



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu leku  
Vargatef (nintedanib)  
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-43/2015

Data ukończenia: 21.01.2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim 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. z 2014, poz. 782 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 i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Boehringer Ingelheim 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. z 2014, poz. 782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 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 i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ABN</b>	Association of British Neurologists
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	The National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics

<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	18
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	25
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	27
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	27
4.3. Komentarz Agencji .....	28

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>29</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	29
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	29
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	29
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	30
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	30
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	31
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	31
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	32
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	33
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	33
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	36
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	36
5.4. Komentarz Agencji .....	36
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>29</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	37
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	37
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	38
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	38
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	40
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	40
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	41
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	41
6.4. Komentarz Agencji .....	41
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>42</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>43</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>44</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>46</b>
<b>11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów</b> .....	<b>49</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>51</b>
<b>13. Źródła</b> .....	<b>54</b>
<b>14. Załączniki</b> .....	<b>55</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.09.2015 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1672.2015.10.KB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 120 kapsułek, kod EAN 5909991203894
  - Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsułek, kod EAN 5909991203900
  - Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kapsułek, kod EAN 5909991203887

- Wnioskowane wskazanie:

Terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Lek stosowany w programie lekowym: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”

---

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Vargatef (nintedanib), 100 mg, 120 kapsułek – ██████████
  - Vargatef (nintedanib), 150 mg, 60 kapsułek – ██████████
  - Vargatef (nintedanib), 100 mg, 60 kapsułek – ██████████
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
  - analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na system ochrony zdrowia
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

---

Wnioskodawca

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
ul. Wołoska 5  
02-675 Warszawa

---





- 2) Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności (**§ 5. ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia**);
- 3) Analiza wrażliwości nie zawiera określenia oraz uzasadnienia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (**§ 5. ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia**) oraz oszacowań uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (**§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia**). W szczególności nie uwzględniono analizy przeżycia zgodnie z krzywymi KM oraz innymi rozkładami parametrycznymi niż przyjęte w analizie podstawowej.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 120 kapsulek, kod EAN 5909991203894</li> <li>Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsulek, kod EAN 5909991203900</li> <li>Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kapsulek, kod EAN 5909991203887</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L01XE31
<b>Substancja czynna</b>	nintedanib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka nintedanibu to 200 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach, w dniach 2.do 21. standardowego, 21-dniowego cyklu leczenia docetakselem. Pacjenci mogą kontynuować leczenie nintedanbem po przerwaniu leczenia docetakselem tak długo, jak długo stwierdza się korzyści kliniczne lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Nintedanib jest inhibitorem angiokinaz o potrójnym mechanizmie działania, blokującym aktywność kinaz receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR 1-3), receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$ i $\beta$ ) i receptorów czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR 1-3). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenylozotrifosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych, co jest niezbędne dla proliferacji i przeżycia komórek śródbłonka, jak i komórek okołonaczyniowych (pericytów i komórek mięśni gładkich naczyń). Oprócz tego hamowana jest fms-podobna kinaza tyrozynowa białek (Flt)-3, kinaza tyrozynowa białek specyficzna dla limfocytów (Lck) i kinaza tyrozynowa białek protoonkogenów src (Src).

Źródło: ChPL Vargatef

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	08.01.2015 r., European Medicines Agency (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt Vargatef jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty PSUR

Źródło: ChPL Vargatef

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vargatef nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Vargatef (nintedanib), 100 mg, 120 kapsulek – [redacted] Vargatef (nintedanib), 150 mg, 60 kapsulek – [redacted] Vargatef (nintedanib), 100 mg, 60 kapsulek – [redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]

#### 3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1.1. Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej nintedanib:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego;</li> <li>zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) a bo IV;</li> <li>co najmniej jedna zmiana nowotworowa możliwa do oceny według systemu RECIST 1.1;</li> <li>nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki gl kokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu</li> <li>brak wcześniejszego leczenia docetakselem lub lekami antyangiogennymi (z wyjątkiem bewacyzumabu)</li> <li>progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii 1. linii zaawansowanej choroby</li> <li>brak istotnych klinicznie działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii;</li> <li>wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>nieobecność: istotnych chorób układu sercowo-naczyniowego; istotnego klinicznie krwopłucia w ciągu ostatnich 3 miesięcy; poważnych zdarzeń zakrzepowych lub klinicznie istotnego, po-ważnego krwawienia w ciągu ostatnich 6 miesięcy; znanej predyspozycji do krwawienia lub powstawania zakrzepów;</li> <li>brak leczenia przeciwkrzepliwego (z wyjątkiem profilaktycznego stosowania heparyny drobnocząsteczkowej) i brak leczenia przeciwplateletowego;</li> <li>brak guzów zlokalizowanych centralnie z radiologicznymi cechami (w CT lub MRI) miejscowego naciekania dużych naczyń;</li> <li>brak radiologicznie stwierdzonej obecności guzów zawierających jamiste przestrzenie lub guzów z radiologicznymi cechami martwicy;</li> <li>czynność nerek określona jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>klirens kreatyniny większy lub równy 30 ml/min;</li> </ol> </li> <li>czynność wątroby określona jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>stężenie bilirubiny w granicach normy,</li> <li>stężenie aminotransferaz nieprzekraczające 3,5-krotnie górnej granicy normy,</li> <li>stężenie fosfatazy zasadowej nieprzekraczające 6-krotnie górnej granicy normy;</li> </ol> </li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania nintedan bu i docetakselu (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych);</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Obecnie lek Vargatef nie jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Lek ten nie znajduje się również na wykazie leków refundowanych w żadnej innej kategorii dostępności refundacyjnej.

Przedłożony wniosek obejmuje wskazanie zgodne z zarejestrowanym (tj. w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu), przy czym w programie lekowym dokonano ograniczenia populacji wskazanej w ChPL do zgodnej z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego.

Ze względu na szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia w opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria refundacyjna, tj. program lekowy, jest uzasadniona. Wnioskowany poziom odpłatności jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną.

Nintedanib posiada odmienny mechanizm działania od innych leków refundowanych w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w związku z czym w opinii analityków Agencji uzasadnione jest wnioskowanie o utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Źródło: MZ 28102015

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

**Niedrobnokomórkowy rak płuca** (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP 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.

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%)
- gruczolowy (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%)
- wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%)

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca (klasyfikacja TNM).

### Objawy i rokowanie

U większości chorych charakterystycznymi objawami są kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenia płuc, ból w klatce piersiowej. Naciekanie guza na sąsiednie struktury lub przerzuty do odległych narządów powodują szereg powikłań i zaburzeń metabolicznych. Może występować również osłabienie oraz utrata wagi.

Wszystkie wymienione objawy nie są jednak charakterystyczne wyłącznie dla nowotworu płuca, stąd NDRP nierzadko diagnozowany jest już w III lub IV stopniu zaawansowania. Jest to przyczyną złego rokowania chorych na NDRP. Zaawansowane stadium choroby uniemożliwia podjęcie radykalnego leczenia.

### Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 1/3 wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15% u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2003-2012.

**Tabela 5. Zachorowalność na raka płuc w Polsce do 2012 roku, dane KRN (ICD10: C34)**

Płeć (M/K)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Mężczyźni</b>	15 762	15 705	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177
<b>Kobiety</b>	4 781	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660
<b>Ogółem</b>	20 543	20 315	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837

**Tabela 6. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2012 roku, dane KRN (ICD10: C34)**

Płeć (M/K)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Mężczyźni</b>	16 301	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182
<b>Kobiety</b>	4 688	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434
<b>Ogółem</b>	20 989	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216

### Leczenie

O wyborze metody terapeutycznej decyduje ocena zaawansowania choroby. Obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M) z wykorzystaniem skali TNM. Według siódmej edycji klasyfikacji TNM z 2010 r. wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak ukryty, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, N2), IV (każde T, każde N, M1).

Chorych w stopniu I, II i części w stopniu IIIA poddaje się leczeniu chirurgicznemu (doszczętna resekcja płuca), rozważona może być także radioterapia czy chemioterapia pooperacyjna, ewentualnie przedoperacyjna. Gorzej rokujący pacjenci w stopniu IIIA oraz lepiej rokujący pacjenci w stopniu IIIB powinni otrzymać radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie pacjentów gorzej rokujących w stopniu IIIB oraz w stopniu IV ma charakter wyłącznie paliatywny i stosuje się u nich chemioterapię, inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR w przypadku pacjentów EGFR-pozytywnych, paliatywną radioterapię lub leczenie objawowe. W pierwszoliniowym leczeniu systemowym zazwyczaj wykorzystuje się schematy chemioterapii oparte na związkach platyny.

Do leczenia systemowego o założeniu paliatywnym kwalifikuje się pacjentów z chorobą zaawansowania w stopniu IV (przerzuty odległe) lub III (u których nie ma możliwości leczenia miejscowego). W odrębny sposób należy traktować chorych z pojedynczym resekcyjnym przerzutem przy możliwościach leczenia operacyjnego również ogniska pierwotnego, wówczas należy chorego poddać najpierw operacji przerzutu i ogniska pierwotnego, a następnie rozważyć chemioterapię o charakterze uzupełniającym.

Leczenie systemowe niedrobnokomórkowego raka płuc obejmuje:

#### I linię leczenia

- Schematy oparte na pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna), przy obiektywnych przeciwwskazaniach zaleca się stosowanie soli platyny;
- Schematy dwulekowe oparte na lekach trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, pemetreksed) – wykazano przewagę dwulekowych schematów chemioterapii nad poprzednio stosowanymi schematami opartymi na trzech lekach. Obserwowano zdecydowane zwiększenie nasilenia działań niepożądanych, przy braku poprawy efektu terapeutycznego podczas zastosowania schematów opartych na trzech lekach cytostatyčných;
- Stosowane obecnie dwulekowe schematy oparte na pochodnych platyny nie różnią się istotnie skutecznością, przy czym u chorych na raka niepłaskonabłonkowego (rak gruczolowy i rak wielkokomórkowy) skojarzenie cisplatyny z pemetreksedem jest nieco skuteczniejsze od skojarzenia z innymi lekami, podczas gdy u chorych na raka płaskonabłonkowego schemat zawierający pemetreksed związany jest z nieco krótszym czasem przeżycia. Podtrzymujące leczenie pemetreksedem pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia, przy czym analiza podgrup wykazała, że korzyść dotyczyła wyłącznie chorych na raka niepłaskonabłonkowego;
- U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynibu w dobowej dawce 250 mg lub erlotynibu w dobowej dawce 150 mg), zamiast CTH, pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, a także jest lepiej tolerowane i stanowi obecnie postępowanie z wyboru.

### Leczenie podtrzymujące

- Erlotinib – efektywność w monoterapii jak i w połączeniu z bewacizumabem, zastosowanie u chorych, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii (w przypadku potwierdzonej mutacji aktywującej genu EGFR)
- Podtrzymujące leczenie pemetreksedem jako kontynuację paliatywnej chemioterapii I linii można rozważać jedynie u wybranych chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub wielkomórkowego, z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją choroby, w dobrym stanie ogólnym i bez przetrwałych niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii.

### II linię leczenia

- U chorych na raka niepłaskonabłonkowego nieco skuteczniejszy jest pemetreksed, a u chorych na raka płaskonabłonkowego – docetaksel. W doborze chemioterapii należy uwzględnić typ histologiczny NDRP (pemetreksed – wyłącznie rak niepłaskonabłonkowy, docetaksel – każdy typ NDRP). Stosowanie pemetreksedu wymaga suplementacji witaminą B12 i kwasem foliowym. Nie zaleca się stosowania chemioterapii III linii.
- Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR, a kryzotyrib u pacjentów z rearanzacją genu ALK.

### **Rokowanie**

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. W populacji wnioskowanej, tj. u chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%, natomiast wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycie ponad 2-letnie należy do rzadkości.

Źródło: KRN 2012, Szczeklik 2015, PTOK 2013, Jassem 2014

## **3.3. Liczebność populacji wnioskowanej**

W toku prac nad niniejszą analizą weryfikacyjną uzyskano opinię następujących ekspertów klinicznych odnośnie oszacowania wielkości populacji docelowej:

- Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski – Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej

„Rocznie leczenie drugiej linii nintedanibem i docetakselem może być rozważane u około 350 chorych.”  
„Rocznie leczenie drugiej linii nintedanibem i docetakselem może być stosowane u około 250 chorych (liczebność po uwzględnieniu przeciwwskazań wymienionych w punkcie nr 2<sup>1</sup>).”

- Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel – Konsultant krajowy w dziedzinie chorób płuc

„W ramach ocenianego programu lekowego liczba pacjentów, która będzie spełniała kryteria leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem, będzie wynosiła około 300 - 350 pacjentów rocznie.”

- 

„W ramach zaproponowanego programu lekowego, liczba pacjentów, która będzie spełniała kryteria leczenia nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem będzie wynosiła około 300 pacjentów rocznie.”

<sup>1</sup> przyp. analityka Agencji: „z rozpoznaniem raka gruczołowego (stopnie zaawansowania IV lub IIIB poza możliwościami stosowania miejscowego leczenia); z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności (stopnie 0 lub 1 według klasyfikacji ECOG); z obecnością zmian tzw. mierzalnych; bez obecności przeciwwskazań do stosowania leczenia anty-angiogenne (cechy martwicy w obrębie zmian nowotworowych, umiejscowienie zmian w okolicy dużych naczyń klatki piersiowej, występowanie silnego krwiopłucia lub krwawień w ciągu 6-miesięcznego okresu poprzedzającego leczenie, występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych w ciągu 6-miesięcznego okresu poprzedzającego leczenie, obecność niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego); bez obecności nowotworowych przerzutów o charakterze objawowym, wymagających leczenia przeciwdrgawkowego lub nie leczonych przyczynowo (leczenie chirurgiczne lub/i radioterapia)”

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poniżej przedstawiono interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie wybranych wytycznych klinicznych (data wyszukiwania: 29.08.2015 r.).

