



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktów leczniczych Tagrisso
(ozymertynib) w ramach programu lekowego:
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.7.2017

Data ukończenia: 12 maja 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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: AstraZeneca AB.

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.

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (kortykotropina)
ADRs	działania niepożądane (ang. <i>Adverse Drug Reactions</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
AFA	afatynib
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	kryterium informacyjne Aka ka (ang. <i>Akaike's Information Criterion</i>)
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AW	analiza wnioskodawcy
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CIS	cisplatyna
CNS / OUN	ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>Central Nervous System</i>)
CRB	karboplatyna
ctDNA	wolno krążące DNA nowotworowe (ang. <i>Circulating Tumour DNA</i>)
CTH	chemioterapia
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>Cost Utility Ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DOC	docetaksel
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERL	erlotyn b
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GEF	gefitynib
GEM	gemcytabina
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)

ILD	śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>Interstitial Lung Disease</i>)
IS	wynik istotny statystycznie (ang. <i>Statistically Significant</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
Lek	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.)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MID	minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>Minimally Important Difference</i>)
mITT	zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics Ireland
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NS	wynik nieistotny statystycznie (ang. <i>Statistically Insignificant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
OZM	ozymertyn b
PAC	paklitaksel
P-CTH	chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (ang. <i>Platin-Based Chemotherapy</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICO	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PMX	pemetreksed
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QTc	skorygowany odstęp QT
QTcF	skorygowany odstęp QT obliczony wzorem Fridericia
RB	korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)

RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)
RM/MR	rezonans magnetyczny
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RP/RK	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
T790M	mutacja T790M w genie EGFR
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TKI	inh bitory receptorowe kinaz tyrozynowych (ang. <i>Tyrosine-kinase inhibitor</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WIN	winorelbina
WLF	wysokość limitu finansowania
WLR	wykaz leków refundowanych
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
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	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	23
3.4. Rekomendowane i stosowane technologie medyczne	25
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	25
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	46

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46
4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	51
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.4.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	61
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	70
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	72
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Opinie ekspertów klinicznych	77
12.	Kluczowe informacje i wnioski	78
13.	Źródła.....	82
14.	Załączniki.....	84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.03.2017 r.
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLR.4600.2110.3.2016.MS

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Tagrisso, ozymertynib, tabl. powl. 40 mg, 30 tabl. powl., EAN 5000456012058
 - Tagrisso, ozymertynib, tabl. powl. 80 mg, 30 tabl. powl., EAN 5000456012065
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”



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:

- Tagrisso, ozymertynib, tabl. powl. 40 mg, 30 tabl. powl., EAN 5000456012058 – 
- Tagrisso, ozymertynib, tabl. powl. 80 mg, 30 tabl. powl., EAN 5000456012065 – 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14
02-676 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 6 marca 2017 r. (data wpływu do AOTMiT 7 marca 2017 r.), znak PLR.4600.2110.3.2016.MS, 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. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Tagrisso (ozymertynib)**:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabletek, EAN: 5000456012058 oraz
- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabletek, EAN: 5000456012065

w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)**”.

Pismami z dnia 25 kwietnia 2017 r. wnioskodawca zwrócił się z prośbą do Ministra Zdrowia o zmianę nazwy programu lekowego z „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)” na „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34)” dla obydwu produktów leczniczych Tagrisso.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 6 kwietnia 2017 r., znak OT.4351.7.2017.AZa.2. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28 kwietnia 2017 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o. Sp. k., Kraków, grudzień 2016 r.,
- Analiza kliniczna. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o. Sp. k., Kraków, grudzień 2016 r.,
- Analiza ekonomiczna. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o. Sp. k., Kraków, maj 2017 r.,
- Analiza wpływu na budżet. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o. Sp. k., Kraków, maj 2017 r.,
- Analiza racjonalizacyjna. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. [redacted] HTA Consulting Sp. z o.o. Sp. k., Kraków, maj 2017 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Tagrisso (ozymertyn b), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabletek, EAN: 5000456012058 - Tagrisso (ozymertyn b), tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabletek, EAN: 5000456012065
Kod ATC	L01XE35: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej
Substancja czynna	ozymertynib
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z zapisami programu lekowego 'Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C34.0)'
Dawkowanie	Zgodnie z ChPL: 80 mg p.o. 1/doba do czasu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI), nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI. W badaniach in vitro wykazano, że ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M. Takie oddziaływanie prowadzi do zahamowania wzrostu komórek, lecz wykazuje istotnie mniejszą aktywność wobec EGFR w komórkach linii dzikich. Podanie ozymertynibu doustnie in vivo prowadzi do zmniejszenia guza nowotworowego zarówno w przypadku heteroprzeszczepu komórek NDRP z mutacjami EGFRm oraz T790M, jak i w przypadku modeli raka płuca u myszy transgenicznym.

[Źródło: ChPL Tagrisso]

Oprócz wnioskowanych produktów leczniczych dopuszczone do obrotu są również inne dwa opakowania – w dawce 40 mg i 80 mg po 28 tabletek.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	W procedurze centralnej: I. 04.02.2016 – warunkowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu II. 26.04.2017 – zmiana pozwolenia warunkowego na bezwarunkowe
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	I. Przedłożenie raportu z badania klinicznego III fazy AURA3 , w którym u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP z obecną mutacją T790M w genie EGFR poddaje się ocenie ozymertynib w porównaniu do dwulekowego schematu chemioterapii zawierającego pochodne platyny. II. Ze względu na przedstawienie w dniu 30 września 2016 r. wstępnych danych z badania AURA3, które stanowiły wypełnienie szczególnych obowiązków dotyczących warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, warunki te uległy zniesieniu .
Symbol czarnego trójkąta	TAK

[Źródło: ChPL Tagrisso, Tagrisso EMA]

Wnioskowany produkt leczniczy w Unii Europejskiej we wnioskowanym wskazaniu pierwotnie **został warunkowo dopuszczony do obrotu na podstawie danych pochodzących z dwóch badań klinicznych**

jednoramiennych o bardzo podobnym schemacie – **badania I/II fazy AURA (w tym AURAex) oraz badania II fazy AURA2, które w trakcie oceny rejestracyjnej były w toku.** W badaniach tych pierwszorzędownym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. ORR) mierzona kryteriami RECIST 1.1. i kalkulowana jako odsetek pacjentów z najlepszą obiektywną odpowiedzią będącą sumą potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (ang. CR) i częściowej (ang. PR). Wśród drugorzędowych punktów końcowych były m.in. zmniejszenie wielkości guza, a także parametry ciągłe, takie jak przeżycie całkowite, czas wolny od progresji oraz czas trwania odpowiedzi, które jednak ze względu na brak grupy kontrolnej nie były możliwe do właściwej oceny. Z tego powodu jako warunek dopuszczenia do obrotu wskazano na konieczność przeprowadzenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP z obecną mutacją T790M w genie EGFR badania klinicznego III fazy, randomizowanego, w którym ocenione miało być podanie ozymertynibu vs klasyczna chemioterapia dwulekowa zawierająca pochodne platyny – AURA3.

Źródło: ChPL Tagrisso 1, EMA RMP, KE 04.02.2016, KE 14.12.2016, KE 24.03.2017

Warto zauważyć, że **ze względu na szybką rejestrację, wnioskowany lek ma opracowany także obszerny Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. RMP)**, w ramach którego podmiot odpowiedzialny, oprócz badania AURA3, ma przeprowadzić szereg innych badań nad ozymertynibem – od I do III fazy, a także obserwacyjnych, które mają dostarczyć dalszych danych odnośnie niejasności związanych m.in. z jego farmakokinetyką i bezpieczeństwem, a także dalszych danych o jego skuteczności, w tym w odniesieniu do innych wskazań dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca. Efektywność ozymertynibu ma być wyjaśniana m.in. w aspekcie ryzyka rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, wydłużenia odcinka QT, ciężkich reakcji skórnych, ostrej biegunki, zaburzeń w obrębie oka, zaburzeń wątroby czy wpływu na płód i potencjału przechodzenia leku do mleka matki. Mają być także dostarczone dzięki temu dalsze dane na temat długotrwałej ekspozycji na lek, stosowania u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek, umiarkowaną i ostrą niewydolnością wątroby, z przynajmniej ograniczoną zdolnością do samoopieki, z przerzutami do mózgu i objawami na tym tle oraz u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej (w tych grupach lek nie był przebadany u wystarczającej liczby pacjentów lub nie był przebadany w ogóle).

Wśród wszystkich badań wymienionych w RMP, oprócz badania AURA3, nie ma badań porównawczych istotnych ze względu na problem decyzyjny niniejszej AWA.

Źródło: EMA RMP

Wraz z **początkiem maja 2017 roku** na stronie Komisji Europejskiej pojawiła się nowa decyzja tego organu odnośnie Tagrisso, zmieniająca dotychczasowe warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu **na pozwolenie bezwarunkowe**. Stało się tak w wyniku przedstawienia dnia 30 września 2016 roku wstępnych danych z badania AURA3.

