne., rozdział „Nowotwory płuca i opłucnej” - J. Jassem. Stan wiedzy na rok 2012. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
- Wysocka 2010** Wysocka J., Komorowski A, Kuźszał J Rak płuca. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.), *Medycyna Praktyczna Chirurgia* 2010/05

wytyczne kliniczne

- CCA, 2013** Australian Government Cancer Australia. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer. 2013 (strona internetowa: http://www.ki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer, data dostępu: 05.07.2013)
- AHS, 2011** Alberta Health Services, Clinical practice guideline LU-004:Non-Small Cell Lung Cancer Stage IV, czerwiec 2011
- ASCO, 2011** Azzolo Ch et al, 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer, *J Clin Oncol* 29:3825-3831
- AWMF, 2010** Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft, *Pneumologie* 2010; 64: Supplement 2: e1–e164
- CCO, 2012** Cancer Care Ontario, A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO), Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer
- ESMO, 2012** Peters S et al, Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012
- Jassem, Krzakowski 2009** Jassem J, Krzakowski M. [red] Nowotwory płuca i opłucnej. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, Via Medica, Gdańsk 2009
- NCCN, 2013** National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, wersja 2.2013
- NICE, 2011** National Institute for Health and Care Excellence - National Collaborating Centre for Cancer, Full Guideline: The diagnosis and treatment of lung cancer (update), kwiecień 2011
- Prescrire 2009** Gefitinib. Non-small cell lung cancer: still very disappointing, *Prescrire International* 2009 ; 18 (102) : 145-147
- Prescrire 2010** Gefitinib. Still no convincing results in non-small cell lung cancer, *Prescrire International* 2010 ; 19 (107) : 113
- PUO, 2011** Krzakowski M, Jassem J, et al. Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej, http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej.pdf[dostęp: 12.08.2013]

analiza kliniczna

- Cufer 2006** Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, et. al. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

	gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. <i>Anticancer Drugs</i> . 2006;17(4):401-409
Douillard 2008	Douillard J, Hirsh V, Mok TS, Socinski MA, Watkins C, et al. Molecular and clinical subgroup analyses from a phase III trial comparing gefitin b with docetaxel in previously treated non-small cell lung cancer (INTEREST). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2008 May 26 (20) (abstr 8001).
Douillard 2010	Douillard JY, Hirsh FS, Mok T, et. al. Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib and Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From the Randomized Phase III INTEREST Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2010; 28: 744-752
Jiang 2011	Jiang J, Huang L, Liang X, Gefitin b versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Oncol</i> . 2011 May;50(4):582-8.
Kim 2008	Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. <i>Lancet</i> . 2008; 372(9652): 1809-1818
Kim 2012	Kim ST, Uhm JE, Lee J, et. al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotin b in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. <i>Lung Cancer</i> 2012, 75: 82- 88
Lee 2010	Lee DH, Park K, Kim JH, et. al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. <i>Clinical Cancer Research</i> 2010 Feb; 16(4): 1307-14
Lee 2013	Lee Ch K et all, Impact of EGFR Inhibitor in Non-Small Cell Lung Cancer on Progression-Free and Overall Survival: A Meta-Analysis, <i>J Natl Cancer Inst</i> ;2013;105:595-605
Prescrire 2013	Géfitinib - Iressa®. Cancer bronchique non à petites cellules. Avec plus de recul : les faits sont têtus, <i>Rev Prescrire</i> 2013 ; 33 (357) : 492-493
Maruyama 2008	Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2008; 26(26): 4244-4252
Sekine 2009	Sekine I, Ichinose Y, Nishiwaki Y, et. al. Quality of life and disease-related symptoms in previously treated Japanese patients with non-smallcell lung cancer: results of a randomized phase III study (V-15-32) of gefitinib versus docetaxel. <i>Annals of Oncology</i> 2009; 20: 1483-1488
Sun 2012	Sun JM, Lee KH, Kim S, et. al. Gefitinib Versus Pemetrexed as Second-Line Treatment in Patients With Nonsmall Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy (KCSG-LU08-01). <i>Cancer</i> 2012 Dec; 118(24): 6234-42
Zawisza 2010	Zawisza K et all, Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23), <i>Ginekol Pol.</i> 2010, 81, 262-267

analiza ekonomiczna

rekommendacje finansowe

Ontario-Ministry of Health and Long-Term Care 2013	Ontario-Ministry of Health and Long-Term Care - Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs and Indications - Iressa (gefitinib), czerwiec 2013
CADTH 2004	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assesment- Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation Gefitin b 250 mg tablets (Iressa - AstraZeneca), 23 czerwca 2004

leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)

HAS 2009	Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. AVIS: 4 novembre 2009 - IRESSA 250 mg, comprimé pelliculé Boîte de 30 (CIP 395 950-7), 4 listopada 2009 (strona internetowa: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/iressa_-_ct-6839_2009-11-30_10-32-47_442.pdf , data dostępu: 12.08.2013)
NICE 2009	National Institute for Health and Clinical Excellence, Gefitinib for the second-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (terminated appraisal), lipiec 2009 (strona internetowa: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12186/44940/44940.pdf , data dostępu: 12.08.2013)
PBAC 2004	PBAC OUTCOMES – POSITIVE RECOMMENDATIONS, lipiec 2004 (strona internetowa: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F1D0040099FA337CCA256F180046C46D/\$File/positive_jul04.pdf , data dostępu: 12.08.2013)
SMC 2010	Scottish Medicines Consortium, Resubmission: gefitinib 250mg film-coated tablets (Iressa®) No. (615/10), 5 listopada 2010. (strona internetowa http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/gefitynib_Iressa_RESUBMISSION_FINAL_November_2010_for_website.pdf , data dostępu: 12.08.2013)

14. Załączniki

- Zal. 1. Odpowiedzi do stwierdzonych w piśmie [redacted] niezgodności
- Zal. 2. Analiza kliniczna - Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. [redacted]. Kraków 2013. Autorzy: Rafał Niżankowski, Magdalena Koperny, Agnieszka Kargul. EconMed Europe Sp. z o.o. Wola Zachariaszowska 123.
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna i wpływu na system opieki zdrowotnej - Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. [redacted]. Kraków 2013. Autorzy: Beata Lisiecka, Michał Seweryn, Rafał Niżankowski, Magdalena Koperny, Agnieszka Kargul. EconMed Europe Sp. z o.o. Wola Zachariaszowska 123;
- Zal. 4. Załączniki Analiza ekonomiczna i wpływu na system opieki zdrowotnej - Iressa® (gefitynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu wcześniejszej linii chemioterapii. Kraków 2013. Autorzy: Beata Lisiecka, Michał Seweryn, Rafał Niżankowski, Magdalena Koperny, Agnieszka Kargul. EconMed Europe Sp. z o.o. Wola Zachariaszowska 123.