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>PTOK 2013* (Polska)</b>	<p>U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej CTH, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetreksed, erlotyn b lub kryzotylinb). W badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano wyższości wielolekowej CTH nad monoterapią w ramach drugiej linii leczenia. Stosowanie paklitakselu i innych – poza docetakselem i pemetreksedem – leków cytotoksycznych w ramach drugiej linii leczenia nie ma naukowego uzasadnienia. Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CTH. Pemetreksed w ramach drugiej linii leczenia można zastosować u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy.</p> <p>Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR, a kryzotylinb (dobowa dawka 500 mg) – z rearanżacją genu ALK. Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów. Czas trwania leczenia drugiej linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów.</p>
<b>ESMO 2014 (Europa)</b>	<p>U pacjentów, w stopniu sprawności PS 0-2, z kliniczną lub radiologiczną progresją po leczeniu I linii chemioterapii powinna być zastosowana chemioterapia II linii. Porównywalną opcją w II linii leczenia jest terapia składająca się z pemetreksedu (tylko w niepłaskonabłonkowym NDRP) lub z docetakselu. U chorych z genem EGFR typu dzikiego lub o niezidentyfikowanym statusie tego genu z PS 0-2, erlotynib stanowi kolejną opcję terapeutyczną.</p> <p>U pacjentów ze stwierdzoną mutacją genu EGFR zaleca się stosowanie inhibitorów EGFR-TKI, natomiast u pacjentów z rearanżacją ALK powinna być zastosowana terapia kryzotylinbem, o ile nie były uprzednio stosowane.</p>
<b>NCCN 2015 (USA)</b>	<p>W sytuacji wystąpienia progresji po I-liniowym leczeniu u pacjentów ze stanem sprawności ECOG 0-2 zalecane jest stosowanie docetakselu, pemetreksedu, erlotynibu (również gefitynib jeśli jest dostępny), gemcytabiny, ramucirumabu+docetakselu, nivolumabu.</p> <p>W leczeniu II linii NDRP z potwierdzoną mutacją EGFR lub rearanżacją ALK zalecane jest stosowanie TKI EGFR, TKI-ALK (w zależności od sytuacji) lub chemioterapii. We wszystkich typach histologicznych bez rearanżacji ALK lub mutacji EGFR, zalecane są docetaksel ± ramucirumab, erlotyn b, gemcytabina, o ile nie były stosowane wcześniej. U pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym bez mutacji EGFR zalecany jest również pemetreksed.</p>

\* Aktualizacja na dzień 07.11.2014

Według wskazanych rekomendacji klinicznych w ramach II linii leczenia zaleca się terapię opartą na docetakselu, pemetreksedzie, erlotynibie lub kryzotylinbie. Pemetreksed w ramach II linii leczenia można zastosować u chorych na NDRP niepłaskonabłonkowy. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR zalecane są jedynie u pacjentów z mutacją w genie EGFR, natomiast kryzotylinb u pacjentów z rearanżacją genu ALK.

Żadne z przedstawionych powyżej wytycznych nie odnoszą się do stosowania nintedanibu. Wnioskodawca wskazał na następujące organizacje zalecające stosowanie nintedanibu: brytyjski NICE (Treatment Pathways) oraz niemiecki DHGO. W algorytmie wskazanym wg DGHO 2015 oprócz terapii nintedanib + docetaksel, wymienione są również: docetaksel, pemetreksed, erlotynib, BSC. W algorytmie wskazanym przez NICE oprócz terapii nintedanib + docetaksel wymienione są również: docetaksel oraz erlotynib (pod warunkiem, że koszt stosowania będzie odpowiadał kosztowi stosowania docetakselu).


### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymane opinie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Wskazywane technologie
<p><b>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski</b> Konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p><b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b> W ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP (rak gruczolowy) są obecnie stosowane (zastosowania zgodne z rejestracyjnymi wskazaniami):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel;</li> <li>• pemetreksed;</li> <li>• inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR (erlotynib lub gefitynib) pod warunkiem obecności aktywującej mutacji w genie EGFR.</li> </ul> <p>Stosowanie innych leków (monoterapia lub schematy wielolekowe) nie ma uzasadnienia naukowego.</p> <p><b>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię</b> Stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem u chorych na zaawansowanego NDRP (rak gruczolowy) podczas drugiej linii leczenia może zastąpić monoterapię docetakselem i pemetreksedem, ale zastąpienie dotyczyć może jedynie części chorych z uwagi na konieczność przestrzegania przeciwwskazań do leczenia antyngiogennego (...).</p> <p><b>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b> Najtańszą technologią stosowaną w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego NDRP (rak gruczolowy) jest docetaksel.</p> <p><b>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu</b> Najskuteczniejszą technologią – spośród obecnie stosowanych w Polsce u chorych na zaawansowanego raka gruczolowego bez obecności aktywującej mutacji w genie EGFR – jest monoterapia pemetreksedem, ale wymieniony lek jest stosowany rzadko z uwagi na bardzo częste wykorzystywanie podczas leczenia pierwszej linii. W praktyce – w związku z powyższym – większość chorych otrzymuje podczas drugiej linii leczenia docetaksel (...)</p> <p><b>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b> Opracowanie „Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego” zostało wydane w 2013 roku i nie zawierało wskazania do stosowania nintedanibu (pełnotekstowa publikacja wyników badania LUME-Lung 1 ukazała się w 2014 roku). W elektronicznej aktualizacji opracowania z 2015 roku znajduje się informacja, że zastosowanie nintedanibu i docetakselu w przedmiotowym wskazaniu pozwala uzyskać korzyści. W przedstawionych okolicznościach wymienione opracowanie zaleca stosowanie monoterapii docetakselem lub pemetreksedem</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel</b> Konsultant krajowy w dziedzinie chorób płuc</p>	<p><b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b> Obecnie, w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca stosowany jest docetaksel w ramach chemioterapii oraz w ramach istniejącego programu lekowego leki: pemetreksed, erlotynib, gefitynib. Należy zaznaczyć, że zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, tj. erlotynibu i gefitynibu jest związane z koniecznością obecności mutacji w genie EGFR. Liczba chorych spełniających kryteria włączenia leczenia II linii w programie lekowym z zastosowaniem gefitynibu i erlotynibu jest niewielka ze względu na małą liczbę chorych z mutacjami.</p> <p><b>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię</b> W największym stopniu, terapia nintedanibem z docetakselem zastąpi obecną monoterapię docetakselem oraz pemetreksedem. Ze względu na zależność stosowania erlotynibu i gefitynibu z występowaniem mutacji EGFR, nintedanib w skojarzeniu z docetakselem nie zastąpi terapii tymi lekami, ponieważ u tych pacjentów będą stosowane głównie leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR.</p> <p><b>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b> Docetaxel jest najtańszy spośród leków refundowanych stosowanych w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca o utkaniu gruczolowym lub z przewagą gruczolowego.</p> <p><b>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu</b> Na podstawie piśmiennictwa (...), jako skuteczne terapie w leczeniu II linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca można wskazać chemioterapeutyki docetaksel, pemetreksed oraz inhibitory kinazy tyrozynowej erlotynib, gefitynib (u pacjentów z mutacją w genie EGFR).</p> <p><b>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b> W rekomendacjach dotyczących leczenia II linii zaawansowanego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jako rekomendowane wymienia się: z grupy leków cytotoksycznych docetaksel i pemetreksed oraz z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR erlotynib i gefitynib (u pacjentów z mutacją w genie EGFR). Najbardziej aktualne wytyczne z 2015 roku rekomendują również zastosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem.</p>



Ekspert	Wskazywane technologie
	<p><b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b> Obecnie, w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca stosowany jest docetaksel w ramach chemioterapii oraz w ramach istniejącego programu lekowego leki: pemetreksed, erlotynib oraz gefitynib. Istotnym faktem jest to, że zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, tj. erlotynibu i gefitynibu jest związane z koniecznością obecności mutacji w genie EGFR.</p> <p><b>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię</b> W największym stopniu, terapia nintedanibem z docetakselem zastąpi obecną terapię docetakselem oraz pemetreksedem. Ze względu na zależność stosowania erlotynibu i gefitynibu z występowaniem mutacji EGFR, nintedanib w skojarzeniu z docetakselem nie zastąpi terapii tymi lekami, ponieważ u tych pacjentów będą stosowane głównie leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR.</p> <p><b>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b> Z leków refundowanych wymienionych powyżej najtańszą terapią jest docetaksel.</p> <p><b>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu</b> Zgodnie z rekomendacjami (...), jako skuteczne terapie w leczeniu II linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca można wskazać docetaksel i pemetreksed oraz erlotynib i gefitynib (u pacjentów z mutacją w genie EGFR).</p> <p><b>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b> W rekomendacjach dotyczących leczenia II linii zaawansowanego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca jako rekomendowane wymienia się: docetaksel i pemetreksed oraz z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR erlotynib i gefitynib (u pacjentów z mutacją w genie EGFR). Najbardziej aktualne zagraniczna wytyczne z 2015 roku rekomendują również zastosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem.</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.86) w leczeniu raka płuca, spośród technologii wskazywanych w wytycznych klinicznych, dostępne są leki zawierające substancje czynne docetaksel, pemetreksed, erlotynib, gefitynib.

Tabela 9. Refundacja produktów leczniczych stosowanych w leczeniu raka płuca (II linia)

Nazwa, postać, dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>pemetreksed</b>						
Alimta 100 mg, proszek*, 100 mg	1 fiol.s.subs.	5909990080205	764,10	802,31	bezpłatnie	0,00
Alimta 500 mg, proszek*, 500 mg	1 fiol.s.subs.	5909990009664	3 822,12	4 013,23	bezpłatnie	0,00
<b>erlotynib</b>						
Tarceva, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. powl.	5909990334261	1 965,60	1 436,40	bezpłatnie	0,00
Tarceva, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. powl.	5909990334278	6 588,00	5 745,60	bezpłatnie	0,00
Tarceva, tabl. powl., 150 mg	30 tabl. powl.	5909990334285	8 208,00	8 618,50	bezpłatnie	0,00
<b>gefitynib</b>						
Iressa, tabl. powl., 250 mg	30 tabl.	5909990717231	8 748,00	9 185,40	bezpłatnie	0,00
<b>docetaksel</b>						
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990810987	71,28	74,84	bezpłatnie	0,00
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990810994	147,96	155,36	bezpłatnie	0,00
Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 7 ml	5909990811007	1 474,29	1 548,00	bezpłatnie	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990777006	237,60	249,48	bezpłatnie	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990777020	972,00	1 020,60	bezpłatnie	0,00
Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	5909990850280	1 047,60	1 099,98	bezpłatnie	0,00

Nazwa, postać, dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990994557	54,00	56,70	bezpłatnie	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564	147,96	155,36	bezpłatnie	0,00
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601	295,92	310,72	bezpłatnie	0,00
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990786466	59,40	62,37	bezpłatnie	0,00
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990786473	237,60	249,48	bezpłatnie	0,00
Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	5909990786480	475,20	498,96	bezpłatnie	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	147,96	155,36	bezpłatnie	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6 ml	5909990994342	221,94	233,04	bezpłatnie	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8 ml	5909990994359	295,92	310,72	bezpłatnie	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	332,91	349,56	bezpłatnie	0,00
Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	54	56,7	bezpłatnie	0,00

\* proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Leki zawierające docetaksel refundowane są w ramach katalogu chemioterapii, a objęte refundacją wskazania zawierają m.in. rozpoznanie ICD-10 C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca wraz z podrozpoznaniami. Pemetreksed, erlotynib, gefitynib dostępne są w ramach programu lekowego Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) obejmującego leczenie zaawansowanego nowotworu w I oraz II linii, przy czym zapisy programu wskazują, iż erlotynib oraz gefitynib mogą być stosowane jedynie z aktywującą mutacją EGFR.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparatory	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Docetaksel Pemetreksed	<p>„Obecnie w Polsce, w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel – refundowany w ramach chemioterapii i dostępny w całym zakresie wskazań,</li> <li>• trzy substancje dostępne i finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pemetreksed – w przypadku gruczolakoraka, wielkokomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych;</li> <li>○ erlotynib – w przypadku rozpoznania gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego, u pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą genu EGFR w komórkach raka;</li> <li>○ gefityn b – w przypadku rozpoznania raka gruczolowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczolowego lub raka wielkokomórkowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu, u pacjentów z potwierdzoną mutacją aktywującą gen EGFR.</li> </ul> </li> </ul> <p>Stosowanie nintedan bu nie jest zależne od obecności mutacji w genie EGFR i nie wymaga przeprowadzenia badania na jej obecność. Czynnikiem przemawiającym za nieuwzględnieniem erlotynibu i gefitynibu jako komparatorów w analizach jest właśnie wymóg wystąpienia u pacjentów ww. mutacji. U tych pacjentów zastosowane będą głównie leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, a nintedanib w skojarzeniu z docetaksem nie stanowi dla tych leków technologii opcjonalnych, które mógłby zastąpić.”</p>	Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą.

#### Uwagi analityków Agencji

##### Docetaksel, pemetreksed

Wnioskodawca jako komparatory wskazał docetaksel oraz pemetreksed. W opinii analityków wybór komparatorów jest słuszny, przy czym zasadne wydaje się uznanie docetakselu za pierwszorzędowy komparator, natomiast pemetreksedu za drugorzędowy.

Pemetreksed w II linii leczenia NDRP był oceniany przez AOTM w 2011 r. W Rekomendacji Prezesa Agencji nr 34/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. wskazano, iż zasadna jest zmiana sposobu finansowania świadczenia

opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano, iż „pemetreksed nieznacznie poprawia przeżycia w porównaniu z docetakselem w II linii leczenia w subpopulacji chorych z rakiem gruczolakowym i wielkokomórkowym”, a wyniki analizy ekonomicznej wskazują na następujące wyniki inkrementalne: „ponad 50,83 tys. PLN za zyskany dodatkowy rok życia (LYG)” oraz „ok. 89,55 tys. PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu (QALY) w horyzoncie 3 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta”.

Analiza danych wskazanych w ww. rekomendacji wskazuje, iż przy obecnych cenach docetakselu terapia pemetreksedem w raku niepłaskonabłonkowym będzie nieefektywna kosztowo (ICUR > 200 tys. zł/QALY). Dodatkowo wnioskowane wskazanie dotyczy jedynie pacjentów z gruczolakorakiem. Dla wszystkich podtypów niepłaskonabłonkowych mediana OS w grupie PEM wyniosła 9,3 mies. a w grupie DOC 8,0 mies. (HR = 0,78 (95%CI: 0,61; 1,00)), natomiast dla gruczolakoraka mediana OS w grupie PEM wyniosła 9,0 mies. a w grupie DOC 9,2 mies. (HR = 0,92 (95%CI: 0,69; 1,22)). Biorąc pod uwagę powyższe wartości ICUR dla porównania PEM vs DOC w podgrupie gruczolakoraka będzie kilkukrotnie wyższa od wskazanej dla wszystkich podtypów niepłaskonabłonkowych.

Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii analityków Agencji, jest wątpliwe aby pemetreksed był obecnie technologią efektywną kosztowo w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce, co uzasadnia uznanie docetakselu jako pierwszorzędnego komparatora w analizach.

Należy również zauważyć, iż zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego, pemetreksed „jest stosowany rzadko z uwagi na bardzo częste wykorzystywanie podczas leczenia pierwszej linii. W praktyce – w związku z powyższym – większość chorych otrzymuje podczas drugiej linii leczenia docetaksel”. Podobne wnioski wynikają z wykorzystanych w analizach wnioskodawcy opinii ekspertów, którzy wskazują na zastępowanie przez wnioskowaną technologię jedynie monoterapii docetakselem.