Źródło: ChPL Tagrisso 2, KE 26.04.2017

Z tych samych powodów, jakie opisano powyżej, w prawie identycznym wskazaniu w listopadzie 2015 roku ozymertynib uzyskał warunkowe dopuszczenie (*accelerated approval*) do obrotu również na terenie USA, jakkolwiek w odróżnieniu od Unii Europejskiej, jako sierocy. Warunki dopuszczenia do obrotu wskazane przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) były wówczas zbliżone do tych wymaganych przez EMA [FDA Label 1, FDA Letter 1]. Jakkolwiek, 30 marca 2017 roku, po ocenie wstępnych wyników badania AURA3, FDA zniósła warunkowe, a wydała bezwarunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla Tagrisso, przy czym wskazała m.in. na konieczność przedstawienia odpowiednio dojrzałych danych dotyczących **przeżycia całkowitego** pacjentów uczestniczących w w/w badaniu do stycznia 2018 roku. [FDA Label 2, FDA Letter 2]

Źródło: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm549683.htm>

4	nieobecność cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz brak objawów neurologicznych i brak konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu
5	możliwość oceny zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST
6	wiek powyżej 18 roku życia
7	sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG
8	wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmiażdżowa choroba płuca, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: <i>torsade de pointes</i> , polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń serca)
9	potwierdzenie prawidłowej czynności układu krwiotwórczego: - liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ - liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ - stężenie hemoglobiny $\geq 9,0 \text{ g/dl}$
10	potwierdzenie prawidłowej czynności nerek: - stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy lub - klirens kreatyniny $\geq 15 \text{ ml/min}$
11	prawidłowa czynność wątroby: - stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczające 3-krotnie górnej granicy normy u chorych z przerzutami do wątroby - aktywność transaminaz nieprzekraczająca 2,5-krotnie górnej granicy normy lub nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy w przypadku wzrostu związanego z przerzutami do wątroby
12	nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu (nadwrażliwość na lek, ciąża, karmienie piersią, inne określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego)
Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	
Określenie czasu leczenia w programie	
Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie: 1) z zasadami terapii określonymi w ust. poniżej oraz 2) z kryteriami wyłączenia z programu	
Stosowanie ozymertynibu jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych	
W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej): 1) przed leczeniem – nie wcześniej niż 1 miesiąc przed zastosowaniem pierwszej dawki leku 2) w czasie leczenia – co 3 miesiące	
Oceny zmian nowotworowych dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST	
Kryteria wyłączenia z programu	
1	progresja choroby wg kryteriów RECIST: powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany potwierdzone w badaniu przedmiotowym lub obrazowym (z wyjątkiem nowych pojedynczych zmian w OUN, które powinny być poddane leczeniu miejscowemu - leczenie chirurgiczne lub radioterapia)
2	pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym
3	toksyczność leczenia z wystąpieniem przynajmniej jednego niepożądanego działania będącego zagrożeniem życia wg kryteriów CTC AE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
4	nawracająca lub nieakceptowalna toksyczność powyżej 3 stopnia wg kryteriów CTC AE
5	nadwrażliwość na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
6	obniżenie sprawności do stopnia 3-4 wg kryteriów WHO lub ECOG
7	pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza
8	wycofanie zgody pacjenta na udział w programie
Badania przy kwalifikacji do leczenia	
1	dostępny wynik badania histologicznego lub cytologicznego, potwierdzający rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z kryteriami włączenia
2	potwierdzenie obecności mutacji T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w DNA pozyskanym z próbki tkanki guza lub wolno krążącego DNA nowotworowego (circulating tumour DNA - ctDNA) pozyskanego z próbki osocza. Ze względu na niższą inwazyjność, diagnostykę mutacji T790M można rozpocząć od ctDNA wyizolowanego z krwi obwodowej (z osocza), a w przypadku wyniku negatywnego wykonać biopsję materiału tkankowego/cytologicznego

3	obecność mutacji T790M musi być potwierdzona badaniem materiału pobranego po progresji po leczeniu TKI EGFR w pierwszej linii
4	morfologia krwi z rozmazem
5	oznaczenia stężenia kreatyniny
6	oznaczenie stężenia bilirubiny
7	oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej
8	oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
9	badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza
10	badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (sisonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej
11	test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym
12	EKG
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	
1	morfologia krwi z rozmazem
2	oznaczenie stężenia kreatyniny
3	oznaczenie stężenia bilirubiny
4	oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej
5	oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Badania wykonuje się co 3 miesiące lub częściej w razie wskazań klinicznych
Monitorowanie skuteczności leczenia	
1	badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza
2	badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia - USG, rezonans magnetyczny - MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej
	Badania wykonuje się co 3 miesiące lub częściej w razie wskazań klinicznych. Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.

Ocenę wnioskowanego programu lekowego zawarto w rozdziale poniżej.

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Wątpliwości budzi tytuł zaproponowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”, gdzie jednoznacznie wskazany został podkod ICD-10, w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Aktualnie, programy lekowe dotyczące leczenia raka płuca obejmują pacjentów kwalifikowanych do całego kodu ICD-10: C34 (tj. B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” oraz B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34)”). W analizie wpływu na budżet wnioskodawca oparł wyliczenia na danych Krajowego Rejestru Nowotworów (dotyczących pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca – ICD-10: C34) oraz danych NFZ (dotyczących wyżej wspomnianych programów), a więc opierał się o liczebność pacjentów dla całego kodu C34, a nie (zgodnie z tytułem wnioskowanego programu lekowego) C34.0. W piśmie wyjaśniającym wnioskodawca wskazał, że w zakresie wnioskowanego wskazania co do kodu ICD-10 doszło do pomyłki pisarskiej i ocena została przeprowadzona odnośnie kodu C34 zamiast podkodu C34.0. **Tytuł programu lekowego wymaga jednak korekty w tym zakresie.**

Wnioskowany program lekowy

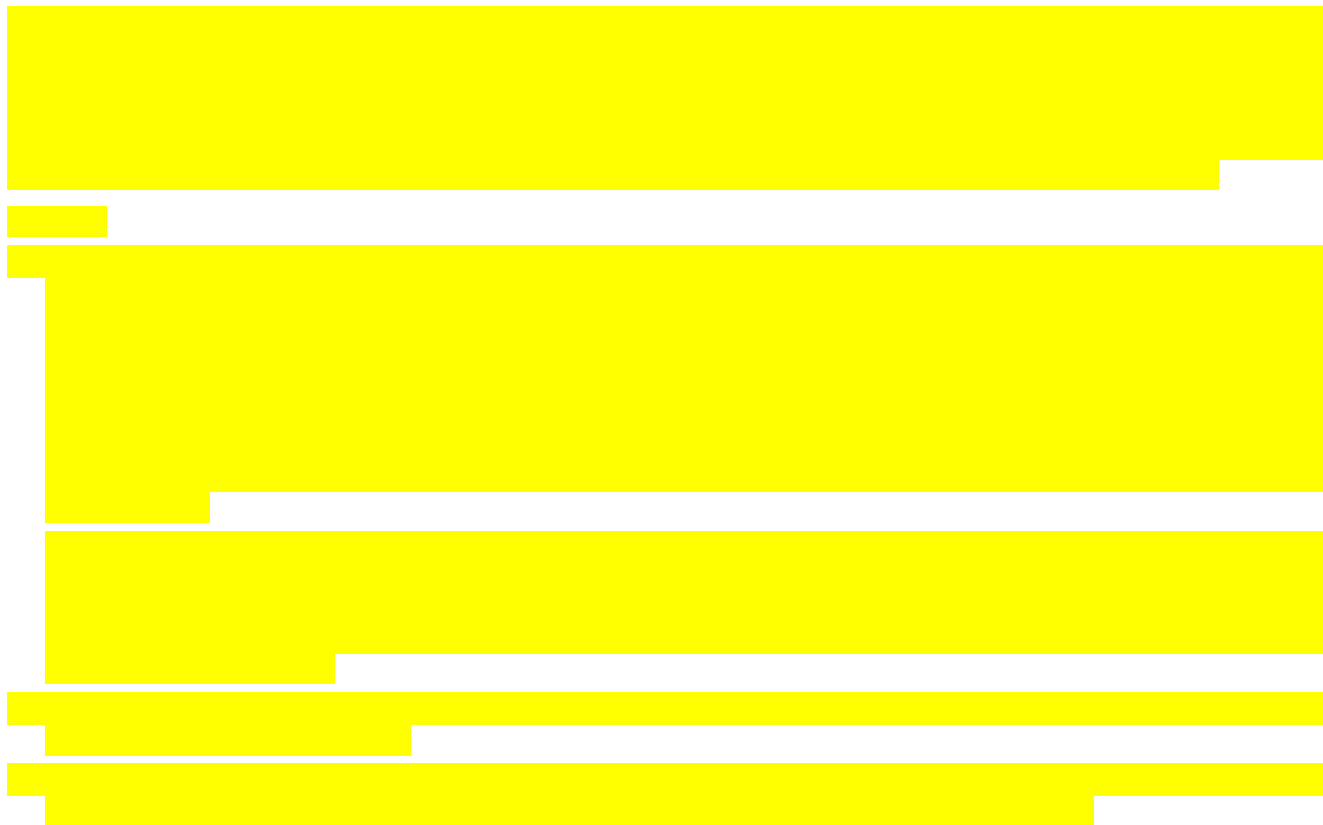
Program lekowy uwzględnia ograniczenia stosowania leku wynikające z ChPL. Wydaje się jednak, że w ramach monitorowania we wnioskowanym programie pominięto wymóg regularnego wykonywania **EKG** w ramach monitorowania bezpieczeństwa leczenia.

Uwagi analityków Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8.

Kategoria refundacyjna

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

Instrument dzielenia ryzyka (RSS)



3.2. Problem zdrowotny

ICD10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miększu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Typy histologiczne raka płuca

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczolowy (najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielkokomórkowy.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość). Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na:

1. niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP) – ok. 80-85% i
2. drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – 15%.

Źródło: PTOK 2014

Klasyfikacja

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

- **płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miększu płucnym; komórki raka złączają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczolowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogennego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.

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

Źródło: Szczeklik 2015

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację histologiczną raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO 2004*) z modyfikacją *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC 2011)* dla raka gruczolowego z 2011 r.