#### Erlotynib, gefitynib

Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib) zostały przez wnioskodawcę pominięte ze względu na konieczność wystąpienia mutacji EGFR u pacjentów u których leki te miałyby być stosowane. W opinii analityków Agencji podejście wnioskodawcy należy uznać za zasadne. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u pacjentów z potwierdzoną mutacją EGFR w pierwszej kolejności wskazywane są erlotynib oraz gefitynib. Dodatkowo należy zauważyć, iż występowanie mutacji EGFR dotyczy niewielkiej liczby pacjentów (do ok. 10%), w związku z czym udział w rynku któregośkolwiek z tych leków (w porównaniu do innych technologii) będzie znikomy.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu do monoterapii docetakselem lub pemetreksedem. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczołowym (co najmniej 75% populacji z rakiem gruczołowym) lub wyniki dla tej subpopulacji,	brak informacji na temat podtypu raka płuca, <75% pacjentów z gruczołowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub brak wyników dla tej subpopulacji,	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego w zakresie typu histologicznego. Brak ograniczeń odnośnie innych kryteriów włączenia do programu.
<b>Interwencje</b>	publikacja dotyczyła porównania co najmniej dwóch leków wymienionych w PICO, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>nintedanib podawany w skojarzeniu z docetakselem,</li> <li>docetaksel,</li> <li>pemetreksed,</li> </ul> dodatkowo poszukiwano badań, w których gefitynib lub erlotyn b porównywano pomiędzy sobą, z docetakselem, pemetreksedem lub nintedanibem podawanym w skojarzeniu z docetakselem	dawkowanie niezgodne z ChPL, nintedanib w monoterapii lub podawany z substancją inną niż docetaksel,	Zgodnie z przyjętym podejściem analitycznym (NMA). W opinii analityków Agencji wystarczające byłoby porównanie z docetakselem w monoterapii.
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite,</li> <li>przeżycie bez progresji choroby,</li> <li>bezpieczeństwo,</li> <li>jakość życia</li> </ul>	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia,	Przegląd uwzględni klinicznie istotne punkty końcowe.
<b>Typ badań</b>	randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne,	artykuły przeglądowe i pogładowe, badania nierandomizowane, niekontrolowane,	Pominięto badania inne niż próby kliniczne z randomizacją. Patrz komentarz pod tabelą.
<b>Inne kryteria</b>	publikacje pełnotekstowe, publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim	publikacje dostępne w postaci doniesień konferencyjnych	Ograniczenie językowe zgodne z wytycznymi HTA. Ograniczenie dot. typu publikacji – patrz komentarz pod tabelą.

#### Uwagi analityków Agencji

##### Komparator

Zgodnie z dyskusją przedstawioną wcześniej (patrz rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę) w opinii analityków wybór komparatorów przez wnioskodawcę jest zasadny, przy czym wydaje się, iż za pierwszorzędowy komparator należy uznać docetaksel.

Docetaksel jest obecnie najtańszą technologią zalecaną przez uznawane w Polsce wytyczne oraz wskazywaną w opinii ekspertów klinicznych. W opinii analityków Agencji, jest wątpliwe aby pemetreksed był obecnie technologią efektywną kosztowo w leczeniu II linii niedrobnokomórkowego raka płuca w Polsce. Dodatkowo, zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. med. Macieja

Krzakowskiego, pemetreksed „jest stosowany rzadko z uwagi na bardzo częste wykorzystywanie podczas leczenia pierwszej linii. W praktyce – w związku z powyższym – większość chorych otrzymuje podczas drugiej linii leczenia docetaksel”. Podobne wnioski wynikają z wykorzystanych w analizach wnioskodawcy opinii ekspertów, którzy wskazują na zastępowanie przez wnioskowaną technologię jedynie monoterapii docetakselem.

#### Typ badań

W strategii wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem wnioskodawca uwzględnił jedynie badania z randomizacją. W wyszukiwaniu nie wzięto pod uwagę innych typów badań, w tym badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby stanowić dodatkową analizę kliniczną. Badania obserwacyjne cechują się niższą wiarygodnością, niż RCT, jednak przy małej liczbie badań randomizowanych ich wyniki mogą stanowić dodatkowe źródło informacji nt. skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii.

#### Typ publikacji

Wnioskodawca uwzględnił w ramach kryteriów selekcji do przeglądu systematycznego ograniczenie do publikacji pełnotekstowych. O ile generalnie należy takie podejście uznać za zasadne, o tyle takie podejście może spowodować pominięcie wyników z najnowszych badań lub wyników analizy podgrup. Powyższe jest szczególnie istotne w przypadku wnioskowanego wskazania, które dotyczy wyselekcjonowanej podgrupy pacjentów.

### **4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania**

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 26.11.2014 r.

Zastosowano hasła dotyczące interwencji (nintedanib, docetaksel, pemetreksed, erlotynib, gefitynib), wskazania (rak płuca, niepowodzenie CHT) oraz typu badania (RCT). Nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych. W opinii analityków Agencji wątpliwość budzić może wykorzystanie w kwerendach słów kluczowych dotyczących linii leczenia, co może prowadzić do obniżenia czułości wyszukiwania. Niezależnie od powyższego wyszukiwanie analityków Agencji potwierdza poprawność wyszukiwania wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji (oraz typu badań dla baz Medline oraz Embase). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 01.10.2015 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań z randomizacją, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

W ramach aktualizacji analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził powtórne przeszukiwanie baz Medline, Embase oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 29.10.2015 r. W jego wyniki odnaleziono publikację z badania LUME-Lung 1 (Novello 2015) dotyczącą opisu wyników jakości życia.

### **4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją, które dotyczyło stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem (LUME-Lung 1). W badaniu tym populację stanowili dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca u których nastąpiła progresja po pierwszej linii chemioterapii. Ponadto w celu wykonania porównania pośredniego pemetreksedem wnioskodawca włączył dodatkowe badania kliniczne z randomizacją. Ze względu na charakter problemu decyzyjnego (wybór komparatora) poniżej przedstawiono opis badań jedynie dla porównania z monoterapią docetakselem.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>LUME-Lung 1</b></p> <p>(Reck 2014 Novello 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>III faza, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z randomizacją, podwójnie zaślepienie.</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nintedanib 200 mg 2 razy dziennie 2-21 dzień, docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> iv. w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia</li> <li>docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> iv. w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia</li> </ul> <p><u>Liczebność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nintedanib + doc N = 655</li> <li>docetaksel N = 659</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≥18 lat;</li> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP w stadium IIIb/IV;</li> <li>wcześniejsza chemioterapia</li> <li>nawrót choroby lub nieskuteczne leczenie chemioterapią w I linii</li> <li>w przypadku pacjentów z nawrotem dopuszczalna była wcześniejsza dodatkowa terapia adjuwantowa, neoadjuwantowa lub adjuwantowa + neoadjuwantowa</li> <li>stopień sprawności 0-1 wg ECOG</li> <li>co najmniej jedna mierzalna zmiana wg RECIST (v 1.0), nienapromieniana w ostatnich 3 miesiącach</li> <li>oczekiwane przeżycie ≥ 3 miesiące</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność aktywnych przerzutów do mózgu</li> <li>wcześniejsza terapia docetaksem lub inhibitorami receptora VEGF z wyjątkiem bewacyzumabu</li> <li>radiograficznie potwierdzone jamiste lub nekrotyczne zmiany,</li> <li>guzy zlokalizowane centralnie naciekające główne naczynia krwionośne potwierdzone radiograficznie (CT lub MRI)</li> <li>istotne klinicznie krwioplucie w ciągu &lt; 3 miesięcy do rozpoczęcia badania</li> <li>istotne zdarzenie zakrzepowe lub klinicznie istotne krwawienie w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania</li> <li>obecność istotnych klinicznie działań niepożądanych po wcześniejszej chemioterapii i/lub radioterapii</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez niezależny komitet (wg RECIST)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowite przeżycie (OS) oceniane przez badacza</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza</li> <li>odpowiedź na leczenie</li> <li>jakość życia</li> <li>poprawa kliniczna</li> <li>profil bezpieczeństwa</li> <li>farmakokinetyka nintedanibu</li> </ul>

\* wybrane kryteria

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie LUME-Lung 1 zostało ocenione przez wnioskodawcę na 4 punkty w skali Jadad (na 5 możliwych). Wnioskodawca przyznał punkt za podwójne zaślepienie, jednakże ze względu na brak opisu metody zaślepienia nie przyznał dodatkowych punktów.

W opinii analityków Agencji ocena wnioskodawcy jest prawidłowa. Losowy przydział pacjentów do poszczególnych grup w badaniu został przeprowadzony z wykorzystaniem systemu Interactive Web/Voice Response System ze stratyfikacją względem stanu sprawności wg ECOG (0 vs 1), wcześniejszego leczenia bewacyzumabem (tak vs nie), histologii (płaskonabłonkowy vs niepłaskonabłonkowy), obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (tak vs nie). W badaniu wskazano, iż utajnienie randomizacji dotyczyło zarówno pacjentów jak i badaczy (dotyczy to również osób zaangażowanych w przeprowadzanie bądź analizę badania do czasu końcowego zamknięcia bazy danych).

Charakterystyki pacjentów w obydwu grupach były zbliżone. W badaniu podano liczbę pacjentów utraconych z badania, jak również liczby pacjentów i powody zakończenia przez nich leczenia.

Głównym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Przeżycie całkowite (OS) było głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu. W badaniu testowano hipotezę superiority, co jest podejściem prawidłowym, biorąc pod uwagę, że nintedanib był terapią dodaną do docetakselu (który był stosowany w obydwu grupach). Wyniki dotyczące efektywności klinicznej analizowane były dla populacji ITT.

## Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Nie wskazano<sup>2</sup>.

### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Wyniki dla przeżycia całkowitego były badane hierarchicznie przy czym wyniki dla populacji ogólnej badania były oceniane najpóźniej. Zgodnie z odnalezionymi informacjami (EPAR) zmiana planu analizy statystycznej nastąpiła w trakcie badania, ale przed odślepieniem i zamknięciem bazy (database lock). EMA w swojej ocenie wskazała, iż zmiana planu analizy statystycznej badania nie wpłynęła na wyniki PFS oraz OS.
- W związku z faktem, iż odnalezione badanie było próbą międzynarodową, standard opieki w badaniu może nie odpowiadać warunkom polskim. Powyższe dotyczy w szczególności terapii stosowanych w dalszych liniach (po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia w badaniu). Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji z badania LUME-Lung 1 z technologii, które w warunkach polskich są wykorzystywane w znikomym stopniu, w badaniu stosowane były TKI EGFR (ok. 30% w każdej grupie).

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Porównując analizowane technologie autorzy analiz wnioskodawcy prezentowali wyniki dla zmiennych dychotomicznych w formie ilorazu szans (OR) oraz różnicy ryzyk (RD). Wyniki punktów końcowych typu czas do zdarzenia wyniki przedstawiano w formie ilorazu hazardów (HR).

Porównania pośrednie przeprowadzono za pomocą metaanalizy sieciowej. Dodatkowo, porównanie pośrednie nintedanibu (podawanego z docetakselem) z pemetreksedem wykonano również metodą Buchera.

### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

- „Podstawowym ograniczeniem niniejszej analizy jest przede wszystkim brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących nintedanib w skojarzeniu z docetakselem z pemetreksedem. Niemniej jednak, w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych zidentyfikowano badania umożliwiające przeprowadzenie wiarygodnej metaanalizy sieciowej. Wykorzystano rozbudowaną sieć dowodów, poprzez włączenie badań dotyczących gefitynibu i erlotynibu, aby precyzyjniej porównać nintedanib z pemetreksedem.
- Pewnym ograniczeniem wydaje się także heterogeniczność włączonych do przeglądu badań. W niektórych badaniach tylko część populacji stanowili pacjenci z rakiem o podtypie gruczolowym. Ponadto, część badań ukierunkowana była na rasę azjatycką. Heterogeniczność wynikała też ze statusu mutacji w genie EGFR. Niektóre badania dotyczyły pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem lub z potwierdzoną mutacją w genie EGFR, w innych wzięli udział pacjenci bez mutacji w genie EGFR lub też status pacjentów w tym zakresie był nieznan, niemniej jednak stosowanie nintedanibu nie jest uzależnione od obecności mutacji. W badaniach JME1 i TAILOR oceniano skuteczność odpowiednio pemetreksedu i docetakselu oraz erlotynibu i docetakselu w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, przy czym subpopulacja z rakiem o utkaniu gruczolowym stanowiła ~50% w badaniu JME1 i ok 69% w badaniu TAILOR. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii dostępne były jedynie dla populacji ogólnej. Wykorzystano te wyniki w analizie bezpieczeństwa. Pominięcie wyników z tych badań znacznie zubożyłoby dostępną sieć dowodów. Jednocześnie wydaje się, że częstość zdarzeń niepożądanych w ogólnej populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc jest zbliżona do wyników uzyskiwanych w subpopulacji z rakiem gruczolowym.
- Pewnym ograniczeniem analizy jest również jakość badań włączonych do przeglądu. Obniżenie oceny wynikało głównie z braku informacji o zastosowanej metodzie randomizacji oraz z charakteru badań, w większości niezaślepionych. Nie wydaje się jednak, aby braki te w sposób istotny wpływały na uzyskiwane wyniki.
- W badaniu GEF-ERL wyniki dotyczące OS i PFS zostały przedstawione jedynie na wykresie. Wartości HR potrzebne do wykonania metaanalizy sieciowej przyjęto za publikacją Popat 2015 i dokumentem dostarczonym przez Zamawiającego, zostały one wyliczone metodą Parmar.”

<sup>2</sup> Wnioskodawca odnosi się ogólnie do jakości badań w ramach ograniczeń całej analizy, wskazując na ograniczenia metodologii badań, które obejmują w szczególności brak zaślepienia, czy brak opisu metod randomizacji (dotyczy to pozostałych badań włączonych do metaanalizy sieciowej, nie zaś badania LUME-Lung 1)

## Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

### Ograniczenia syntezy wyników (badanie LUME Lung 1)

- Przegląd systematyczny wnioskodawcy obejmuje tylko jedno badanie bezpośrednio porównujące stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem do stosowania wybranych w problemie decyzyjnym komparatorów (LUME Lung 1 – porównanie z monoterapią docetakselem). Jednocześnie przegląd nie wskazuje żadnych innych badań dotyczących stosowania wnioskowanej technologii.
- W podstawowym badaniu dla nintedanibu PFS był oceniany w dwóch analizach (pierwsza, końcowa). Pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena PFS według niezależnego komitetu w pierwszej analizie. Wnioskodawca przedstawił wyniki jedynie dla ryzyka względnego (HR) progresji bez wskazywania wartości bezwzględnych (mediana przeżycia bez progresji). Dodatkowo wnioskodawca nie wskazał wyników PFS dla analizy końcowej, choć były one dostępne.
- Opis metodologii badania LUME Lung 1 przez wnioskodawcę jest niedokładny. W szczególności w nieprawidłowy sposób opisano punkty końcowe oraz w niepełny sposób przedstawiono kryteria selekcji do badania, pomimo dostępności raportu z badania klinicznego.
- W wynikach badań wnioskodawca przedstawił kontrolę choroby, przy jednoczesnym braku uwzględnienia tego punktu końcowego w kryteriach włączenia do przeglądu. Dodatkowo, odpowiedź na leczenie przedstawiono jedynie jako kontrolę choroby (tj. CR, PR oraz SD), pominięto natomiast ORR (CR + PR). Należy zauważyć, iż przewaga nintedanibu objawia się głównie w wyższym odsetku SD, podczas gdy odsetek ORR jest porównywalny. Powyższe może wskazywać na selektywne raportowanie wyników.