Tabela 5. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczolowego (2011)

Typy		Odmiany
Rak płaskonabłonkowy		- brodawkowaty - jasnokomórkowy - z drobnych komórek - podstawnokomórkowy
Raki gruczolowe (wg IASLC 2011)	- zmiana przedinwazyjna • nietypowa hiperplazja gruczolowa • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany)	- sygnetowatokomórkowy

	- gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania lepidic, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu) - inne postacie gruczolakoraka	
Rak wielkokomórkowy		- z cechami neuroendokrynności - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności - podstawnokomórkowy - rak limfoepitelioidalny - jasnokomórkowy - z fenotypem prążkowanokomórkowym
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy		
Rak drobnokomórkowy		- złożony
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego		- pleomorficzny - wrzecionowatokomórkowy - olbrzymiokomórkowy - mięsakorak - blastoma płuc
Rakowiaki		- typowy - atypowy
Raki z gruczołów typu śliniankowego		- śluzowo-naskórkowy - gruczołowo-torbielowaty - inne
Raki niesklasyfikowane		

źródło: PTOK 2014

EGFR

Mutacje somatyczne w genie EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) w komórkach niedrobnokomórkowego raka płuca zostały opisane w roku 2004, a ich obecność natychmiast powiązano z wrażliwością tych komórek na działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (TKI EGFR) — erlotynibu i gefitynibu. Zidentyfikowano mutacje punktowe (substytucje) oraz niewielkie (od kilku do kilkunastu nukleotydów) delecje lub insercje w eksonach od 18 do 21 genu EGFR. Eksony te kodują wewnątrzkomórkową domenę kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu, a występujące w nich mutacje są odpowiedzialne za nadmierną aktywność tej kinazy (mutacje aktywujące). Opisano także większe delecje genu EGFR (EGFRVII, EGFRVIII), wiążące się z utratą części zewnątrz błonowej receptora i najczęściej z obniżeniem jego aktywności.

Większość mutacji w eksonach 18–21 genu EGFR stanowią mutacje niesynonimiczne (mutacje zmiany sensu), które doprowadzają do zmiany jednego lub kilku aminokwasów w białku kinazy tyrozynowej. Zmiana ta dotyczy centrum katalitycznego enzymu i niesie ze sobą poważne skutki, polegające na stałej aktywacji kinazy tyrozynowej i szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowego, odpowiedzialnych za nadmierną proliferację i zahamowanie apoptozy komórek nowotworowych. Poziom aktywacji kinazy tyrozynowej oraz konformacja jej cząsteczki zależą od rodzaju mutacji. Substytucje są zazwyczaj związane z mniejszymi zmianami w strukturze i aktywności enzymu niż delecje czy insercje, które mogą doprowadzić do zmiany „ramki odczytu” i w konsekwencji zmienić skład aminokwasowy w większym fragmencie białka. W związku z tym można się spodziewać, że efekt działania TKI EGFR u chorych na NDRP będzie zależał od rodzaju mutacji w genie EGFR.

Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej i u około 30–40% chorych pochodzących ze wschodniej Azji. Mutacje te występują znacznie częściej u osób niepalących lub byłych palaczy oraz u chorych na raka gruczołowego. Najczęściej diagnozowaną mutacją genu EGFR u chorych na NDRP jest delecja w eksonie 19 (45–50% wszystkich mutacji) oraz substytucja L858R w eksonie 21 (40–45% wszystkich mutacji). Około 10–15% stanowią rzadkie mutacje w genie EGFR, w tym przede wszystkim insercje w eksonie 20 (ok. 40% rzadkich mutacji), substytucje G719X i E709X w eksonie 18 (ok. 30% rzadkich mutacji), substytucja L861Q w eksonie 21, **substytucja T790M w eksonie 20** oraz substytucja S768I w eksonie 20. Ponadto do rzadkich mutacji zalicza się delecje inne niż 15 nukleotydów w eksonie 19 genu EGFR. U nielicznych chorych (ale aż u 50–70% chorych z rzadkimi mutacjami) dwie różne mutacje w genie EGFR mogą współistnieć ze sobą.

Najlepiej poznano aktywność TKI EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib) w I linii leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego i przerzutowego NDRP z częstymi mutacjami w genie EGFR. W licznych badaniach klinicznych wykazano, że odsetek odpowiedzi (Response Ratio – RR) na tego rodzaju terapię wynosi około 70%, a czas wolny od progresji choroby (Progression Free Survival – PFS) przekracza 9–10 miesięcy. Nie udało się natomiast wykazać wydłużenia czasu życia (Overall Survival – OS) chorych leczonych odwracalnymi TKI EGFR (erlotynib, gefitynib), gdyż z uwagi na predyspozycje genetyczne większość z nich po niepowodzeniu chemioterapii otrzymało TKI EGFR (*cross-over*). We wczesnych badaniach klinicznych nad zastosowaniem TKI EGFR w II linii

leczenia w przeważającej mierze brali udział chorzy bez mutacji w genie EGFR lub niebadani na obecność tej mutacji. Na podstawie analiz retrospektywnych można jednak przyjąć, że efektywność TKI EGFR u chorych z aktywnymi mutacjami w genie EGFR jest niezależna od linii leczenia, a chorzy z dzikim typem genu EGFR nie odnoszą znamiennych korzyści z tego typu terapii.

Odwracalne (erlotynib i gefitynib) i nieodwracalne (afatynib) TKI EGFR są nieco bardziej skuteczne u chorych z delecją w eksonie 19 niż u chorych z substytucją L858R. Trudno jednoznacznie sprecyzować przyczyny tego zjawiska. Po początkowo skutecznym leczeniu TKI EGFR u niemal wszystkich chorych dochodzi do progresji choroby, której przyczyną jest najczęściej pojawienie się klonów komórek nowotworowych z substytucją T790M w eksonie 20 genu EGFR opornych na działanie TKI EGFR. Mutacja T790M po leczeniu TKI EGFR znacznie częściej jest wykrywana u chorych pierwotnie posiadających substytucję L858R niż delecje w eksonie 19. Wykazano także ograniczoną skuteczność odwracalnych TKI EGFR u chorych z innymi mutacjami w eksonie 20 i 18 genu EGFR, które często współistnieją z substytucją L858R. Ponadto struktura kinazy tyrozynowej EGFR jest w mniejszym stopniu zmieniona u chorych z mutacją L858R niż z delecjami w eksonie 19 genu EGFR. W ostatnich miesiącach udowodniono, że nieodwracalny TKI EGFR — afatynib, w porównaniu z chemioterapią I linii, istotnie wydłużał zarówno PFS, jak i czas życia chorych z delecją w eksonie 19 (pomimo *cross-over*). Natomiast u chorych z substytucją L858R istotnemu wydłużeniu ulegał jedynie PFS, a czas życia wydłużał się nieistotnie. Co więcej, pojawiły się doniesienia o skuteczności afatynibu w monoterapii lub w połączeniu z cetuksymabem (przeciwciałem anti-EGFR) u chorych z mutacją T790M oraz z innymi rzadkimi mutacjami w genie EGFR. Wyniki te skłaniają do przeprowadzenia pogłębionej analizy skuteczności odwracalnych TKI EGFR u chorych z różnymi mutacjami w genie EGFR.

Źródło: Krawczyk 2014

Pierwotna i wtórna oporność na odwracalne TKI EGFR związana z obecnością mutacji T790M w eksonie 20 genu EGFR

Substytucja T790M genu EGFR jest związana z niską wrażliwością komórek nowotworowych na działanie odwracalnych TKI EGFR i przypuszcza się, że jej obecność jest odpowiedzialna za większość progresji obserwowanych w trakcie terapii tymi lekami. Pierwotnie, przed leczeniem TKI EGFR mutację tą wykrywa się u 1–5% chorych na NDRP.

Natomiast u chorych progresujących po początkowo skutecznej terapii TKI EGFR, obecność tej mutacji stwierdza się u 50–80% chorych. Coraz więcej faktów przemawia jednak za tym, że mutacja T790M jest obecna pierwotnie w niewielkim odsetku komórek nowotworowych, a terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR selekcjonuje klony komórkowe zawierające tę mutację, eliminując klony z częstymi mutacjami w genie EGFR. Jak wynika z powyższego opisu, mutacja T790M nie jest wykrywana jako pojedyncza nieprawidłowość genu EGFR, ale współistnieje z innymi mutacjami tego genu, najczęściej L858R. W warunkach *in vitro* komórki ze współwystępowaniem mutacji T790M i L858R są wprowadzane na drogę apoptozy przez erlotynib lub gefitynib o stężeniu wielokrotnie większym niż w przypadku komórek z wyłączną mutacją L858R.

Źródło: Krawczyk 2014

Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzymanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące, czy też niektóre substancje chemiczne mają znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca. Część spośród wymienionych czynników może nasilać działanie rakotwórcze substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca rozwija się prawdopodobnie z komórki macierzystej zdolnej do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach różnicuje się ona w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych.

Źródło: Szczeklik 2015

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% 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 2004-2014. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2015-2016.

Tabela 6. Zachorowalność na raka płuc w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	15 705	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681
Kobiety	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322
Ogółem	20 315	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003

Tabela 7. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827
Kobiety	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349
Ogółem	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628	23 176

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, u kobiet 17,99 na 100 000.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/raporty/>

Objawy

Większość objawów raka płuc nie jest charakterystyczna dla tej choroby, gdyż występuje często; są to pospolite objawy wielu chorób: infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, gruźlicy i innych. Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo. Pojawiające się objawy podmiotowe można podzielić na 3 główne grupy: związane z miejscowym wzrostem guza, objawy związane z przerzutami do odległych narządów oraz zespoły paranowotworowe. Dominującymi objawami zaawansowanego raka płuca jest osłabienie organizmu oraz postępująca utrata masy ciała.