### Ograniczenia porównania pośredniego z pemetreksedem

- Zgodnie z oceną wyboru przez wnioskodawcę komparatorów w opinii analityków Agencji porównanie pośrednie z pemetreksedem należy traktować jedynie jako uzupełniającą analizę. Głównym komparatorem dla nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem, jest w opinii analityków Agencji monoterapia docetakselem dla którego to porównania istnieje wysokiej jakości badanie z randomizacją.
- Należy podkreślić, iż w większości badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej wnioskodawcy wyniki pobierane do modelu są wynikami analizy subpopulacji, nie zaś głównymi wynikami badania. Powoduje to wzrost niepewności uzyskiwanych wyników. Podobna sytuacja dotyczy zresztą badania LUME Lung 1, w którym populacja główna w badaniu obejmowała poza gruczolakorakiem również znaczną grupę pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym (ok. 42%), a analiza statystyczna została zmodyfikowana po uzyskaniu wstępnych wyników z innego badania dla nintedanibu.
- Ze względu na sposób poszukiwania badań, wnioskodawca dla porównania GEF vs ERL uwzględnił badanie w którym wskazano na dość znaczny, choć nieistotny statystycznie, efekt dla erlotynibu. Dodatkowo w badaniu tym w dość dużej części populacji występowały aktywujące mutacje EGFR. W innych badaniach nie obserwowano tak dużego efektu. W retrospektywnym badaniu Kim 2010 dla porównania GEF z ERL uzyskano HR = 0,996; (95%CI: 0,772; 1,285), natomiast w badaniu z randomizacją Katakami 2014 (abstrakt) dla porównania ERL z GEF uzyskano HR=1,038 (95%CI: 0,833; 1,294).
- Wnioskodawca przeprowadza porównanie pośrednie z pemetreksedem dwoma sposobami: przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej oraz metodą Buchera. Wykonanie porównania dwoma metodami należy uznać za poprawne, gdyż pozwala to na zwalidowanie uzyskiwanych wyników. Wnioskodawca nie przeprowadza jednakże żadnej dyskusji odnośnie rozbieżności uzyskiwanych wyników. W szczególności w opinii analityków Agencji dość znaczne różnice pomiędzy zastosowanymi metodami obserwowane są dla porównania przeżycia całkowitego (z pemetreksedem) – HR = 0,90 (95%CI: 0,65; 1,26) metodą Buchera oraz HR = 0,76 (95%CI: 0,58; 0,99) w metaanalizie sieciowej.

Powyższe różnice w opinii analityków Agencji mogą wynikać, m.in. z uwzględnienia przez wnioskodawcę badań w których w znacznej części populacji występowały aktywujące mutacje EGFR. W opinii analityków Agencji więcej takich badań zostało uwzględnionych dla pemetreksedu (co zaniża jego skuteczność). Po wykluczeniu tych badań wyniki uzyskane przez analityków Agencji wskazują na HR = 0,84 (95%CI: 0,61; 1,15), co jest znacznie bliższe wynikom uzyskiwanym metodą Buchera. Dodatkowo wyniki Agencji wskazują lepszą zgodność z badaniem Hanna 2004 (PEM vs DOC) niż wyniki uzyskiwane w modelu wnioskodawcy (patrz tabela poniżej).

**Tabela 13. Wyniki dla przeżycia całkowitego [HR (95%CI)]**

Porównanie	Wnioskodawca	Agencja	Badanie / Bucher
<b>NINT+DOC vs PEM</b>	0,76 (0,58; 0,99)	0,84 (0,61; 1,15)	0,90 (0,65; 1,26)
<b>PEM vs DOC</b>	1,09 (0,89; 1,34)	0,99 (0,76; 1,29)	0,92 (0,69; 1,22)



Niezależnie od powyższych wyników jak wskazano wcześniej, w opinii analityków Agencji, najbardziej zasadne i jednocześnie wiarygodne jest porównanie z monoterapią docetakselem. W związku z powyższym w dalszej części raportu zostaną przedstawione wyniki jedynie dla tego porównania.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Wyniki badania LUME-Lung 1

W badaniu LUME-Lung 1 mediana wieku pacjentów w obydwu grupach wyniosła 60 lat (zakres 53-67). Odsetek mężczyzn wynosił 72,7%. Do badania zostali włączeni głównie pacjenci rasy kaukaskiej (81%) i żółtej (18%). Stopień sprawności wg ECOG wynosił 0 u ok. 29%, natomiast 1 u ok. 71%. Rak płaskonabłonkowy występował u 42%, natomiast gruczolakorak u 50% pacjentów.

Do analizy skuteczności włączono 1 314 pacjentów: 655 otrzymywało NINT+DOC, natomiast 659 PLC+DOC. Wyniki poniżej przedstawiono dla subpopulacji pacjentów z gruczolakorakiem (322 w grupie NINT+DOC oraz 336 w grupie PLC+DOC).

Tabela 14. Główne punkty końcowe badania (PFS, OS)

Punkt końcowy	NINT + DOC mediana [mies.]	PLC + DOC mediana [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	12,6	10,3	0,83 (0,70; 0,99)
Progresja choroby (PFS) – pierwsza analiza	4,0	2,8	0,77 (0,62; 0,96)
Progresja choroby (PFS) – końcowa analiza	4,2	2,8	0,84 (0,71; 1,00)

W podgrupie pacjentów z typem histologicznym gruczolakoraka czas do wystąpienia progresji choroby był dłuższy w grupie NINT+DOC w porównaniu do grupy PLC+DOC, HR = 0,77 (95%CI: 0,62; 0,96) w pierwszej analizie, HR = 0,84 (95%CI: 0,71; 1,00) w końcowej analizie. Przeżycie całkowite było dłuższe w grupie NINT+DOC (12,6 mies.) w porównaniu do grupy PLC+DOC (10,3 mies.), HR = 0,83 (95%CI: 0,70; 0,99).

##### Jakość życia

Ocenę jakości życia pacjentów z badania LUME-Lung 1 przeprowadzono przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 oraz EuroQol (EQ-5D i EQ-VAS).

Zgodnie z wynikami, dla oceny jakości życia wg EORTC w grupie pacjentów z gruczolakorakiem dla większości domen nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Nieliczne obserwowane różnice na korzyść NINT obejmowały następujące elementy: czas do pogorszenia się bólu rąk i ramion, HR=0,79 (95% CI: 0,63; 1,00), p=0,047, czas do pogorszenia ogólnej jakości życia, HR=0,82 (95% CI: 0,68; 1,00), p=0,047. Istotny statystycznie efekt na niekorzyść NINT zaobserwowano dla czasu do wystąpienia objawów ze strony przewodu pokarmowego, w tym: biegunki, HR= 1,86 (95% CI: 1,51; 2,29), p<0,0001, nudności, HR=1,27 (95% CI: 1,03; 1,57), p=0,0262, wymiotów, HR=1,42 (95% CI: 1,11; 1,81), p=0,0047.

Analiza kluczowych (prespecyfikowanych) punktów dot. objawów, tj. kaszlu, duszności i bólu, wskazuje na trend w kierunku poprawy kaszlu oraz bólu w grupie NINT, w porównaniu do grupy PLC. W ocenie występowania kaszlu pacjenci z grupy NINT uzyskali niższe wyniki, niż pacjenci z grupy PLC (MD= -0,99 (95% CI: -3,44; 1,46), p= 0,43), jednak istotność statystyczna nie została osiągnięta. Ocena bólu wg QLQ-C30 wskazała na brak istotnych statystycznie różnic (MD= -2,13 (95%CI: -4,51, 0,24), p= 0,08), przy czym dla jednego pytania (występowanie bólu) uzyskano wynik istotny statystycznie (MD=-2,86 (95% CI:-5,50; -0,23), p= 0,0332). Nie odnotowano różnic dla oceny duszności (MD= -0,03 (95% CI: -2,00; 1,94); p= 0,98).

Analiza skal funkcyjnych wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami, w tym: ogólna jakość życia / QoL (MD = -0,95 (95% CI: -2,71; 0,80)), funkcjonowanie poznawcze (MD = 0,92 (95% CI: -0,94; 2,79)), funkcjonowanie emocjonalne (MD = -0,20 (95% CI: -2,10; 1,70)), funkcjonowanie fizyczne (MD = -1,05 (95% CI: -2,91; 0,82)), funkcjonowanie w rolach życiowych (MD = -0,43 (95% CI: -2,94; 2,07)), funkcjonowanie społeczne (MD = 0,69 (95% CI: -1,67; 3,05)).

Dodatkowo przedstawiono wyniki jakości życia oceniane za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz EQ-VAS w okresie do 30 tyg. (wyniki raportowano co 3 tyg.). W przypadku obu kwestionariuszy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do analizy skuteczności włączono 1 307 pacjentów: 652 otrzymywało NINT+DOC, natomiast 655 PLC+DOC. W analizach wnioskodawcy zgodnie z przedmiotem wniosku przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z gruczolakorakiem (320 z grupy NINT+DOC oraz 333 z grupy PLC+DOC).

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów z gruczolakorakiem

Zdarzenia niepożądane	NINT + DOC (N = 320)		PLC + DOC (N = 333)	
	Ogółem	Stopnie 3-5	Ogółem	Stopnie 3-5
ZN prowadzące do zgonu	56 (17,5%)		32 (9,6%)	
związane z progresją choroby	36 (11,3%)		24 (7,2%)	
niezwiązane z progresją choroby	20 (6,3%)		8 (2,4%)	
ZN prowadzące do przerwania leczenia	67 (20,9%)	57 (17,8%)	59 (17,7%)	43 (12,9%)
ZN prowadzące do zmniejszenia dawki nintedanibu/placebo	69 (21,6%)	41 (12,8%)	22 (6,6%)	19 (5,7%)
ZN prowadzące do zmniejszenia dawki docetakselu	53 (16,6%)	41 (12,8%)	41 (12,3%)	32 (9,6%)
Poważne zdarzenia niepożądane	111 (34,7%)	100 (31,3%)	107 (32,1%)	92 (27,6%)
Dowolne zdarzenie niepożądane*	308 (96,3%)	243 (75,9%)	314 (94,3%)	228 (68,5%)
Biegunka	139 (43,4%)	20 (6,3%)	82 (24,6%)	12 (3,6%)
Spadek liczby neutrofilii	131 (40,9%)	116 (36,3%)	135 (40,5%)	116 (34,8%)
Wzrost ALT	121 (37,8%)	37 (11,6%)	31 (9,3%)	3 (0,9%)
Zmęczenie	99 (30,9%)	15 (4,7%)	98 (29,4%)	14 (4,2%)
Wzrost AST	97 (30,3%)	13 (4,1%)	24 (7,2%)	2 (0,6%)
Nudności	91 (28,4%)	3 (0,9%)	59 (17,7%)	2 (0,6%)
Spadek liczby białych krwinek (leukopenia)	89 (27,8%)	63 (19,7%)	94 (28,2%)	61 (18,3%)
Zmniejszenie apetytu	75 (23,4%)	4 (1,3%)	52 (15,6%)	5 (1,5%)
Wymioty	62 (19,4%)	4 (1,3%)	41 (12,3%)	2 (0,6%)
Łysienie	56 (17,5%)	1 (0,3%)	68 (20,4%)	0 (0,0%)
Duszność	54 (16,9%)	15 (4,7%)	52 (15,6%)	20 (6,0%)
Neutropenia	44 (13,8%)	38 (11,9%)	51 (15,3%)	45 (13,5%)
Kaszel	42 (13,1%)	3 (0,9%)	63 (18,9%)	2 (0,6%)
Gorączka	39 (12,2%)	2 (0,6%)	47 (14,1%)	1 (0,3%)
Zapalenie jamy ustnej	36 (11,3%)	4 (1,3%)	26 (7,8%)	1 (0,3%)
Spadek hemoglobiny (anemia)	35 (10,9%)	3 (0,9%)	46 (13,8%)	7 (2,1%)
Zaparcia	22 (6,9%)	0 (0,0%)	39 (11,7%)	1 (0,3%)

\* ZN dowolnego stopnia występujące u co najmniej 10% pacjentów w którymkolwiek ramieniu

W populacji ogólnej badania do zdarzeń niepożądanych występujących częściej ( $\geq 5\%$  różnicy) w grupie NINT+DOC niż w grupie PLC+DOC należały: biegunka (ogółem: 42,3% vs 21,8%; stopień  $\geq 3$ : 6,6% vs 2,6%), wzrost ALT (ogółem: 28,5% vs 8,4%; stopień  $\geq 3$ : 7,8% vs 0,9%), nudności (ogółem: 24,2% vs 18,0%; stopień  $\geq 3$ : 0,8% vs 0,9%), wzrost AST (ogółem: 22,5% vs 6,6%; stopień  $\geq 3$ : 3,4% vs 0,5%), zmniejszenie apetytu (ogółem: 22,2% vs 15,6%; stopień  $\geq 3$ : 1,4% vs 1,2%), wymioty (ogółem: 16,9% vs 9,3%; stopień  $\geq 3$ : 0,8% vs 0,5%). Analogiczny profil bezpieczeństwa obserwowany był w subpopulacji pacjentów z gruczolakorakiem

(patrz tabela powyżej). W opinii autorów badania większość z tych zdarzeń ustępowała dzięki zastosowaniu leczenia wspomagającego lub zmniejszeniu dawki stosowanego leku.

Autorzy badania wskazują, iż toksyczność hematologiczna była główną przyczyną redukcji dawki docetakselu, natomiast głównymi przyczynami redukcji dawki nintedanibu były toksyczność w obrębie układu pokarmowego i hepatotoksyczność (wzrost stężenia enzymów wątrobowych).

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie poszukiwał w ramach przeglądu systematycznego badań sklasyfikowanych niżej niż badania z randomizacją (np. badań obserwacyjnych).

W opinii analityków Agencji, odnalezione przez wnioskodawcę w ramach przeglądu systematycznego badanie, jest najlepszym dostępnym źródłem informacji o skuteczności nintedanibu we wnioskowanej populacji. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w kolejnym rozdziale.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### ChPL Vargatef

##### Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku typowe dla nintedanibu obejmowały biegunkę, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT i AspAT) i wymioty.

**Tabela 16. Zestawienie działań niepożądanych wg częstości występowania (ChPL Vargatef)**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	często: gorączka neutropeniczna, ropnie, posocznica
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	bardzo często: neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	bardzo często: zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej często: odwodnienie
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	bardzo często: neuropatia obwodowa
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	bardzo często: krwawienie* często: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	bardzo często: biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha niezbyt często: perforacja*
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	bardzo często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej we krwi często: hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	bardzo często: zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej), wysypka

\* częstość występowania u pacjentów leczonych nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem nie była większa, niż u pacjentów otrzymujących placebo z docetakselem

##### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Biegunka

Biegunka wystąpiła u 43,4% (stopnia  $\geq 3$ : 6,3%) pacjentów z gruczolakorakiem w grupie otrzymującej nintedanib. Większość działań niepożądanych występowała w bliskim związku czasowym z podawaniem docetakselu. U większości pacjentów biegunka ustępowała po przerwaniu leczenia, leczeniu przeciwbiegunkowym i zmniejszeniu dawki nintedanibu.

#### Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i hiperbilirubinemia

Działania niepożądane związane z wątrobą wystąpiły u 42,8% pacjentów leczonych nintedanibem. U około jednej trzeciej pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z wątrobą stopnia  $\geq 3$ . U pacjentów ze zwiększeniem wartości parametrów czynności wątroby właściwym sposobem postępowania było stopniowe zmniejszanie dawki wg ustalonego schematu; całkowite zaprzestanie leczenia konieczne było tylko u 2,2% pacjentów. U większości pacjentów takie zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby było odwracalne.

#### Neutropenia, gorączka neutropeniczna i posocznica

Odnotowano przypadki posocznicy i gorączki neutropenicznej, występujących jako powikłania neutropenii. Odsetki występowania posocznicy (1,3%) i gorączki neutropenicznej (7,5%) były większe w grupie leczonej nintedanibem niż w grupie placebo. Ważne jest, aby podczas leczenia monitorować morfologię krwi, zwłaszcza podczas leczenia w skojarzeniu z docetakselem.

#### Krwawienie

Z uwagi na mechanizm działania nintedanibu krwawienie jest spodziewanym działaniem niepożądanym po jego zastosowaniu, jednak częstość występowania krwawień u pacjentów z gruczolakorakiem była porównywalna w obu grupach leczenia (placebo: 11,1%; nintedanib: 10,9%).

#### Perforacja

U pacjentów leczonych nintedanibem perforacja jest spodziewanym działaniem niepożądanym, związanym z mechanizmem działania leku. Częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego była jednak mała.

#### Neuropatia obwodowa

Wykazano, że podczas leczenia docetakselem dochodzi również do wystąpienia neuropatii obwodowej. Neuropatię obwodową odnotowano u 16,5% pacjentów z grupy placebo i 19,1% pacjentów z grupy otrzymującej nintedanib.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii nintedanibem w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu do monoterapii docetakselem oparte są o jedno wysokiej jakości badanie kliniczne z randomizacją. W opinii analityków Agencji do głównych ograniczeń badania należy zmiana planu analizy statystycznej badania w oparciu o wstępne wyniki innego badania dla nintedanibu. W badaniu LUME Lung 1 zgodnie z uaktualnionym planem analizy wykazano poprawę w zakresie PFS (cała populacja badania) oraz OS (tylko gruczolakorak). Dla ogólnej populacji w badaniu nie wykazano wydłużenia przeżycia (HR = 0,94 (95%CI: 0,83; 1,05)).

W innym badaniu (LUME Lung 2), porównywano stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z pemetrekselem do stosowania monoterapii pemetrekselem. W badaniu tym uczestniczyli w większości pacjenci z rozpoznaniem gruczolakoraka. W badaniu tym wykazano poprawę w zakresie PFS (HR = 0,83 (95%CI: 0,70; 0,99)), jednakże nie odnotowano poprawy w zakresie wydłużenia przeżycia – w populacji ogólnej HR = 1,00 (95%CI: 0,85; 1,21)) natomiast w rozpoznaniu gruczolakoraka HR = 1,01 (95%CI: 0,84; 1,21)).

Obecnie trwa rekrutacja do badania LUME-Columbus (NCT02231164) w którym porównywane będą nintedanib w skojarzeniu z docetakselem oraz monoterapia docetakselem, w populacji pacjentów z gruczolakorakiem po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (jedna linia) opartej na platynie.

W opinii analityków Agencji wobec wątpliwości związanych ze zmianą planu analizy badania LUME Lung 1 oraz wynikami badania LUME Lung 2, ostateczną odpowiedź odnośnie wpływu nintedanibu na wydłużenie przeżycia w populacji pacjentów z gruczolakorakiem, może dać właśnie badanie LUME-Columbus.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetaksem w ramach programu lekowego w II linii leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Populację niniejszej analizy stanowią pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

##### Porównywane interwencje

Nintedanib + docetaksel vs docetaksel

Nintedanib + docetaksel vs pemetreksed

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

##### Horyzont czasowy

Dożywotni (15 lat)

##### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

##### Model

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Model dostarczony przez wnioskodawcę jest modelem typu AUC, zawierającym cechy modelu Markowa (ang. area under the curve partitioned survival Markov-type model). Włączeni pacjenci mogą znaleźć się w następujących stanach: choroba bez progresji (PF – progression-free), progresja choroby (PD – progressed disease) oraz zgon (D – death).

Pacjenci wchodzący do modelu znajdują się w stanie bez progresji i rozpoczynają II linię leczenia. Długość cyklu w modelu ustalono na 3 tygodnie. Parametry przeżycia pochodzą z badania LUME-Lung 1 oraz z oszacowań współczynnika HR otrzymanego z analizy sieciowej MTC przeprowadzonej w analizie klinicznej.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych oszacowano w oparciu o wyniki włączonego do przeglądu systematycznego badania LUME-Lung 1 (porównanie NINT + DOC vs DOC) oraz w oparciu o oszacowania przeprowadzone w analizie sieciowej MTC (NINT + DOC vs PEM). Uwzględnione w modelu wartości obejmowały parametry modeli opisujących przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji, a także częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

##### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania, koszty związane z progresją choroby (III linia terapii i leczenie zachowawcze) oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wykorzystane w analizie wnioskodawcy dane dotyczące kosztów wyznaczono w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród dwóch ekspertów klinicznych.

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności uwzględnione w modelu pochodzą z badania LUME-Lung 1, w którym dane dotyczące jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia uzyskano za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

**Tabela 17. Parametry modelu wnioskodawcy**

Parametr		Wartość	Źródło
Dawka dobową NINT (+DOC)		200 mg (+75 mg/m <sup>2</sup> )	ChPL Vargatef, zapisy wnioskowanego Programu Lekowego
Koszt leku Vargatef (bez / z RSS) [zł]	100 mg × 120 kaps.	[REDACTED]	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz propozycją instrumentu dzielenia ryzyka
	100 mg × 60 kaps.	[REDACTED]	
	150 mg × 60 kaps.	[REDACTED]	
Użyteczności	Stan PF	0,710 – 0,661*	Oszacowania własne na podstawie danych z badania LUME-Lung 1
	Stan PD	0,64	

\* wartość stanu użyteczności zależy od cyklu leczenia

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono jedynie dla porównania NINT+DOC vs DOC z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), wyniki dla porównania NINT+DOC vs PEM oraz wyniki z perspektywy NFZ znajdują się w analizach wnioskodawcy.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa wspólna**

Parametr	z RSS		bez RSS	
	NINT + DOC	DOC	NINT + DOC	DOC
Koszt leczenia [zł]	[REDACTED]	31 381	93 842	31 381
Koszt inkrementalny [zł]	[REDACTED]		62 461	
Efekt [QALY]	1,08	0,86	1,08	0,86
Efekt inkrementalny [QALY]	0,22		0,22	
ICUR [zł/QALY]	[REDACTED]		287 147	

Według modelu wnioskodawcy, biorąc pod uwagę wyniki z perspektywy wspólnej oraz zaproponowany RSS, stosowanie NINT + DOC w porównaniu z DOC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,22 QALY, przy koszcie wyższym o [REDACTED]. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności uwzględniający RSS wyniósł [REDACTED].

W wariantcie nieuwzględniającym RSS stosowanie NINT + DOC w porównaniu z DOC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,22 QALY, przy koszcie wyższym o 62 461 zł. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności nieuwzględniający RSS wyniósł 287 147 zł/QALY.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej dla porównania NINT + DOC vs DOC oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, są równe wysokości prog<sup>3</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą [REDACTED]

### Komentarz analityków Agencji

Oszacowania progowych cen zbytu netto leków, przy których koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, są równe wysokości prog, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy dla wariantu z RSS, zostały wg analityków Agencji przeprowadzone błędnie. Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka oszacowane ceny zbytu netto powinny być identyczne dla obydwu wariantów.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych (docetaxel) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i wielokierunkową analizę probabilistyczną.

### Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej badano wpływ zmian następujących parametrów modelu: użyteczności stanów zdrowia, stopy dyskontowe, intensywność dawki, powierzchnia ciała pacjentów, uwzględnienie strat związanych ze stosowaniem DOC i PEM. Przedłożone oszacowania wskazują, że największy wpływ na wynik analizy ma wybór parametrów użyteczności dla poszczególnych stanów choroby. Zmiana pozostałych badanych parametrów modelu nie wpływa znacząco na uzyskany współczynnik ICUR.

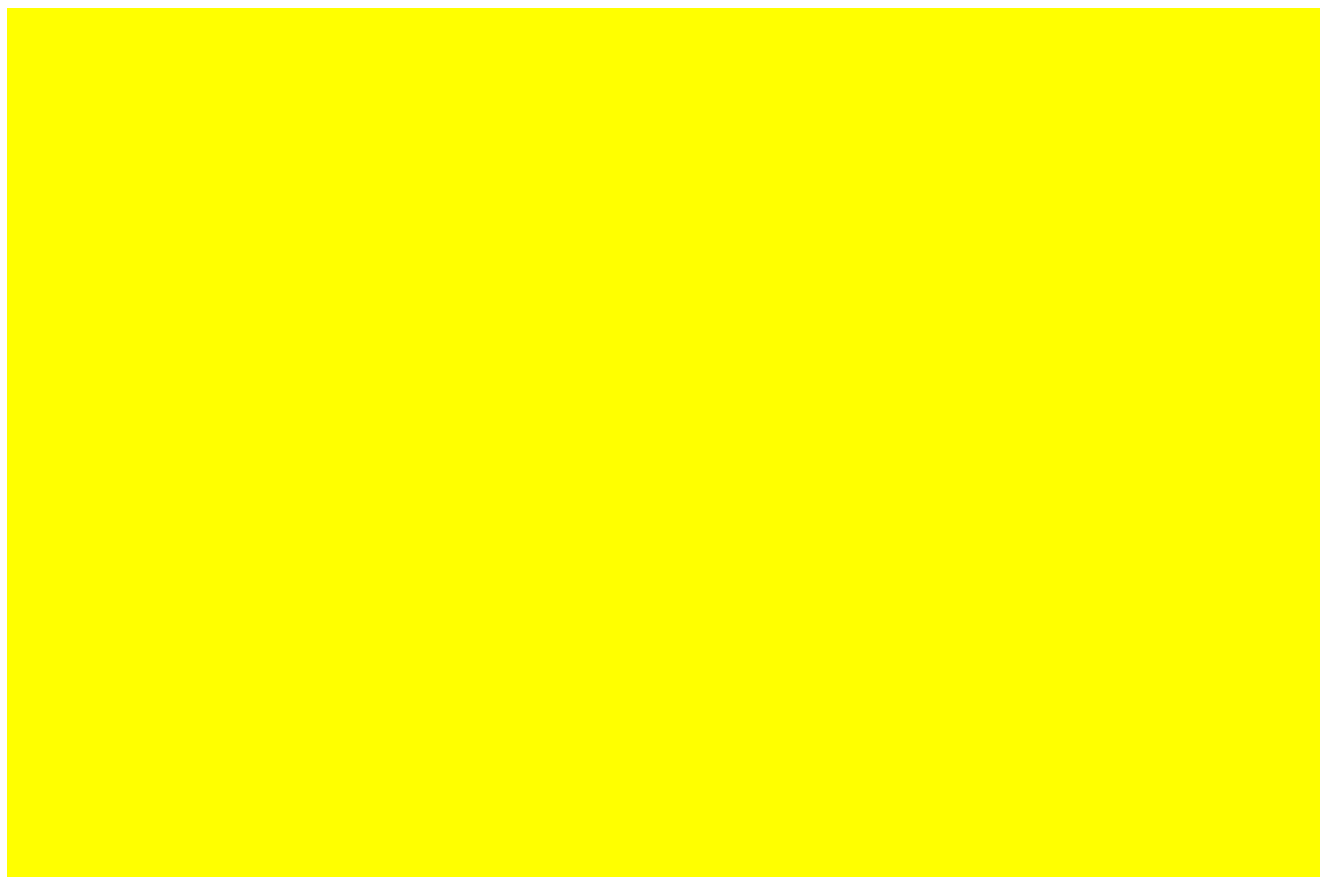
Tabela 19. Jednokierunkowa analiza wrażliwości, perspektywa wspólna, wariant z RSS

Parametr	Wartość	ICUR [zł/QALY]	
		z RSS	bez RSS
<b>Analiza podstawowa (NINT+DOC vs DOC)</b>		[REDACTED]	<b>287 147</b>
Użyteczność na podstawie publikacji Chouaid 2013	PF: 0,74, PD: 0,46	[REDACTED]	369 942
Użyteczność na podstawie publikacji Chouaid 2013, Schuette 2012	PF: 0,66, PD: 0,46	[REDACTED]	380 347
Dyskontowanie	0% efekty, 5% koszty	[REDACTED]	245 365
	5% efekty, 5% koszty	[REDACTED]	305 380
	0% efekty, 0% koszty	[REDACTED]	256 813
Intensywność dawek NINT, DOC, PEM	100%	[REDACTED]	312 038
Straty związane ze stosowaniem DOC i PEM	Uwzględnione	[REDACTED]	287 370
Powierzchnia ciała	1,844 m <sup>2</sup>	[REDACTED]	287 134
	1,866 m <sup>2</sup>	[REDACTED]	287 160

### Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawca uwzględnił niepewność oszacowania wszystkich krytycznych parametrów modelu. Zgodnie z jej wynikami [REDACTED].

<sup>3</sup> 125 955 zł/QALY

**Rysunek 1. Krzywe akceptowalności kosztowej – analiza podstawowa z RSS, perspektywa wspólna**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w analizie probabilistycznej prawdopodobieństwo, iż terapia NINT + DOC jest bardziej efektywna kosztowo niż DOC przekracza wartość 50% przy wartościach WTP [redacted] [redacted]. Poniżej tych wartości bardziej prawdopodobne jest, iż to komparator będzie technologią bardziej użyteczną kosztowo. Przy wartości aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce (125 955 zł/QALY) zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, terapia NINT + DOC jest nieefektywna kosztowo.

**5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zgodnie z komparatorami wskazanym w problemie decyzyjnym (docetaksel, pemetreksed).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Uwzględniono dane dotyczące skuteczności w oparciu o odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badanie z randomizacją oraz wyniki przeprowadzonej analizy sieciowej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Jak wyżej.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wybrano wartości użyteczności przyjęte w oryginalnym modelu, pochodzące z badania LUME-Lung 1, w którym dane dot. jakości życia zebrano z pomocą kwestionariusza EQ-5D.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz wielokierunkową analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe. Jako komparatory zostały wybrane docetaksel oraz pemetreksed. Wybór ten jest zgodny z pozostałymi analizami (AKL, AWB) wnioskodawcy.

Przyjęto horyzont dożywności. W opinii analityków Agencji podejście to jest uzasadnione ze względu na brak możliwości trwałego wyleczenia w tak zaawansowanym stadium procesu nowotworowego. Ze względu na niską przeżywalność horyzont został ograniczony do 15 lat.