- **Objawy podmiotowe**

Do objawów związanych z miejscowym wzrostem można zaliczyć:

- przewlekły kaszel (jest to najczęstszy objaw, który dotyczy ponad 50% pacjentów);
- nawracające stany zapalne płuc (występują jako pierwszy objaw u ok. 15-20% chorych);
- duszność (30-40%);
- ból w klatce piersiowej (25-35%);
- krwioplucie (15–30%);
- zespół żyły głównej górnej, który polega na znacznym utrudnieniu lub zamknięciu przepływu krwi przez żyłę główną górną, a spotykany jest najczęściej w przebiegu zmian rozrostowych w obrębie śródpiersia;
- zespół Hornera, tj. choroba spowodowana przerwaniem współczulnego unerwienia oka pomiędzy ośrodkiem w pniu mózgu, a samym okiem. Choroba ta ma 3 charakterystyczne objawy: *ptosis* (zwięźlenie szpary powiekowej po zajętej stronie), *miosis* (zwięźlenie źrenicy oka po stronie uszkodzenia) i *enophthalmus* (zapadnięcie gałki ocznej do oczodołu). Zespół Hornera może też być objawem guza Pancoasta, który rozwija się w szczycie płuca i nacieka pień współczulny uszkadzając go. Wtedy dochodzi do zaniku aktywności współczulnej w obszarze unerwianym przez pień współczulny i wystąpienia wymienionych objawów ocznych;
- ból opłucnowy, pojawiający się przy zajęciu opłucnej;
- ból barku;
- zaburzenia rytmu serca, pojawiające się przy nacieczeniu serca oraz osierdZIA;
- chrypka, pojawiająca się wskutek porażenia nerwu krtaniowego.

Do objawów związanych z przerzutami do odległych narządów można zaliczyć:

- ból kości, rzadziej także złamania patologiczne lub objawy uciskowe, pojawiające się wskutek przerzutów występujących w kościach;
- ból głowy, objawy ogniskowe oraz inne objawy neurologiczne, takie jak np. napady drgawek, zaburzenia równowagi;
- zmiany zachowań i osobowości związane z obecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;
- ból w nadbrzuszu, nudności, ubytek masy ciała. W stadium schyłkowym występuje także żółtaczką, związana z występowaniem przerzutów w wątrobie.

Do zespołów paranowotworowych można zaliczyć:

- zaburzenia endokrynologiczne: zespół Cushinga (podwyższenie poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych, w tym kortykotropiny – ACTH, w surowicy krwi), hiperkalcemia, nadmierne wydzielanie wazopresyny, zespół rakowiaka;
- zaburzenia nerwowo-mięśniowe: neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta-Eatona, zapalenie wielomięśniowe;
- zaburzenia skórne: rogowacenie brunatne, zapalenie skórno-mięśniowe, układowy toczeń rumieniowaty, twardzina układowa;
- zaburzenia kostne: osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate;
- zaburzenia naczyniowe: wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza;
- zaburzenia hematologiczne: niedokrwistość, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe.
- **Objawy przedmiotowe**

Objawy te zależą od zaawansowania oraz od ognisk nowotworu. Można stwierdzić cechy nacieku, niedodmy lub występowanie płynu w jamie opłucnej. W przypadku znacznego zaawansowania choroby występuje powiększenie węzłów chłonnych (regionalnych – nadobojczykowych oraz odległych – szyjnych i pachwowych), powiększenie wątroby, objawy ogniskowe ze strony ośrodkowego układu nerwowego, neuropatie obwodowe, a także uciskowa bolesność kości. Stosunkowo często występującym objawem są dodatkowo palce pałeczkowate.

- **Ocena stanu sprawności**

Ocena stopnia sprawności chorego stanowi istotny element wyboru metody leczenia. Najczęściej stosowaną w Polsce skalą służącą do oceny sprawności jest skala Zubroda, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ocena sprawności chorego według skali Zubroda/WHO/ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	Sprawność prawidłowa – zdolność do wykonywania normalnych czynności, brak ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia oraz zdolność do wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki
5	Zgon

Źródło: Szczeklik 2015

Rozpoznanie

1. Badania obrazowe:

- **Zdjęcie rentgenograficzne klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej i bocznej** – guz w mięszu płucnym, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnekowych lub śródpiersiowych, płyn w jamie opłucnej, jednostronne uniesienie przepony w wyniku jej porażenia, zmiany wskazujące na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach. Prawidłowy obraz rentgenowski klatki piersiowej nie wyklucza nowotworu płuca.
- **Tomografia komputerowa klatki piersiowej** – podstawowe badanie do oceny zaawansowania miejscowego (nie zawsze pozwala rozpoznać ograniczone naciekanie śródpiersia lub ściany klatki

piersiowej, lub zidentyfikować ognisko nowotworowe w niedodmowym mięszu płuc) i powiększenia węzłów chłonnych (kryterium średnicy węzła >1 cm jako podejrzanego o obecność przerzutu wiąże się z dużym odsetkiem rozpoznań fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych).

- **Pozytonowa tomografia emisyjna** – pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy lub wykryć ogniska nowotworowe poza klatką piersiową. Umożliwia optymalną kwalifikację chorych do radykalnego leczenia operacyjnego, a w połączeniu z TK pozwala dokładnie wyznaczyć obszar napromieniania. Jeśli u chorych z dużym prawdopodobieństwem zajęcia węzłów śródpiersiowych w TK wykonanie PET nie jest możliwe, zaleca się ich biopsję podczas mediastinoskopii albo pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela bądź przełyku.
- **Rezonans magnetyczny** – przydatny w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz guza szczytu płuca.

2. Badania morfologiczne:

- badanie cytologiczne płwociny – największą wartość ma w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach;
- badanie płynu z jamy opłucnej – pobranie próbek do badania cytologicznego;
- bronchofiberoskopia – umożliwia ocenę zaawansowania miejscowego zmian wewnątrzoskrzelowych oraz pobranie materiału do badania mikroskopowego;
- cienkoigłowa bądź gruboigłowa biopsja przez ścianę klatki piersiowej – znajduje zastosowanie w odniesieniu do guzów umiejscowionych w obwodowych częściach płuc;
- biopsja endoskopowa pod kontrolą USG – biopsja przez ścianę przełyku bądź oskrzela.

3. Badania laboratoryjne:

Badania obejmują morfologię krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu, a także podstawowe badania biochemiczne, które oceniają wydolność wątroby i nerek. U chorych na raka płuca charakterystyczne jest zwiększone stężenie markerów nowotworowych w surowicy.

Źródło: Szczeklik 2015

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć **ogółu chorych** wynosi ok. 10-14%. 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%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. **10%**. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do **rzadkości**.

Źródło: KRN 2013, Szczeklik 2015

Tabela 9. Ocena przeżyć 5-, 10- i 15-letnich (zaawansowany niepłaskonabłonkowy NDRP) w opinii ekspertów klinicznych

rak gruczołowy (wraz z podtypami) lub rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego typu (ang. not otherwise specified, NOS) z obecną mutacją aktywującą w genie EGFR w stadium miejscowego zaawansowania bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego lub w stadium rozsiewu				
Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	
	Dotychczasowe leczenie	Po zastosowaniu ozymertynibu	Dotychczasowe leczenie	Po zastosowaniu ozymertynibu
Odsetek przeżyć				
5-letnich	0	0	0	0
10-letnich	0	0	0	0
15-letnich	0	0	0	0

W opinii Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, „w przedmiotowym wskazaniu nie obserwuje się w praktyce przeżyć 5-letnich i dłuższych (wskaźnikami bardziej realnymi są przeżycia 1-roczone i 2-letnie). W przypadku obecnie stosowanego leczenia wynoszą – odpowiednio – około 40-50% i 15-20% (ozymertynib – około 70% i około 35-40%)”.

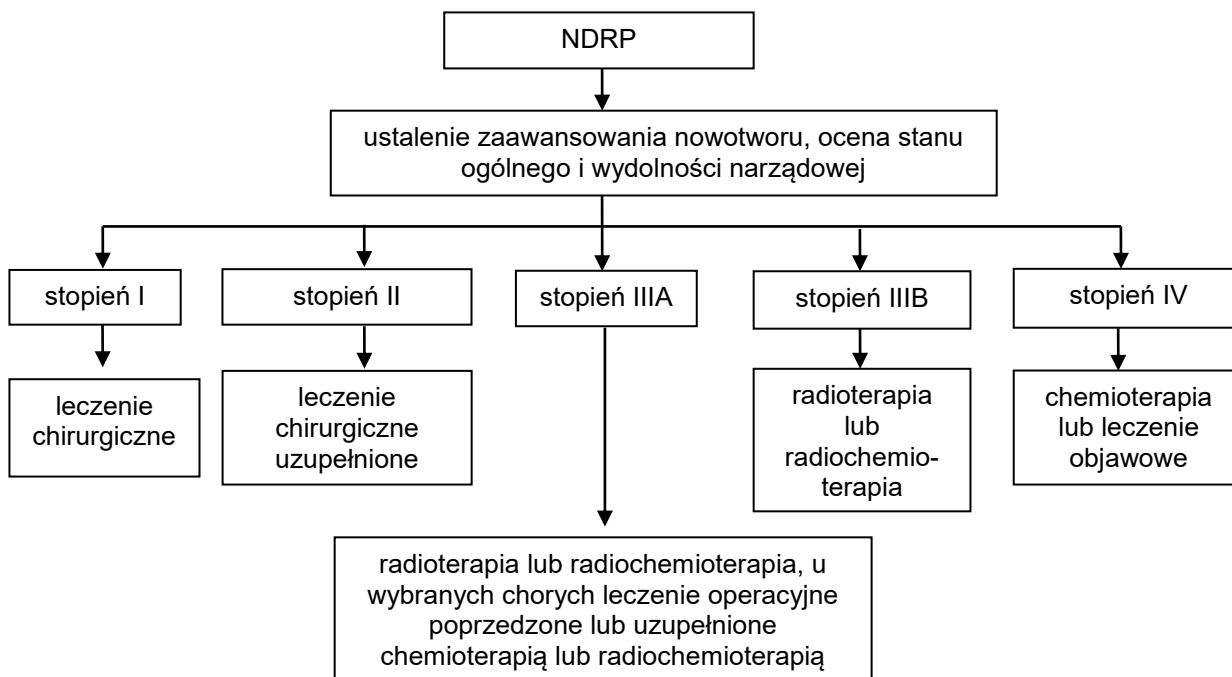
Źródło: opinie ekspertów

Leczenie

Leczenie chorych z rakiem płuca odbywa się poprzez stosowanie zabiegów chirurgicznych, chemioterapii, radioterapii, brachyterapii, terapii celowanych i leczenia paliatywnego. Wybór metody leczenia jest uzależniony od rozpoznania komórkowego typu nowotworu płuca:

- rak niedrobnokomórkowy (NDRP) jest typem nowotworu płuca opornym na chemioterapię. Nadaje się on do leczenia operacyjnego oraz radioterapii;
- rak drobnokomórkowy (DRP) jest typem nowotworu płuca nadającym się do leczenia chemioterapeutycznego oraz metodą naświetlania.