Struktura modelu obejmuje trzy stany: choroba bez progresji (PF), progresja choroby (PD) oraz zgon. Parametry przeżycia pochodzą z badania LUME-Lung 1 oraz z oszacowań współczynników HR uzyskanych na podstawie wyników analizy sieciowej MTC. Struktura taka jest typowa dla modelowania przebiegu choroby nowotworowej.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Intensywność dawki

W analizie podstawowej uwzględniono intensywność dawki zgodną z danymi z badania klinicznego dla analizowanej subpopulacji pacjentów (gruczołakorak). W raporcie z badania wskazano, iż intensywność dawki dla wnioskowanej subpopulacji była porównywalna z intensywnością jaką obserwowano w populacji ogólnej badania. Oszacowania przeprowadzone przez analityków Agencji dla intensywności dawki zgodnej z populacją ogólną badania wskazują na wyniki zbliżone do analizy podstawowej wnioskodawcy (wzrost ICUR o ok. 1%).

W opinii analityków Agencji uwzględnienie w analizie podstawowej redukcji intensywności dawki jest zasadne. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa nintedanibu (toksyczność w obrębie układu pokarmowego oraz hepatotoksyczność), zmniejszanie dawki będzie stosowane w praktyce klinicznej u części pacjentów. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca badał wariant zakładający brak zmniejszania dawki, jednak wydaje się, iż jest on mało prawdopodobny.

#### Użyteczności

W analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnił użyteczności pochodzące z danych zebranych w trakcie przeprowadzania badań klinicznych LUME-Lung 1, w którym ocenę jakości życia zebrano z pomocą kwestionariusza EQ-5D. Uzyskano w ten sposób wartości użyteczności dla poszczególnych cykli leczenia dla pacjentów w stanie bez progresji choroby, przy czym średnia z przedstawionych 10 cykli to 0,688. Dla stanu po progresji choroby przyjęto średnią wartość użyteczności na poziomie 0,64.

Wątpliwości może wzbudzać mała różnica między średnimi użytecznościami dla stanu bez i po progresji. W analizie wrażliwości przyjęto wartości użyteczności z publikacji Chouaid 2013, które znacząco odbiegają od tych przyjętych w analizie podstawowej (0,74 dla stanu bez progresji i 0,46 dla stanu z progresją choroby) w zakresie różnicy pomiędzy stanami. Różnice te potwierdzają również wyniki innych odnalezionych przez wnioskodawcę badań (Nafees 2008, Chouaid 2013).

Zgodnie z informacjami wskazanymi w publikacji Novello 2015, badanie jakości życia odbywało się pierwszego dnia każdego cyklu, na koniec aktywnego leczenia oraz podczas pierwszej wizyty follow-up. Zebrane dane mogą więc nie odzwierciedlać całego okresu przebywania w stanie „po progresji”. Na uwagę zwraca znaczna różnica pomiędzy danymi literaturowymi (0,46 do 0,47) a danymi wskazanymi przez wnioskodawcę (0,64).

Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii analityków Agencji oszacowane przez wnioskodawcę użyteczności dla stanu „po progresji” cechują się niską wiarygodnością.

#### Modelowanie przeżycia

Wnioskodawca przedstawił oszacowania dla porównania NINT+DOC vs DOC w analizie podstawowej w oparciu o analizę przeżycia według krzywych z najlepszym dopasowaniem wg kryterium AIC, tj. rozkładem logarytmiczno-logistycznym dla OS i rozkładem logarytmiczno-normalnym dla PFS. W przypadku oszacowań dla pemetreksedu, dla którego krzywe przeżycia wyznaczano w oparciu o wyniki HR uzyskane z porównania MTC, wykorzystano rozkład Weibulla. Wybór wnioskodawcy dotyczący analizy przeżycia można uznać za słuszny, pod warunkiem, iż w analizie uwzględnili się tylko oszacowania na podstawie krzywych parametrycznych (wybrane krzywe charakteryzują się najlepszym dopasowaniem).

W opinii analityków Agencji przyjęte przez wnioskodawcę podejście, jest jednak nieuzasadnione. Jak wskazano na rysunku zamieszczonym poniżej wybrane krzywe charakteryzują się dość słabym w opinii analityków dopasowaniem do krzywych KM, a prognoza w oparciu o te krzywe może zawyżać wyniki przeżycia ogólnego, w szczególności dla grupy nintedanibu (w końcowej części wykresu, charakterystyczne jest, iż większość punktów krzywej KM leży poniżej krzywej parametrycznej).

#### **Rysunek 2. Dopasowanie krzywych log-log do krzywych KM**



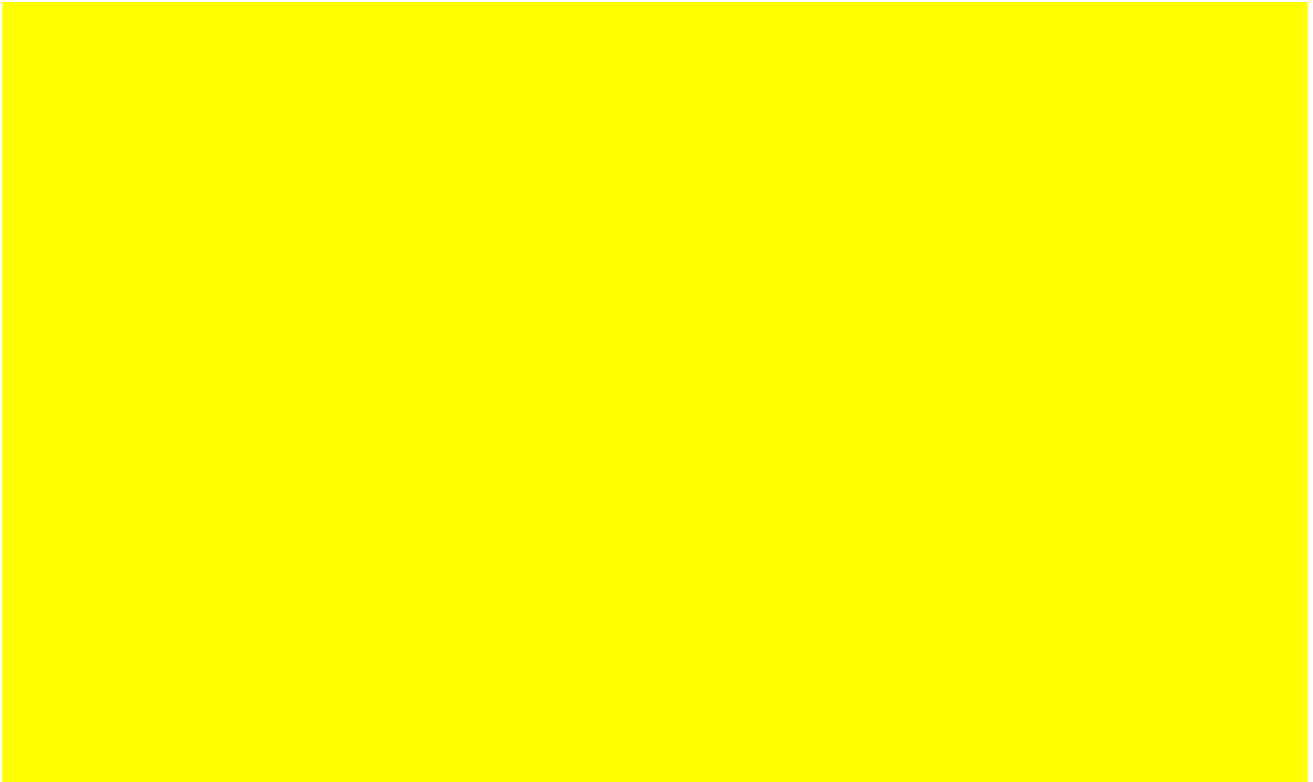
Biorąc pod uwagę powyższe, zasadne było przedstawienie innych możliwych podejść w zakresie modelowania przeżycia całkowitego. Pomimo prośby o uzupełnienie powyższych danych, wystosowanej do wnioskodawcy pismem o niezgodnościach ws. wymagań minimalnych, wnioskodawca nie uwzględnił uwag Prezesa Agencji.

Zgodnie z raportem przekazanym przez wnioskodawcę, równie dobrym dopasowaniem charakteryzowały się rozkłady log-norm oraz gamma, jednakże wnioskodawca pomija te rozkłady bez przedstawienia choćby elementarnej dyskusji dotyczącej powodów ich pominięcia. W opinii analityków Agencji takie podejście uniemożliwia pełną ocenę przedłożonych analiz, a jednocześnie budzi duże wątpliwości odnośnie przejrzystości postępowania wnioskodawcy.

Niezależnie od powyższego, w opinii analityków Agencji, właściwym podejściem jest uwzględnienie krzywych Kaplana-Meiera z dodatkowym modelowaniem w dalszym okresie czasowym. Model wnioskodawcy umożliwia przeprowadzenie takiego modelowania, z uwzględnieniem modelowania w dalszym horyzoncie czasowym o dane z rejestrów SEER oraz LUCADA. Na rysunku poniżej przedstawiono modelowanie przeżycia w oparciu o założenia opisane powyżej. W opinii analityków Agencji, dopasowanie modelu jest znacznie lepsze pod koniec krzywych KM, niż obserwowane przy użyciu przyjętego w analizie podstawowej wnioskodawcy rozkładu. Dodatkowo w opinii analityków Agencji ze względu na założenia tego modelu (KM+SEER/LUCADA) lepiej

opisuje on wnioskowaną populację (takie samo tempo zgonów u pacjentów w dalszym horyzoncie czasowym, jest uzasadnione ze względu na brak/niewielki wpływ leczenia na chorobę

**Rysunek 3. Modelowanie przeżycia – KM + SEER**



**Rysunek 4. Modelowanie przeżycia – KM + LUCADA**



### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach walidacji wewnętrznej modelu zadeklarował przeprowadzenie następujących testów: zrównanie z 0 wszystkich kosztów, w celu weryfikacji, czy ICUR/ICER wyniesie 0 oraz przyjęcie jednostkowych wartości użyteczności, w celu sprawdzenia, czy QALY zrówna się liczbie lat życia. Jednocześnie w analizie nie przedstawiono wyników oraz wniosków z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie analiz ekonomicznych dotyczących stosowania NINT. W jego wyniku nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia.

W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w wersji elektronicznej modelu. Analitycy Agencji w ramach wyszukiwania własnego nie odnaleźli również analiz ekonomicznych właściwych dla wnioskowanego problemu decyzyjnego.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze wskazanymi wcześniej ograniczeniami analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia w celu oszacowania niepewności uwzględnionych w analizie wnioskodawcy założeń. W obliczeniach przyjęto alternatywne wartości użyteczności w dalszych liniach leczenia (0,46) oraz zmianę w zakresie modelowania przeżycia całkowitego (KM + LUCADA).

Tabela 21. Oszacowania z uwzględnieniem zmian Agencji

Parametr	Wartość	ICUR [zł/QALY]	
		z RSS	bez RSS
<b>Analiza podstawowa wnioskodawcy</b>			<b>287 147</b>
Zmiana użyteczności dla dalszych linii	PD = 0,46		378 275
Zmiana modelowania przeżycia	KM + LUCADA		353 096
<b>Obydwie zmiany jednocześnie</b>	<b>jak wyżej</b>		<b>459 235</b>

W opinii analityków Agencji, część założeń przyjętych przez wnioskodawcę była nieprawidłowa. Oszacowania uzyskane przy założeniu właściwych, według analityków Agencji, wartości dotyczących użyteczności oraz modelowania przeżycia wskazują na ok. 60% wzrost wartości ICUR, z [redacted] w wariancie z RSS oraz z ok. 290 tys. do ok. 460 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS.

Przy oszacowanych powyżej wartościach ICUR wartości progowe ceny zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, będzie równy wysokości progu<sup>4</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynoszą 2 380,62 zł (100 mg × 120 kaps.), 1 785,47 zł (150 mg × 60 kaps.) oraz 1 190,31 zł (100 mg × 60 kaps.).

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnalazł analiz ekonomicznych, w których oceniano stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym lub wznową miejscową niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczołowym po pierwszej linii chemioterapii.

Dla właściwego w opinii analityków Agencji porównania NINT+DOC vs DOC analiza oparta jest na jednym dobrej jakości badaniu z randomizacją. Analiza podstawowa wnioskodawcy zawiera w opinii analityków Agencji, szereg ograniczeń. Za największe należy uznać wykorzystanie w modelu niepewnych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia oraz wybór sposobu modelowania przeżycia całkowitego. Alternatywne oszacowania wskazują na dodatkowy, znaczny (ok. 60%) wzrost inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności. Przy wartości aktualnego progu opłacalności obowiązującego w Polsce (125 955 zł/QALY), niezależnie od wariantu analizy, terapia NINT+DOC jest nieefektywna kosztowo.

<sup>4</sup> 125 955 zł/QALY

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nintedanibu (Vargatef) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, dostępnego w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc (ICD-10 C 34).

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Pacjenta

##### Horyzont czasowy

2-letni

##### Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków (nintedanib, docetaksel, pemetreksed), koszt podania leków (docetaksel, pemetreksed), koszty związane z monitorowaniem leczenia oraz koszty związane z leczeniem działań niepożądanych.

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana nie jest refundowana w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w docelowej populacji chorych stosowany jest docetaksel oraz pemetreksed.
- scenariusz nowy, zakładający refundację octanu abirateronu w rozpatrywanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w docelowej populacji chorych stosowany jest, oprócz docetakselu w monoterapii, pemetreksedu, nintedanib w skojarzeniu z docetakselem.

W każdym ze scenariuszy rozważono wariant podstawowy oraz warianty minimalne i maksymalne, zależne od oszacowania wielkości populacji docelowej.

##### Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Najważniejsze ograniczenie niniejszej analizy wynika z niemożności precyzyjnego oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. Dostępne źródła pozwalają ustalić liczbę chorych na NDRP o utkaniu gruczolakoraka w wysokim stopniu zaawansowania (IIIB/IV). Brak jest natomiast danych o proporcjach pacjentów stosujących leczenie w I i II linii. Dlatego też zdecydowano się oprzeć oszacowanie populacji o opinię ekspertów klinicznych, którzy wskazali na liczbę 1 000 chorych kwalifikujących się do leczenia w II linii terapii. Ponadto eksperci ocenili proporcje sprzedaży leków dostępnych w ramach programu lekowego (pemetreksed) oraz katalogu chemioterapii (docetaksel) w scenariuszu istniejącym oraz nowym. W sytuacji braku szczegółowych danych niezbędnych do określenia liczebności populacji docelowej, opinia ekspertów wydaje się być jedynym możliwym źródłem wiarygodnego oszacowania.”

- „W niniejszej analizie zdecydowano się przyjąć średni czas trwania leczenia wyznaczony na podstawie krzywej PFS dla chorych leczonych odpowiednio nintedanibem, docetakselem w terapii skojarzonej i monoterapii, oraz pemetreksedem (na podstawie modelu ekonomicznego). Pierwotnie model ekonomiczny zakłada średni czas leczenia obliczany na podstawie krzywej przeżycia dla leczonych poszczególnymi rodzajami terapii (np. dla nintedanibu daje to wynik równy 5,53 miesiąca). Ponieważ jednak, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem i treścią programu lekowego, poszczególne środki terapeutyczne mają być stosowane do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, w analizie wpływu na budżet zdecydowano się przyjąć wynik średniego czasu leczenia obliczony na podstawie krzywej PFS. Ponadto, o czym wspomniano już w rozdziale dotyczącym długości trwania leczenia nintedanibem, w modelu ekonomicznym estymowano krzywe PFS rozkładem Weibulla (dla porównania z pemetreksedem) oraz rozkładem logarytmiczno-normalnym (dla porównania z docetakselem w monoterapii), co skutkowało pojawieniem się dwóch wariantów dla przyjęcia średniego czasu trwania leczenia. Z uwagi na wymianę w scenariuszu nowym nintedanibu (podawanego z docetakselem) z docetakselem w monoterapii, przyjęto wariant średniego czasu trwania leczenia dla danych z porównania z docetakselem (dla nintedanibu dało to średni czas trwania leczenia równy 5,26 miesięcy), co jednocześnie jest wyborem konserwatywnym (czas leczenia w drugim wariantcie wynosił 4,94 miesiąca).”
- „Ograniczenia analizy wynikają także z oszacowania kosztów terapii w ramach wprowadzanego programu lekowego. Ponieważ, zarówno docetaksel, jak i nintedanib, nie są obecne w programie lekowym, przyjęto odpowiednie założenia dotyczące kosztów monitorowania w ramach każdego rodzaju terapii. Dla docetakselu przyjęto koszt monitorowania jak dla pemetreksedu, ponieważ koszt ten w sytuacji, kiedy docetaksel był jeszcze w programie lekowym, równał się kosztom monitorowania dla pemetreksedu. W przypadku monitorowania terapii nintedanibem nie brano pod uwagę kosztów monitorowania dla innych leków z programu (erlotynib i gefitynib), ponieważ dla tych leków konieczne jest wykonywanie badań pod kątem występowania mutacji EGFR (co zwiększa koszty monitorowania). W związku z tym koszt monitorowania terapii nintedanibem przyjęto jako równy kosztom monitorowania dla pemetreksedu, dla którego, podobnie jak dla nintedanibu, nie stosuje się ograniczenia populacji do chorych z obecnością mutacji EGFR.”

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji w analizie wnioskodawcy oszacował na podstawie opinii ekspertów („Opinie ekspertów klinicznych dot. niedrobnokomórkowego raka płuc zaprezentowane podczas Advisory Board, które miało miejsce 19 marca 2015 r.” AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.3). Oszacowania populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oraz populacji docelowej wskazanej we wniosku, odnoszą się wyłącznie do pacjentów z negatywnym lub niewykrytym statusem mutacji EGFR.

Założenia dotyczące przyjętych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie opisano w niniejszej AWA w rozdziale 5.1.2.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Populacja docelowa *	1 000	1 000
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu aktualnym	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	300	300

\* II linia leczenia NDRP o utkaniu gruczolaka

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż liczebność populacji z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o utkaniu gruczolaka leczonych w II linii chemioterapią wyniesie ok. 1 000 osób. W związku z brakiem refundacji nintedanibu przyjęto, iż żaden pacjent nie będzie stosował tej technologii w scenariuszu aktualnym. Według wnioskodawcy, w wyniku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, do programu lekowego (dotyczy chorych, u których nie badano lub nie wykryto mutacji EGFR) będzie kwalifikowanych rocznie 500 chorych, z czego ok. 300 pacjentów będzie stosowało nintedanib w skojarzeniu z docetakselem, zaś pozostałe osoby będą przyjmować pemetreksed. Pozostałych 500 pacjentów będzie leczonych docetakselem dostępnym w ramach katalogu chemioterapii.

**Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, roczne koszty [mln zł]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]	
	bez RSS	z RSS
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszty terapii NINT+DOC	0,0	0,0
Koszty terapii DOC	5,8	5,8
Koszty terapii PEM	5,9	5,9
Koszty całkowite	11,7	11,7
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszty terapii NINT+DOC	■	■
Koszty terapii DOC	■	■
Koszty terapii PEM	■	■
Koszty całkowite	30,4	28,0
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszty terapii NINT+DOC	■	■
Koszty terapii DOC	■	■
Koszty terapii PEM	■	■
Koszty całkowite	18,7	16,3

Oszacowane przez wnioskodawcę wydatki są identyczne dla I oraz II roku refundacji, w związku z czym w niniejszym raporcie przedstawiono koszty w ujęciu rocznym (1 rok). Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Vargatef we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną rocznie o ok. 18,7 mln zł. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną o ok. 16,3 mln zł rocznie.

**Tabela 24. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne, perspektywa NFZ**

Scenariusz	Perspektywa NFZ [mln zł]	
	bez RSS	z RSS
Analiza podstawowa	18,7	16,3
Scenariusz minimalny	15,1	13,0
Scenariusz maksymalny	22,2	19,6

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wydatki NFZ w scenariuszu minimalnym w wariantcie bez RSS będą rocznie wyższe o ok. 15,1 mln zł, natomiast w wariantcie z RSS będą wyższe o ok. 13,0 mln zł. W scenariuszu maksymalnym w wariantcie bez RSS wydatki NFZ będą rocznie wyższe o ok. 22,2 mln zł, natomiast w wariantcie z RSS o ok. 19,6 mln zł.

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	Komentarz pod tabelą.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że po dwóch lat od momentu wprowadzenia leku do programu lekowego, nastąpi stan równowagi rynkowej. Wybór długości horyzontu czasowego w opinii analityków Agencji można uznać za zasadny.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizie klinicznej i ekonomicznej uwzględniono dodatkowo pemetreksed, jednakże w opinii analityków Agencji podstawowym komparatorem powinna być monoterapia docetakselem.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek Vargatef aktualnie nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Wyniki oszacowań w BIA wnioskodawcy wskazują na identyczne wielkości populacji i kosztów refundacji dla I i II roku refundacji. Wielkości dostaw wskazane we wniosku w opinii analityków Agencji nie będą wystarczające dla oszacowanej populacji docelowej. Wskazana we wniosku wielkość dostaw, zgodnie z obliczeniami analityków Agencji, wskazuje na ok. 50 pacjentów w 2016 r. oraz ok. 100 w 2017 r., nie zaś dla ok. 300 pacjentów rocznie, jak wynikałoby to z BIA wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	Utworzenie nowej grupy limitowej wnioskodawca uzasadnia m.in. odmienną, doustną drogą podania, niż dotychczasowych leków stosowanych w ww. programie lekowym (wlew dożylny). W opinii analityków Agencji właściwszym uzasadnieniem jest wskazanie na odmienny mechanizm działania od innych leków refundowanych w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK / NIE	Niepewność oszacowania wielkości populacji docelowej wnioskodawca ocenił wskazując wyniki w scenariuszach minimalnym i maksymalnym, przy uwzględnieniu różnych wartości wielkości populacji. Poza oceną alternatywnych wielkości populacji wnioskodawca nie przeprowadził dodatkowych analiz pozwalających na ocenę niepewności pozostałych parametrów wykorzystywanych w modelu.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza wskazanymi ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.



## Populacja

Opisy populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, a także populacji docelowej wskazanej we wniosku, odnoszą się do pacjentów z negatywnym lub niewykrytym statusem mutacji EGFR leczonych chemioterapią w II linii leczenia. Według wnioskodawcy „dla pacjentów z obecnością mutacji nintedanib nie będzie stanowił opcji terapeutycznej” (BIA wnioskodawcy, rozdział 2.3.1.). Biorąc jednak pod uwagę wszystkich pacjentów, u których nintedanib może być zastosowany, oszacowania wnioskodawcy powinny obejmować zarówno chorych bez, jak i z obecnością mutacji EGFR. Niezależnie od powyższego w opinii analityków Agencji słuszne jest przyjęte przez wnioskodawcę założenie, iż nintedanib w skojarzeniu z docetakselem nie będzie przejmował udziałów leków z grupy TKI EGFR.

Populację docelową (tj. II linia leczenia z wykorzystaniem terapii skojarzonej NINT+DOC) w scenariuszu podstawowym wnioskodawca oszacował na podstawie opinii ekspertów. W scenariuszu maksymalnym wielkość populacji oparto na danych pochodzących od producenta, zaś w celu wyznaczenia liczebności populacji w scenariuszu minimalnym wykorzystano różnicę między scenariuszem podstawowym a maksymalnym. Niezależnie od źródła (eksperti wnioskodawcy, eksperci Agencji) wszystkie dane wskazują na ok. 1 000 pacjentów leczonych w drugiej linii, z czego do terapii nintedanibem kwalifikować się będzie ok. 300 pacjentów.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poza przeprowadzeniem analizy scenariusza minimalnego oraz maksymalnego wnioskodawca nie wykonał dodatkowych analiz wrażliwości pozwalających na ocenę niepewności innych parametrów wykorzystywanych w modelu.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Oszacowania wpływu na budżet płatnika po uzyskaniu zgody na refundację leku Vargatef we wnioskowanym wskazaniu wskazują na dodatkowe wydatki dla płatnika publicznego, także po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka. Jest to związane z dodaniem nintedanibu do stosowanej aktualnie terapii docetakselem, a z którego schematu leczenia, wg założeń wnioskodawcy, skorzysta 30% pacjentów populacji docelowej.

W związku z refundacją leku Vargatef we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego, pacjenci ponoszą niewielkie dodatkowe koszty związane z leczeniem działań niepożądanych.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania w wyniku wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji (założono zgodnie z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej 25% redukcję obowiązującej urzędowej ceny zbytu leku). W analizie, w związku ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej, uwzględniono następujące leki:

- trastuzumab.

Wyniki Analizy Racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [mln zł]**

Parametr	Rok I	Rok II
Oszczędności (wynik minimalny AR)	56,90	56,90
Dodatkowe wydatki (wariant podstawowy AWB)	18,68	18,68
Różnica (oszczędności – wydatki)	38,22	38,22

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi analityków Agencji a także ekspertów klinicznych do proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

W opinii analityków Agencji przedłożony projekt programu lekowego jest zgodny z zapisami badania klinicznego LUME-Lung 1, a zapisy programu lekowego są uzasadnione dostępnymi danymi. Wątpliwości analityków Agencji budzą jedynie zapisy w kryteriach włączenia umożliwiające udział w programie pacjentów o ile wyniki testów wątrobowych będą następujące:

- stężenie bilirubiny w granicach normy,
- stężenie aminotransferaz nieprzekraczające 3,5-krotnie górnej granicy normy,
- stężenie fosfatazy zasadowej nieprzekraczające 6-krotnie górnej granicy normy.

Kryteria wylączenia z badania klinicznego LUME-Lung 1 obejmowały:

- bilirubina powyżej GGN,
- aminotransferaza alaninowa (ALT) i/lub aminotransferaza asparaginowa (AST) > 1,5 × GGN.

W charakterystykach produktów leczniczych leków zawierających docetaksel wskazano następujące zapisy dotyczące dawkowania/stosowania w przypadku nieprawidłowości dot. enzymów wątrobowych:


„U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AIAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia (...). U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AIAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.”

Zgodnie z zapisami ChPL dla leku Vargatef pomimo, iż w większości odwracalne, podawanie nintedanibu było związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (AIAT, AspAT, ALP) lub podwyższenia stężenia bilirubiny. Działania niepożądane związane z wątrobą wystąpiły u 42,8% pacjentów leczonych nintedanibem, a u około jednej trzeciej pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z wątrobą stopnia ≥ 3.

W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji, wydaje się być wątpliwe podawanie docetakselu z lekiem którego stosowanie jest związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, w populacji z podwyższonymi wartościami ALT/AST czy ALP jeszcze przed podaniem leków.

Poniżej przedstawiono uwagi ekspertów klinicznych do proponowanego przez wnioskodawcę projektu programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

**Tabela 27. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii**

Ekspert	Uwagi do zapisów wnioskowanego programu lekowego
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„Brak uwag”
Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel Konsultant krajowy w dziedzinie chorób płuc	„Po szczegółowej analizie projektu programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – Leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej nintedanib” nie mam uwag do jego treści”
	„Brak uwag”

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Vargatef (nintedanib) we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.10.2015 przy zastosowaniu słów kluczowych nintedanib oraz vargatef. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje (2 pozytywne, 1 negatywna). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla Vargatef (nintedanib).**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2015</b>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komitet rekomenduje refundację nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem jako opcję w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym lub wznową miejscową niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczolowym u których nastąpiła progresja po pierwszej linii chemioterapii, tyko pod warunkiem obowiązywania uzgodnionego instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Nintedanib w skojarzeniu z docetakselem był bardziej skuteczny niż monoterapia docetakselem u pacjentów z gruczolakorakiem u których nastąpiła progresja po wcześniejszym stosowaniu chemioterapii. Komitet uważa że w najbardziej wiarygodnym wariancie wartość ICUR będzie prawdopodobnie poniżej 50 000 £/QALY.</p> <p>Komitet podsumował, że nintedan b w skojarzeniu z docetakselem spełnia kryteria NICE, aby traktować tą technologię jako wydłużającą życie w jego fazie terminalnej (end-of-life treatment).</p>
<b>SMC 2015</b>	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>SMC rekomenduje stosowanie nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym lub wznową miejscową niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczolowym po pierwszej linii chemioterapii.</p> <p>Dodanie nintedan bu do docetakselu w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IIIb/IV wydłużyło znacząco całkowite przeżycie w podgrupie pacjentów z rakiem o podtypie gruczolowym.</p> <p>Rekomendacja jest zależna od obowiązywania instrumentu dzielenia ryzyka, który poprawia efektywność kosztową nintedan bu, lub dostępności leku po cenie odpowiadającej lub niższej.</p>
<b>HAS 2015</b>	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Komisja nie rekomenduje włączenia nintedanibu na listę leków refundowanych ze środków publicznych, we wskazaniu: w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym lub wznową niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczolowym po pierwszej linii chemioterapii.</p> <p>Korzyść kliniczna: niewystarczająca* do uzasadnienia decyzji o objęciu refundacją</p> <p>Dodatkowa korzyść kliniczna: nie dotyczy</p>
<b>PBAC 2015</b>	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>PBAC nie rekomenduje włączenia nintedanibu (w skojarzeniu z docetakselem) na listę leków refundowanych ze środków publicznych, we wskazaniu: w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (wnioskowane wskazanie obejmowało histologię gruczolową, niepowodzenie cheioterapii I linii, stan sprawności <math>\leq 2</math> wg WHO).</p> <p>Decyzja wynika z faktu, iż wnioskodawca nie wykazał niegorszej (non-inferior) skuteczności niż pemetreksed, a analiza ekonomiczna była niezgodna z wnioskami z analizy klinicznej.</p>

\* ze względu na niską wiarygodność wyników

Walijski AWMSG w 2014 r. nie dokonał oceny, ze względu na prowadzoną ocenę brytyjskiego NICE. Irlandzki NCPE w 2015 r. wskazał na potrzebę wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej.