Pozostałe czynniki decydujące o wyborze metody leczenia to stopień zaawansowania nowotworu, występowanie przerzutów, wiek, płeć, stan sprawności pacjenta oraz uwarunkowania genetyczne nowotworu.



Rycina 1. Metody leczenia NDRP w zależności od stopnia zaawansowania choroby [Szczeklik 2015]

Leczenie chirurgiczne – stopień I, II oraz wybrane przypadki w stopniu IIIA

Nadrzędną metodą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w sytuacji, gdy nowotwór jest dobrze zlokalizowany i nie jest rozprzestrzeniony, jest leczenie chirurgiczne, polegające na całkowitej resekcji guza wraz z otaczającym go mięszem płucnym. Taki rodzaj leczenia przynosi najlepsze efekty, jednakże można go zastosować jedynie u około 15-20% chorych. Wykonuje się kilka rodzajów zabiegów operacyjnych:

- lobektomia – najczęściej wykonywany zabieg, polegający na usunięciu płata płuca, w którym jest zlokalizowany nowotwór;
- pneumonektomia – usunięcie całego płuca, zabieg ten wykonywany jest w przypadku, gdy nowotwór obejmuje więcej niż jeden płat płuca;
- segmentektomia – najrzadziej wykonywany zabieg, polegający na usunięciu segmentu płuca. Ten rodzaj zabiegu można zastosować jedynie w przypadku, gdy wielkość guza nie przekracza 7 cm i gdy nie występują przerzuty w węzłach chłonnych.

Radioterapia – stopień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA

Kolejną stosowaną metodą jest radioterapia, czyli naświetlanie przy wykorzystaniu promieniowania jonizującego. Można wyróżnić dwa główne rodzaje radioterapii:

- radioterapia radykalna, która ma na celu doprowadzić do całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych:
 - teleradioterapia – źródło promieniowania znajduje się poza pacjentem;

- brachyterapia – źródło promieniowania jest zlokalizowane bezpośrednio wewnątrz guza lub w jego bezpośredniej bliskości. Zaletą tej metody jest możliwość podania zwiększonej dawki promieniowania oraz ochrona zdrowych tkanek przed szkodliwym działaniem promieniowania jonizującego.
- radioterapia paliatywna, której celem jest zmniejszenie rozmiarów guza i poprawa jakości życia pacjentów.

Chemioterapia

W przypadku znacznego zaawansowania choroby stosuje się także chemioterapię przy wykorzystaniu leków cytostatycznych, m. in.: związków pochodnych platyny: cisplatyny lub karboplatyny oraz alkaloidów barwinka różyczkowego: winblastyny i winorelbiny. Podobne działanie, polegające na hamowaniu procesów podziałów komórkowych, jest charakterystyczne także dla leków z grupy alkaloidów terpenowych, do których zalicza się paklitaksel i docetaksel. Proces podziału komórkowego jest blokowany także przez gemcytabinę i pemetreksed.

Obecnie w chemioterapii stosuje się zazwyczaj dwa leki podawane łącznie (chemioterapia wielolekowa), gdyż skuteczność takiego leczenia jest większa niż terapii monolekowej.

Terapia celowana

Terapia celowana polega na zastosowaniu leku, który bezpośrednio oddziałuje na element komórki nowotworowej, który jest charakterystyczny na poziomie molekularnym, na przykład wskutek wystąpienia mutacji. Przykładowo, delecje w eksonie 19 oraz substytucje w eksonie 21 sprawiają, że komórki nowotworowe są podatne na działanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, takich jak erlotynib, gefitynib oraz afatynib. **Mutacje w genie EGFR** występują u około 10% chorych, w szczególności u osób niepalących z gruczolakowym rakiem płuca.

Bardzo rzadko występującą odmianą niedrobnokomórkowego raka płuca jest odmiana związana z mutacją ALK (+). Występuje ona u około 2-5% pacjentów, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca.

W ramach leczenia ukierunkowanego molekularnie wyróżnia się:

- przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab, cetuksymab, ramucyrumab, niwolumab, pembrolizumab, necytumumab;
- EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, **ozymertynib** (u chorych z mutacją genu EGFR);
- inhibitory EML4-ALK – kryzotynib, cerytynib, alektynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK).

Źródło: Szczeklik 2015

Przebieg naturalny

Rak niepłaskonabłonkowy płuca najczęściej lokalizuje się w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuc. Zmiany poprzedzające rozwój gruczolakoraka to kolejno: atypowa hiperplazja pęcherzykowa (ang. *atypical alveolar hyperplasia, AAH*) i gruczolakorak in situ (ang. *adenocarcinoma in situ, AIS*). Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym).

Rak wielkokomórkowy zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendokrynnego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc. Przebieg kliniczny jest podobny jak w gruczolakoraku.

Źródło: Szczeklik 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W poniższej tabeli zestawiono dane uzyskane od ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji chorych ze wskazaniem określonym we wniosku.

Tabela 10. Liczebność populacji wnioskowanej - oszacowania ekspertów klinicznych

Parametr	Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Liczba dorosłych chorych z rakiem oskrzela i płuca (ICD-10 C34)	20 000	22 000
a wśród nich:		
% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)	70% – 14 000	85% – 18 700*
% pacjentów ze stadium zaawansowania IIIB lub IV	80% – 11 000	60% – 11 220*
% pacjentów, u których wykonano test na obecność mutacji EGFR	Ok 50% – 5 000	60% – 6 732*
% pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji EGFR	Ok 10% – 500	10% – 673*
% pacjentów poddanych diagnostyce w kierunku obecności mutacji T790M w genie EGFR	Ok 80% – 400	70% – 471*
% pacjentów z mutacją T790M	Ok 50% – 200	60% – 283*
% pacjentów spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do II linii leczenia ozymertynibem	Ok 75% – 150	80% – 226*

* wyliczenia analityków AOTMiT na podstawie odsetków podanych przez prof. Krzakowskiego

Dane NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono natomiast liczbę pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C34 - Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca w okresie od 2012 do 2016 r., zgodną z danymi przekazanymi przez NFZ pismem z dnia 27 kwietnia 2017 r. (znak: DGL.036.33.2017 2017.23141.PD).

Tabela 11. Dane NFZ – kody wg ICD-10: C34 - Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca [pismo NFZ: DGL.036.33.2017 2017.23141.PD z dnia 27.04.2017 r.]

	liczba pacjentów wg identyfikatora	liczba pacjentów wg identyfikatora (kobiety)	liczba pacjentów wg identyfikatora (mężczyźni)
2012	72 360	25 499	46 861
2013	73 657	26 702	46 947
2014	75 564	28 106	47 458
2015	77 059	28 969	48 090
2016	77 472	29 490	47 981

[źródło: dane z BO XI (Business Objects XI) z dnia: 17/3/2017]

Należy jednak zwrócić uwagę, iż dane znajdujące się w tabeli powyżej dotyczą wszystkich pacjentów z przedmiotowym problemem zdrowotnym, tj. zarówno leczonych w ramach I lub II linii, jaki i pacjentów stosujących opiekę paliatywną oraz nieleczonych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane pacjentów leczonych w I linii erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem w ramach aktualnie funkcjonujących programów lekowych. U wszystkich pacjentów została potwierdzona mutacja genu EGFR w eksonie 19 lub 21 (brak informacji o statusie mutacji w eksonie 20 [potencjalnie mutacja **T790M** u pewnego odsetka pacjentów]). Aby spełniać kryteria kwalifikacji do ocenianego programu lekowego u pacjentów leczonych w I linii erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem musi wystąpić **progresja** choroby (stwierdzona w trakcie leczenia I linii w ramach programu, ale nie wykluczone, że u części pacjentów progresja wystąpi niezależnie od wykluczenia z programu z innej przyczyny).

Tabela 12. Dane NFZ dotyczące programów lekowych: "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (C 34)" oraz „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34)” w podziale na poszczególne substancje czynne w latach 2012-2016. Dane pochodzą z systemu SMPT. [pismo NFZ: DGL.036.33.2017 2017.23141.PD z dnia 27.04.2017 r.]

Substancja / Liczba pacjentów	2012	2013	2014	2015	2016
erlotinibum					
pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w ramach PL w danym roku	–	25	65	88	70

Substancja / Liczba pacjentów	2012	2013	2014	2015	2016
pacjenci, którzy zakończyli udział w PL	–	21	47	63	28
pacjenci z progresją*	–	11 (44%)	35 (54%)	35 (40%)	12 (17%)
zgon	–	2	3	9	4
gefitynibum					
pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w ramach PL w danym roku	43	54	56	47	63
pacjenci, którzy zakończyli udział w PL	41	38	41	36	27
pacjenci z progresją*	33 (77%)	25 (46%)	21 (38%)	26 (55%)	13 (21%)
zgon	0	1	1	1	5
afatinibum					
pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w ramach PL w danym roku	–	–	–	32	85
pacjenci, którzy zakończyli udział w PL	–	–	–	21	23
pacjenci z progresją*	–	–	–	13 (41%)	16 (19%)
zgon	–	–	–	1	4

* pacjenci, którzy zostali wyłączeni z programu np. ze względu na pogorszenie stanu pacjenta, ale u których także wystąpiła progresja choroby byli także zaliczani do „pacjentów z progresją”
[Źródło: system SMPT, marzec 2017 r.]