Niemiecki IQWiG w 2015 r. wskazał, iż w podgrupie pacjentów z przerzutami do mózgu istnieje wskazanie w kierunku mniejszych korzyści, natomiast u pacjentów bez przerzutów do mózgu istnieją małe dodatkowe korzyści z terapii nintedanibem w połączeniu z docetakselem u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym lub wznową miejscową niedrobnokomórkowego raka płuca o podtypie gruczołowym po pierwszej linii chemioterapii.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 29. Finansowanie wnioskowanego (100 mg x 60 kaps.) leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	nie istnieją	nie
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	nie istnieją	nie
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	nie istnieją	nie
Norwegia	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100% (refundacja od 1 lipca 2015 r.)	nie istnieją	nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Vargatef (100 mg x 60 kaps.) jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

**Tabela 30. Finansowanie wnioskowanego (100 mg x 120 kaps.) leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	nie istnieją	nie
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	100%	nie istnieją	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	nie istnieją	nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	nie istnieją	nie
Norwegia	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100% (refundacja od 1 lipca 2015 r.)	nie istnieją	nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	nie istnieją	nie
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Vargatef (100 mg x 120 kaps.) jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

**Tabela 31. Finansowanie wnioskowanego (150 mg x 60 kaps.) leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	nie istnieją	nie
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie istnieją	nie dotyczy
Irlandia	100%	nie istnieją	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	nie istnieją	nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	nie istnieją	nie
Norwegia	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	lek nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100% (refundacja od 1 lipca 2015 r.)	nie istnieją	nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	nie istnieją	nie
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Vargatef (150 mg x 60 kaps.) jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.




## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac nad raportem otrzymano 3 odpowiedzi.

Tabela 32. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Opinia
<p><b>Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p><b>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych</b></p> <p>Finansowanie nintedanibu stosowanego łącznie z docetakselem podczas drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem cisplatyny lub karboplatyny) jest uzasadnione na podstawie wyników badania III fazy LUME-Lung 1 [Reck i wsp. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15: 143-155]. Nintedanib stosowany łącznie z docetakselem – w porównaniu do docetakselu i placebo – znamienne wydłużył czas przeżycia całkowitego u chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego (mediana – odpowiednio – 12,6 i 10,3 miesiąca, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o 27%). W grupie chorych na raka gruczołowego uzyskano również znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana – odpowiednio – 4,0 i 2,8 miesiąca, co odpowiada zmniejszeniu ryzyka progresji o 23%). U chorych leczonych nintedanibem i docetakselem występowały częściej – niż u otrzymujących docetaxel i placebo – niektóre działania niepożądane (biegunka i zwiększenie aktywności transaminaz), co nie wpłynęło negatywnie na wynik oceny jakości życia chorych.</p> <p><b>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych</b></p> <p>Nie dotyczy – należy rozważyć możliwość finansowania ocenianej technologii medycznej.</p> <p><b>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych</b></p> <p>Stosowanie nintedanibu łącznie z docetakselem podczas drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem cisplatyny lub karboplatyny) można rozważać u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z rozpoznaniem raka gruczołowego (stopnie zaawansowania IV lub IIIB poza możliwościami stosowania miejscowego leczenia);</li> <li>• z bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności (stopnie 0 lub 1 według klasyfikacji ECOG);</li> <li>• z obecnością zmian tzw. mierzalnych;</li> <li>• bez obecności przeciwwskazań do stosowania leczenia anty-angiogenne (cechy martwicy w obrębie zmian nowotworowych, umiejscowienie zmian w okolicy dużych naczyń klatki piersiowej, występowanie silnego krwioplucia lub krwawień w ciągu 6-miesięcznego okresu poprzedzającego leczenie, występowanie powikłań zakrzepowo-zatorowych w ciągu 6-miesięcznego okresu poprzedzającego leczenie, obecność niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego);</li> <li>• bez obecności nowotworowych przerzutów o charakterze objawowym, wymagających leczenia przeciwdrgawkowego lub nie leczonych przyczynowo (leczenie chirurgiczne lub/i radioterapia).</li> </ul>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel</b> Konsultant krajowy w dziedzinie chorób płuc</p>	<p><b>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych</b></p> <p>Uważam, że lek Vargatef powinien być finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (leczenie przy wykorzystaniu substancji czynnej nintedanib). Wskazaniem do podawania leku jest terapia w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (nintedanib w skojarzeniu z docetakselem) dla dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.</p> <p><b>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych</b></p> <p>–</p> <p><b>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych</b></p> <p>Rak płuca jest najczęściej z występujących nowotworów i jest na pierwszym miejscu pod względem przyczyn umieralności wśród wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi około 80% wszystkich zdiagnozowanych raków płuca. Chorzy z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą wymienionego typu histologicznego stanowią ok. 40% wszystkich chorych na raka płuca. Wyniki leczenia przeciwnowotworowego są niezmiennie od wielu lat niezadowalające, mimo prowadzenia licznych badań w dziedzinach podstawowych i klinicznych.</p> <p>Dotychczas ze środków publicznych portfolio leków przeznaczonych do leczenia w II linii chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca było ograniczone. Wprowadzenie finansowania w ramach programu lekowego dla leku Vargatef w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca rozszerzy dotychczas ograniczone możliwości terapeutyczne u pacjentów z tym wskazaniem i umożliwi stosowanie u nich skuteczniejszej metody leczenia.</p>

Ekspert	Opinia
	<p><b>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych</b></p> <p>Na podstawie wyników badań klinicznych wykazano, że nintedanib w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu do docetakselu istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby. Dodatkowo, wykazano istotny statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których choroba była kontrolowana.</p> <p><b>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych</b></p> <p>–</p> <p><b>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych</b></p> <p>Rak płuca w Polsce i na świecie należy do najczęściej rozpowszechnionych nowotworów. Niedrobnokomórkowy rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem płuc – stanowi około 80% wszystkich zdiagnozowanych raków płuca. Na podstawie wyników badań klinicznych wykazano, że nintedanib w skojarzeniu z docetakselem w porównaniu do docetakselu istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby. Dodatkowo, wykazano istotny statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których choroba była kontrolowana. Wprowadzenie programu lekowego dla leku Vargatef w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca poprawi możliwości terapeutyczne u pacjentów z tym wskazaniem i umożliwi stosowanie u nich skutecznej metody leczenia.</p>

## 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.09.2015 r., znak PLR.4600.1672.2015.10.KB (data wpływu do AOTMiT 22.09.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 120 kapsułek, kod EAN 5909991203894
- Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsułek, kod EAN 5909991203900
- Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 60 kapsułek, kod EAN 5909991203887

w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

### Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP 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.

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%)
- gruczolowy (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%)
- wielkokomórkowy (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%)

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca (klasyfikacja TNM).

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 1/3 wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15% u kobiet. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują na ok. 20-22 tys. zachorowań i zgonów rocznie (z czego ok. 70-80% dotyczy mężczyzn).

O wyborze metody terapeutycznej decyduje ocena zaawansowania choroby. Obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M) z wykorzystaniem skali TNM. Według siódmej edycji klasyfikacji TNM z 2010 r. wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak ukryty, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, N2), IV (każde T, każde N, M1).

Chorych w stopniu I, II i części w stopniu IIIA poddaje się leczeniu chirurgicznemu (doszczętna resekcja płuca), rozważona może być także radioterapia czy chemioterapia pooperacyjna, ewentualnie przedoperacyjna. Gorzej rokujący pacjenci w stopniu IIIA oraz lepiej rokujący pacjenci w stopniu IIIB powinni otrzymać radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie pacjentów gorzej rokujących w stopniu IIIB oraz w stopniu IV ma charakter wyłącznie paliatywny i stosuje się u nich chemioterapię, inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR w przypadku pacjentów EGFR-pozytywnych, paliatywną radioterapię lub leczenie objawowe.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.86) w leczeniu raka płuca, spośród technologii wskazywanych w wytycznych klinicznych, dostępne są leki zawierające substancje czynne docetaksel, pemetreksed, erlotynib, gefitynib.

W niniejszej analizie jako komparator zostały wybrane docetaksel oraz pemetreksed. Słuszność tego wyboru wnioskodawca uzasadnił stosowaniem tych opcji w ramach praktyki klinicznej w Polsce. W opinii analityków wybór komparatorów jest słuszny, przy czym wydaje się zasadne traktowanie docetakselu jako pierwszorzędowego komparatora, natomiast pemetreksed jako drugorzędowy.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ze względu na charakter problemu decyzyjnego (wybór komparatora) w niniejszej AWA przedstawiono opis oraz wyniki wyłącznie z badania LUME-Lung 1, które jako jedyne badanie kliniczne z randomizacją w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy, dotyczy stosowania nintedanibu w skojarzeniu z docetakselem.

Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków Agencji przedstawiono w rozdziale 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy. W rozdziale tym wskazano również zidentyfikowane przez analityków AOTMiT dodatkowe ograniczenia porównania pośredniego z pemetreksedem, uwagi dotyczące wyboru komparatorów przez wnioskodawcę, wraz z oceną pozostałych kryteriów włączenia/wykluczenia przedstawiono natomiast w rozdziale 4.1.1 niniejszej AWA.

W badaniu LUME-Lung 1 mediana wieku pacjentów w obydwu grupach wyniosła 60 lat (zakres 53-67). Odsetek mężczyzn wynosił 72,7%. Do badania zostali włączeni głównie pacjenci rasy kaukaskiej (81%) i żółtej (18%). Stopień sprawności wg ECOG wynosił 0 u ok. 29%, natomiast 1 u ok. 71%. Rak płaskonabłonkowy występował u 42%, natomiast gruczolakorak u 50% pacjentów.

Do analizy skuteczności włączono 1 314 pacjentów: 655 otrzymywało NINT+DOC, natomiast 659 PLC+DOC. W podgrupie pacjentów z typem histologicznym gruczolakoraka (322 w grupie NINT+DOC oraz 336 w grupie PLC+DOC) czas do wystąpienia progresji choroby był dłuższy w grupie NINT+DOC w porównaniu do grupy PLC+DOC, HR = 0,77 (95%CI: 0,62; 0,96) w pierwszej analizie, HR = 0,84 (95%CI: 0,71; 1,00) w końcowej analizie. Przeżycie całkowite było dłuższe w grupie NINT+DOC (12,6 mies.) w porównaniu do grupy PLC+DOC (10,3 mies.), HR = 0,83 (95%CI: 0,70; 0,99).

## Analiza bezpieczeństwa

Do analizy skuteczności włączono 1 307 pacjentów: 652 otrzymywało NINT+DOC, natomiast 655 PLC+DOC. W analizach wnioskodawcy zgodnie z przedmiotem wniosku przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z gruczolakorakiem (320 z grupy NINT+DOC oraz 333 z grupy PLC+DOC).

W subpopulacji pacjentów z gruczolakorakiem w grupie NINT+DOC częściej niż w grupie PLC+DOC występowały: ZN prowadzące do zgonu w tym związane z progresją choroby oraz niezwiązane z progresją choroby, ZN prowadzące do przerwania leczenia, ZN prowadzące do zmniejszenia dawki nintedanibu/placebo, ZN prowadzące do zmniejszenia dawki docetakselu, poważne zdarzenia niepożądane, dowolne zdarzenia niepożądane, biegunka, wzrost ALT, wzrost AST, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej. Podobny profil bezpieczeństwa obserwowany był w populacji ogólnej badania.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Według modelu wnioskodawcy, biorąc pod uwagę wyniki z perspektywy wspólnej oraz zaproponowany RSS, stosowanie NINT + DOC w porównaniu z DOC wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 0,22 QALY, przy koszcie wyższym o ██████████. W wariantcie bez RSS stosowanie NINT + DOC w porównaniu z DOC wiąże się z kosztem wyższym o 62 471 zł (ICUR = 287 189 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej dla porównania NINT + DOC vs DOC oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, są równe wysokości progów<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą kolejno ██████████

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według wnioskodawcy, w wyniku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, do programu lekowego (dotyczy chorych, u których nie badano lub nie wykryto mutacji EGFR) będzie kwalifikowanych rocznie 500 chorych, z czego ok. 300 pacjentów będzie stosowało nintedanib w skojarzeniu z docetakselem, zaś pozostałe osoby będą przyjmować pemetreksed.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Vargatef we wnioskowanym wskazaniu, w wariantcie nieuwzględniającym RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną rocznie o ok. 18,7 mln zł. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, roczne wydatki NFZ wzrosną o ok. 16,3 mln zł rocznie.

<sup>5</sup> 125 955 zł/QALY

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Przedłożony projekt programu lekowego jest zgodny z zapisami badania klinicznego LUME-Lung 1. W opinii analityków Agencji, zapisy programu lekowego są uzasadnione dostępnymi danymi. Żaden z ankietowanych ekspertów nie zgłosił uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 4 rekomendacje: 2 pozytywne (NICE 2015, SMC 2015) i 2 negatywne (HAS 2015, PBAC 2015). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyści kliniczne związane z wydłużeniem życia, jednocześnie zaznaczając, iż obowiązywanie pozytywnej oceny jest zależne od obowiązywania ustalonych instrumentów dzielenia ryzyka. W rekomendacjach negatywnych wskazuje się brak wystarczającej korzyści klinicznej lub brak wykazania skuteczności klinicznej wobec właściwego komparatora.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

LUME Lung 1	Reck M. et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> 2014; 15: 143–55.
-------------	--

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2014	Nintedanib (Vargatef®); Reference No. 963; nintedanib (Vargatef®) 150 mg capsule, nintedanib (Vargatef®) 100 mg capsule; 20/08/2014
ESMO 2014	Reck M. et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 25 (Supplement 3): iii27–iii39, 2014.
IQWiG 2015	IQWiG Reports – Commission No. A15-01; Nintedanib – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1; version 1.0, 2015
NCCN 2015	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2015, 06/11/15.
NCPE 2015	National Centre for Pharmacoeconomics; Nintedanib (Vargatef®); 10/02/2015
PTOK 2013	Krzakowski M., Warzocha K. et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. <i>Via Medica</i> , Gdańsk 2013.
NICE 2015	Nintedanib for previously treated locally advanced, metastatic, or locally recurrent non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. Published: 22 July 2015. <a href="http://nice.org.uk/guidance/ta347">nice.org.uk/guidance/ta347</a>
SMC 2015	Scottish Medicine Consortium. Nintedanib 100mg and 150mg soft capsules (Vargatef®) SMC No. (1027/15) 6 March 2015
PBAC 2015	Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting. NINTEDANIB 100 mg capsule, 60, 150 mg capsule, 60; Ofev®; Boehringer Ingelheim Pty Ltd.
HAS 2015	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 1er juillet 2015. VARGATEF 100 mg, capsule molle B/ 60 (CIP: 34009 300 026 6 7). B/ 120 (CIP: 34009 300 011 6 5) VARGATEF 150 mg, capsule molle B/ 60 (CIP: 34009 300 011 7 2).

### Pozostałe publikacje

ChPL Vargatef	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vargatef (21.11.2014)
MZ 28102015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.86)

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza problemu decyzyjnego. [redacted], Warszawa 2015.
- Załącznik 2. Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza skuteczności klinicznej. [redacted]  
[redacted], Warszawa 2015.
- Załącznik 3. Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza ekonomiczna. [redacted]  
[redacted] Warszawa 21.12.2015.
- Załącznik 4. Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na budżet. [redacted] Warszawa 21.12.2015.
- Załącznik 5. Nintedanib (Vargatef®) w niedrobnokomórkowym raku płuc. Analiza racjonalizacyjna. [redacted]  
[redacted], Warszawa 21.12.2015.
- Załącznik 6. Nintedanib (Vargatef®) w II linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza kliniczna – aktualizacja. [redacted], Warszawa 2015.
- Załącznik 7. Projekt uzgodnionego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”