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania populacji wnioskowanej znajdują się w rozdz. 6.1.2 niniejszej AWA.

3.4. Rekomendowane i stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>
- Guidelines International Network (GIN), <http://www.g-i-n.net/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), www.asco.org
- European Society for Medical Oncology (ESMO), www.esmo.org
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), www.ptok.pl
- Alberta Health Services (AHS), www.albertahealthservices.ca
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), www.sign.ac.uk
- National Guideline Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), www.nhmrc.gov.au
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), www.kce.fgov.be
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 20-21 kwietnia 2017 r. Wykorzystano słowa kluczowe: *non-small cell lung cancer*, *non-small-cell lung carcinoma*, *NSCLC*.

W związku z faktem, iż ozymertynib został zarejestrowany w EU we wnioskowanym wskazaniu dopiero w roku 2016, a w USA w marcu 2017 r. (wcześniej, w listopadzie 2015 r., wydano pozwolenie warunkowe), wyszukiwanie ograniczono do najnowszych publikacji (wydanych od roku 2016). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W związku z faktem, że pierwsza linia leczenia NDRP nie jest przedmiotem niniejszej AWA, informacje na jej temat nie zostały przedstawione.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
NCCN 2017 (Stany Zjednoczone)	<p>Druga linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP po progresji choroby po pierwszej linii leczenia u pacjentów z mutacją w genie EGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja stosowania terapii miejscowej [kategoria 2A] ozymertynib (w przypadku mutacji T790M) [kategoria 1] kontynuacja stosowania erlotynibu lub afatynibu lub gefitynibu (stosowane w pierwszej linii leczenia pacjentów z mutacją EGFR) [kategoria 2A] 												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kategoria 1</td> <td>W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2A</td> <td>W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 2B</td> <td>W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td>Kategoria 3</td> <td>W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria dowodów	Definicja	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.		
	Kategoria dowodów	Definicja											
	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.											
	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.											
Kategoria 2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.												
Kategoria 3	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.												
ESMO 2016 (Europa)	<p>Druga linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP po progresji choroby po pierwszej linii leczenia u pacjentów z mutacją w genie EGFR i stopniem zaawansowania IIIB-IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> ozymertynib (w przypadku mutacji T790M) [kategoria III, A] chemioterapia (CTH) oparta o pochodne platyny (w przypadku niemożliwości wykonania ponownej biopsji w kierunku wykrycia mutacji T790M) leczenie miejscowe (operacja lub radioterapia) lub kontynuacja celowanego leczenia systemowego [kategoria IV, C]. 												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja	B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane	C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna	D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane
	Siła rekomendacji	Definicja											
	A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja											
	B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane											
	C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna											
	D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane											
	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane											
IASLC 2016 (Świat)	<p>Druga linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP po progresji choroby po pierwszej linii leczenia (EGFR TKI I/III generacji) u pacjentów z mutacją w genie EGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> T790M+ (osocze lub biopsja): EGFR-TKI III generacji (m.in. ozymertynib) T790M- w osoczu oraz w przypadku braku możliwości wykonania biopsji: chemioterapia ± EGFR TKI 												
	Konsensus panelu ekspertów												
CCO 2016 (Kanada)	<p>Druga linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP po progresji choroby po pierwszej linii leczenia (EGFR TKI) u pacjentów z mutacją w genie EGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> dwulekowa chemioterapia (oparta na związkach platyny, P-CTH) lub EGFR-TKI III generacji (m.in. ozymertynib) w przypadku pacjentów T790M+ 												
	Autorzy rekomendacji ASCO uznali, że jakość danych dotyczących dwulekowych chemioterapii opartych na cisplatynie oraz karboplatynie jest wysoka. W przypadku ozymertynibu – w związku z faktem, iż w trakcie przeglądu ASCO¹ nie odnaleziono badań dotyczących opisywanego problemu, rekomendacja oparta jest na konsensusie komitetu ASCO.												

¹ W trakcie wyszukiwania przeprowadzonego przez AOTMiT na stronie ASCO odnaleziono informację opublikowaną 30 marca 2017 o zatwierdzeniu przez FDA ozymertynibu w leczeniu raka płuca u pacjentów z obecną mutacją T790M w genie EGFR [ASCO 2017]. Wcześniejsza rekomendacja ASCO pochodzi z 2015 r.

NCCN – Amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów (ang. *National Comprehensive Cancer Network*), **ESMO** – Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. *European Society for Medical Oncology*), **CCO** – Cancer Care Ontario, **IASLC** – The International Association for the Study of Lung Cancer, **P-CTH** – chemioterapia zawierająca związki platyny (ang. *Platin-Based Chemotherapy*)

U pacjentów, u których wystąpiła progresja po I linii leczenia EGFR-TKI oraz potwierdzono mutację T790M w genie EGFR lekiem rekomendowanym przez wytyczne NCCN, ESMO, IASLC i CCO jest **ozymertynib**. U chorych z progresją po zastosowaniu inhibitorów EGFR w I linii, u których potwierdzono brak mutacji T790M lub niemożliwe jest wykonanie biopsji w kierunku wykrycia mutacji T790M, zaleca się zastosowanie dwulekowej P-CTH.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad analizą otrzymano opinie od 2 z nich.

Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	W przypadku objęcia ozymertynibu refundacją, które terapie i w jaki odsetku będą zastępowane przez ozymertynibu w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym na początku formularza
Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	„Chemioterapia oparta na pochodnych platyny i pemetreksedzie lub taksanach lub gemcytabinie.”
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„Ozymertyn b – w omawianym wskazaniu – zastąpi chemioterapię 2-lekową z pochodną platyny i pemetreksedem.”

[źródło: stanowiska ekspertów]

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 51) komparator wybrany przez wnioskodawcę – (dwulekowa) **chemioterapia zawierająca związki platyny** (P-CTH, ang. *Platin-Based Chemotherapy*) obecnie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Oprócz chemioterapii, aktualnie, jest jeszcze refundowanych 5 substancji czynnych w ramach PL:

- pemetreksed, gefitynib, erlotynib, kryzotynib w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”
- afatynib w ramach programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34)”.

W związku z tym, iż ozymertynib jest wskazany po progresji po stosowaniu gefitynibu, erlotynibu lub afatynibu substancje te nie są potencjalnymi komparatorami. Kryzotynib jest rekomendowany w przypadku chorych z reanżacjami genu ALK.

Tabela 15. Produkty lecznicze refundowane w katalogu chemioterapii (zał. C obwieszczenia) we wskazaniu rak płuca (ICD 10: C34)

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Odpłatność
Cisplatyna	Cisplatin Teva	Bezpłatnie
	Cisplatin-Ebewe	Bezpłatnie
	Cisplatinum Accord	Bezpłatnie
Cyklofosfamid	Endoxan	Bezpłatnie
Docetaksel	Camitotic	Bezpłatnie
	Docetaxel-Ebewe	Bezpłatnie

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Odpłatność
	Docetaxel Accord	Bezpłatnie
Dokсорubicyna	Doxorubicin medac	Bezpłatnie
	Doxorubicin-Ebewe	Bezpłatnie
	Doxorubicinum Accord	Bezpłatnie
	Adriblastina PFS	Bezpłatnie
Epirubicyna	Epimedac	Bezpłatnie
	Epirubicin Ebewe	Bezpłatnie
	Episindan	Bezpłatnie
	Epirubicin Accord	Bezpłatnie
	Farmorubicin PFS	Bezpłatnie
Etopozyd	Etoposid Ebewe	Bezpłatnie
	Etoposid Actavis, Etopozyd Accord	Bezpłatnie
Gemcytabina	Gemcit	Bezpłatnie
	Gemcitabine Accord	Bezpłatnie
	Gemcitabine Actavis	Bezpłatnie
	Gemcitabinum Accord	Bezpłatnie
	Gemsol	Bezpłatnie
Ifosfamid	Holoxan	Bezpłatnie
Irynotekan	Irinotecan Fresenius	Bezpłatnie
	Irinotecan medac	Bezpłatnie
	Irinotecan-Ebewe	Bezpłatnie
	Campto	Bezpłatnie
Karboplatyna	Carboplatin-Ebewe	Bezpłatnie
	Carboplatin Accord	Bezpłatnie
	Carboplatin Pfizer	Bezpłatnie
	Carbomedac	Bezpłatnie
Lanreotyd	Somatuline Autogel	Bezpłatnie
	Somatuline PR	Bezpłatnie
Metotreksat	Trexan	Bezpłatnie
	Methotrexat-Ebewe	Bezpłatnie
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa	Bezpłatnie
	Mitomycin Accord	Bezpłatnie
Oktreotyd	Sandostatin	Bezpłatnie
	Sandostatin LAR	Bezpłatnie
Paklitaksel	Paclitaxel-Ebewe	Bezpłatnie
	Paclitaxel Kabi	Bezpłatnie
	Paclitaxelum Accord	Bezpłatnie

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak płuca	Odpłatność
	Sindaxel	Bezpłatnie
Topotekan	Hycamtin	Bezpłatnie
	Topotecan medac	Bezpłatnie
	Topotecanum Accord	Bezpłatnie
Winblastyna	Vinblastin Rychter	Bezpłatnie
Winkrystyna	Vincristin Rychter	Bezpłatnie
	Vincristine Teva	Bezpłatnie
Winorelbina	Navelbine	Bezpłatnie
	Navirel	Bezpłatnie
	Neocitec	Bezpłatnie

[Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51)]

Dane uzyskane z NFZ za lata 2012-2016 wskazują, że spora część pacjentów z rozpoznaniem C34 rzeczywiście otrzymywała powyżej wymienione leki. Jedyne leki z wyżej wymienionych, na temat podawania których nie odnaleziono potwierdzenia w danych NFZ, to te zawierające substancje: ifosfamid, metotreksat oraz mitomycyna.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Komparatory wskazane w analizach wnioskodawcy

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (P-CTH), tj. cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z pemetrekselem, winorelbina, gemcytabiną lub paklitakselem	<ul style="list-style-type: none"> • „jest zalecana w ramach rekomendacji praktyki klinicznej u chorych po niepowodzeniu EGFR-TKI podanych w ramach I linii leczenia w przypadku braku dostępu do ozymertynibu u chorych z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, lub w przypadku nieznanego/negatywnego statusu mutacji T790M w genie EGFR” • „jest finansowana w Polsce ze środków publicznych” • „jest aktualnie stosowana w Polsce w populacji docelowej, na co wskazują opinie uzyskane od ekspertów praktyki klinicznej [REDACTED]” 	<p>Wybór komparatora uznano za zasadny.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

Analitycy Agencji w niniejszej AWA przedstawili najaktualniejsze i zarazem najnowsze z dostępnych wyników, stąd w niektórych miejscach dane zawarte w AWA są nieco inne niż te przedstawione w AKL. Ta ostatnia opracowywana była do ok. grudnia 2016 roku, a po tym czasie, a przed skończeniem prac nad AWA, została opublikowana m.in. nowa ChPL Tagrisso (ChPL Tagrisso 2 z początku maja 2017) oraz FDA Label 2 (z końca marca 2017) z bardziej aktualnymi/dojrzałszymi wynikami z głównego badania niż przedstawiono to m.in. w głównej publikacji źródłowej dla tego badania opublikowanej w grudniu 2016 roku (z której to korzystał wnioskodawca opracowując AKL).

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Para- metr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii EGFR-TKI	Pacjenci dotychczas nieleczeni z powodu NDRP	Zauważyć należy, że kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego w zakresie rozpoznania są bardziej precyzyjne niż te wskazane przez wnioskodawcę w jego kryteriach kwalifikacji do przeglądu systematycznego – patrz tabela nr 4.
Interwencja	Ozymertynib w dawce 80 mg/dobę	Ozymertynib stosowany w dawce innej niż zarejestrowana	Warto zauważyć, że wg ChPL Tagrisso oraz zapisów proponowanego programu lekowego lek ma być podawany do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
Komparatory	Chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny	–	–
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> •przeżycie całkowite •przeżycie wolne od progresji choroby •odpowiedź na leczenie <ul style="list-style-type: none"> •jakość życia •toksyczność terapii 	–	–
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> •randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne •badania obserwacyjne •rejstry pacjentów <p>Włączano także opracowania wtórne – przeglądy systematyczne, w ramach których dokonano oceny ozymertynibu.</p> <p>W ramach analizy uzupełniającej włączano badania raportujące wyniki dla ≥ 5 pacjentów leczonych ozymertynibem.</p>	Opisy pojedynczych przypadków (case studies)	–

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazie Medline, Embase oraz The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 25.11.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitik Agencji (AgB) przeprowadził wyszukiwanie aktualizujące w bazach Medline (z datą odcięcia od 01.11.2016 r.) oraz The Cochrane Library (bez ograniczeń czasowych) z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej substancji leczniczej. Poszukiwane były przy tym wyłącznie badania pierwotne porównawcze w ocenianej populacji pacjentów (tj. OZM vs inna terapia), a także przeglądy systematyczne nakierowane na takie badania, które zostały przeprowadzone na min. 2 bazach oraz przez min. 2 analityków. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 09.05.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań ani przeglądów, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył m.in. 1 badanie kliniczne z randomizacją – AURA3 – porównujące OZM z P-CTH oraz 5 badań klinicznych jednoramiennych z zastosowaniem OZM (AURA oraz jego przedłużenie – AURAex, AURA2, AURA17 i AURA18). W RCT AURA3 u pacjentów z NDRP, którzy przeszli wcześniej (w ramach I linii) leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI, wykazali progresję oraz mieli pozytywny wynik w kierunku mutacji T790M w biopsji guza, porównywano OZM z P-CTH (w badaniu AURA3 stosowano chemioterapię dwulekową, w skład której wchodził pemetreksed – pemetreksed+cisplatyna lub pemetreksed+karboplatyna) w II linii terapii. Włączenie tego badania było zgodne z przyjętym przez wnioskodawcę schematem PICOS, jakkolwiek nie można tego powiedzieć o pozostałych badaniach, ponieważ były jednoramienne. Wnioskodawca deklarował wyszukiwanie badań z komparatorem, zatem minimum dwuramiennych.

W związku z dostępnością badania porównawczego AURA3, zatem o większej wiarygodności w aspekcie efektów względnych niż badania nieporównawcze, a także ze względu na fakt, że włączone przez wnioskodawcę badania kliniczne jednoramienne zaprojektowano jako próby obejmujące pacjentów leczonych OZM nie tylko w ramach II, ale też wyższych linii leczenia po niepowodzeniu EGFR-TKI lub EGFR-TKI i innych terapii, w tym po niepowodzeniu kilku EGFR-TKI (m.in. w badaniach AURAex oraz AURA2 pacjentów po I linii leczenia było zaledwie 32%, a niecałe 60% stosowało tylko jeden EGFR-TKI, reszta – więcej), analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania w niniejszej AWA danych z tych badań.

Warto jednak zauważyć, że badanie AURA (nad dawkowaniem), a także badania AURAex i AURA2 posłużyły jako podstawa do rejestracji wnioskowanego produktu w ramach warunkowego dopuszczenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej w szerszym niż wnioskowane wskazanie, tzn. niezawężającym stosowania OZM do konkretnej linii leczenia [ChPL Tagrisso]. Te same badania były rejestracyjne w ramach również warunkowego dopuszczenia do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych, jakkolwiek w bardziej precyzyjnym wskazaniu, tj. zawężającym stosowanie leku do pacjentów z progresją w trakcie lub po terapii EGFR-TKI² [FDA Label 2]. Dlatego źródła do w/w badań, a także badania AURA17, zostały poddane analizie przez analityków Agencji w celu sprawdzenia zgodności ich wyników z wynikami badania AURA3 w kwestiach zasadniczych i nie stwierdzono większych rozbieżności [Janne 2015, CT AURA, Goss 2016, CT AURA2, CT AURA17, ChPL Tagrisso, FDA Label 2]. Warto ponadto zauważyć, że badanie AURA17 jest prowadzone w przeważającej większości na populacji azjatyckiej (168 na 171 osób).

W odniesieniu do badania AURA18, nie zostało ono przeanalizowane przez analityków Agencji ze względu na brak informacji o konieczności stwierdzenia u pacjentów w nim uczestniczących mutacji T790M, ponadto należy zauważyć, że dotyczy bardzo niedużej, bo 16 osobowej grupy pacjentów wyłącznie rasy azjatyckiej stosujących OZM w dawce 80 mg, a jego pierwszorzędowe punkty końcowe koncentrują się na farmakokinetyce [CT AURA18].

W odniesieniu do bezpieczeństwa, w niniejszej AWA zostaną zaprezentowane dane z ChPL Tagrisso (1 i 2), które z definicji są zbiorem wszystkich informacji zgromadzonych na temat leku ze wszystkich badań nad nim przeprowadzonych lub prowadzonych i o dostępnych wynikach. Dodatkowo, zostaną przedstawione dane dotyczące bezpieczeństwa z FDA Label 2, dokumentu analogicznego do ChPL Tagrisso na terenie USA, zatem analiza bezpieczeństwa będzie odpowiednio szeroka.

Ponadto, decyzją analityków Agencji, w niniejszej AWA nie były prezentowane te dane, które pochodziły z abstraktów. Dlatego też nie poddano analizie 7 badań obserwacyjnych, które wnioskodawca włączył do AKL, a które zaprezentowane były tylko w formie abstraktów. W przypadku jednego z badań – Santos 2016 (EAPUSA)

² Dokładne wskazanie w FDA Label 2 brzmi: „Tagrisso jest inhibitorem kinazy wskazanym w leczeniu pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją T790M w genie kodującym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), wykrytą zatwierdzonym przez FDA testem, których choroba uległa progresji w trakcie lub po terapii EGFR-TKI”

– dostępna była strona www.clinicaltrials.gov z tym badaniem, jednak bez wyników, wobec czego również nie zostało przedstawione w niniejszej AWA³.

Wnioskodawca zidentyfikował także 3 opracowania określone jako wtórne, jakkolwiek nie do końca spełniają definicję takich opracowań – są bowiem raportami z oceny rejestracyjnej lub refundacyjnej wnioskowanej technologii opartymi na raportach końcowych lub danych surowych z analizowanych badań, a nie tylko publikacjach. W niniejszej AWA zostaną w związku z tym wykorzystane jako źródło informacji równorzędne publikacjom [EMA AR, FDA Review, NICE 2016].

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451852?rslt=Without&cond=lung+cancer&intr=osimertinib&rank=29> (dostęp 28.04.2017)

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
AURA3 [Mok 2016, CT AURA3, FDA Label 2, Prot AURA3, Sup AURA3; ChPL Tagrisso – ChPL Tagrisso 1 i ChPL Tagrisso 2] <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca	<p>Międzynarodowe (n=18), wielośrodkowe (n=126), randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy u pacjentów z zaawansowanym NDRP po niepowodzeniu I linii leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI z mutacją T790M, porównujące w układzie 2:1 OZM ze schematem dwulekowym P-CTH: PMX+poходne platyny – CIS lub CRB, ze stratyfikacją ze względu na rasę azjatycka vs nieazjatycka.</p> <p>Badanie w toku – dostępne wyniki z datą odcięcia 15.04.2016 dla PFS – analiza ostateczna, 09.2016 dla OS – analiza pośrednia</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Okres obserwacji: mediana: 8,3 mies. (podano łącznie dla wszystkich pacjentów)</p> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa badana: OZM 80 mg/dzień p.o. grupa kontrolna: PMX w dawce 500 mg/m² i.v w skojarzeniu z CRB – docelowy obszar ciała poniżej AUC₅ – lub w skojarzeniu z CIS w dawce 75 mg/m². Schemat otrzymywany co 3 tygodnie, do momentu otrzymania 6 cykli leczenia. Pacjenci po 4 cyklach, u których nie wystąpiła progresja choroby, mogli otrzymywać leczenie podtrzymujące PMX wg zarejestrowanego dawkowania. <p>Leczenie w badaniu otrzymywano do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub decyzji pacjenta lub jego lekarza o wycofaniu z badania.</p> <p>Pacjenci mogli otrzymywać stosowane w badaniu leczenie również po wystąpieniu progresji tak długo, jak stosowanie tego leczenia przynosiło pacjentom kliniczną korzyść w ocenie badacza.</p> <p>Pacjenci przypisani do grupy P-CTH, po wykazaniu obiektywnej progresji choroby w ocenie badacza oraz po potwierdzeniu przez zaślepioną, niezależną komisję centralną, mogli przejść do stosowania OZM (cross-over).</p> <p>Planowany czas zakończenia badania: 01.2018</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP 2) stopień zaawansowania IIIB lub IV 3) radiologicznie potwierdzona progresja choroby występująca po stosowaniu w I linii leczenia EGFR-TKI oraz brak późniejszego leczenia 4) potwierdzona diagnoza niepłaskonabłonkowego NDRP (możliwość stosowania dwulekowej CTH z zastosowaniem PMX) 5) potwierdzona mutacja EGFR z określoną wrażliwością na EGFR-TKI 6) potwierdzona centralnie mutacja T790M w próbce guza 7) stan sprawności 0 lub 1 wg kryteriów WHO bez pogorszenia w ciągu ostatnich 2 tygodni <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wcześniejsza neoadjuwantowa lub adjuwantowa CTH stosowana w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia I linii z zastosowaniem EGFR-TKI 2) stosowanie wcześniej >I linii leczenia zaawansowanego NDRP 3) stosowanie zarejestrowanego EGFR TKI (np. erlotynibu, gefitynibu, afatynibu) w ciągu 8 dni lub w przybliżeniu przez okres pięciokrotności T1/2 przed otrzymaniem pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu 4) stosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu przerzutów do CNS w ciągu 4 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku 5) radioterapia ponad 30% szpiku kostnego lub w szerokim zakresie promieniowania w ciągu 4 tygodni od włączenia do badania 6) wszelkie zdarzenia niepożądane wynikające z wcześniejszej terapii w większym niż 1 stopniu CTCAE 1 (z wyjątkiem łysienia w stopniu 2) w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa OZM: n=279 Grupa P-CTH: 140, z czego 136 otrzymało leczenie – schemat PMX+CIS przyjmowało 42/136 (31%), a schemat PMX+CRB przyjmowało 94/136 (69%) pacjentów otrzymujących leczenie</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS w ocenie badacza, analiza wrażliwości – PFS w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji centralnej <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ORR ▪ DoR ▪ TTR ▪ DCR ▪ Tumor Shrinkage ▪ OS ▪ Bezpieczeństwo ▪ Jakość życia <p>W ocenie radiologicznej stosowano kryteria RECIST 1.1., w ocenie bezpieczeństwa – kryteria NCI CTCAE v 4.0, jakości życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-Lung Cancer 13 items oraz EQ-5D-5L.</p> <p>Predefiniowana analiza w podgrupach obejmowała ocenę PFS i ORR wśród pacjentów, dla których status EGFR T790M został określony w oparciu o badanie osoczkowego DNA oraz wśród pacjentów z przerzutami do CNS.</p> <p>Analiza: ITT w zakresie skuteczności, mITT – pacjenci z pop. ITT, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku w badaniu i dla których były dostępne dane po podaniu tego leku – w zakresie bezpieczeństwa</p> <p>Zbieranie danych radiologicznych, w tym PFS zaplanowano na maksymalnie ok. 12 miesięcy, na temat OS oraz jakości życia - na maksymalnie ok. 24 miesięcy od randomizacji</p>

PFS – przeżycie wolne od progresji, **ORR** – odpowiedź na leczenie, **DoR** – czas trwania odpowiedzi na leczenie, **TTR** – czas do odpowiedzi na leczenie, **DCR** – kontrola choroby, **OS** – przeżycie całkowite, **CNS** – centralny układ nerwowy, **NCI CTCAE** – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event, **EORTC QLQ-C30** - the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 items.

Demograficzna i kliniczna charakterystyka pacjentów włączonych do badania AURA3 była zbalansowana między grupami, co świadczy o skutecznej randomizacji. Mediana wieku wynosiła (OZM vs P-CTH) 62 vs 63 lata, kobiety stanowiły 62% vs 69%, rasa biała – 32% w obu grupach, rasa azjatycka – 65% vs 66% wszystkich pacjentów. W odniesieniu do rozpoznania, histologię gruczołową bez ustalonego typu ustalono u 83% vs 87%, chorobę przerzutową – u 95% vs 99%, przerzuty do CNS – 33% vs 36%, przerzuty poza klatkę piersiową – 52% vs 57% pacjentów. Przeważająca większość uczestników badania – po 96% w obu grupach – przeszła wcześniej I linię leczenia EGFR-TKI, z czego najczęściej stosowany był gefitynib (59% vs 62%), następnie erlotynib (34% vs 35%) oraz afatynib (7% vs 3%). Wszyscy pacjenci mieli stan sprawności wg WHO/ECOG 0 (37% vs 40%) lub 1 (63% vs 60%).

Wg publikacji Mok 2016 jednym z kryteriów włączenia do badania było wykazanie pozytywnego wyniku mutacji EGFR T790M w próbce guza i prawie wszyscy (99%) pacjenci mieli potwierdzoną w ten sposób centralnie w/w mutację. Jakkolwiek, dokładna analiza tekstu suplementu do tej publikacji wskazuje, że jedynie 172 osób (w grupie OZM – 116, w grupie P-CTH – 56) miało pozytywne wyniki mutacji zarówno w badaniu próbki guza, jak i osocza i 168 osób (bez wskazania przynależności do grupy) miało pozytywne wyniki mutacji w badaniu próbki guza, ale negatywne w badaniu osocza. Nie jest zatem znany dokładny status mutacji u pozostałych 76 pacjentów (różnica: 419 - 172 - 168, przy czym dodatkowo 2 osoby z grupy OZM i 1 z grupy P-CTH miały wyniki negatywne w próbce guza i zostały włączone do badania przez pomyłkę, po czym jeden z nich później wykazał pozytywny wynik w badaniu osocza).

W czasie trwania badania w grupie OZM u 27% pacjentów doszło do konieczności modyfikacji dawki (przerwy w jej stosowaniu lub redukcji), natomiast w grupie P-CTH – u przynajmniej 42% wystąpiło opóźnienie w podaniu pemetreksedu. W obu grupach w większości przypadków powodem modyfikacji dawki były AE.

Przerwanie terapii w badaniu w grupie OZM wystąpiło u 113 pacjentów (41%) (obiektywna progresja choroby: 77 (28%), AE: 18 (6%), decyzja pacjenta: 9 (3%), inna przyczyna: 8 (3%), poważne nieprzestrzeganie protokołu badania: 1 (<1%)), a w grupie P-CTH u 120 pacjentów (88%) (obiektywna progresja choroby: 83 (61%), AE: 15 (11%), osiągnięcie maksymalnej liczby cykli CTH: 10 (7%), decyzja pacjenta: 9 (7%), inna przyczyna: 3 (2%).

W chwili odcięcia danych w badaniu, średnia długość leczenia wynosiła 8,6 miesiąca (mediana 8,1, zakres: 0,2 – 18,5) w grupie OZM oraz 4,8 miesiąca (mediana 4,2, zakres: 0,4 – 14,5) w grupie P-CTH. Wśród pacjentów z grupy P-CTH 100 osób (74%) ukończyło min. 4 cykle terapii, z czego 73 (54%) otrzymało terapię podtrzymującą monoterapią PMX. W chwili odcięcia danych 166 pacjentów (59%) w grupie OZM i 16 pacjentów (12%) w grupie P-CTH nadal otrzymywało przypisane w badaniu leczenie.

Po zakończeniu przyjmowania przypisanego w badaniu leczenia 67 pacjentów (24%) w grupie OZM i 96 pacjentów (71%) w grupie P-CTH zaczęło przyjmowanie kolejnych terapii przeciwnowotworowych (OZM, radioterapię, chemioterapię opartą lub nie na związkach platyny, inne EGFR-TKI). 82 pacjentów (60%) z grupy P-CTH, u których wystąpiła progresja, rozpoczęło leczenia OZM, z czego 63 (77%) nadal przyjmowało to leczenie w chwili ucięcia danych i mediana tego leczenia u tych osób wynosiła 4,2 miesiąca (zakres: 0,1 – 12,5). U pozostałych 19 z w/w 82 osób (23%) doszło do przerwania stosowania OZM z powodu obiektywnej progresji choroby u 14 pacjentów, AE u 2 pacjentów i innych przyczyn u 3 pacjentów. [Mok 2016]

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Brak zaślepienia w badaniach włączonych do analizy.
2. Dopuszczalny (w badaniu AURA3 – przyp. aut.) *cross-over* pacjentów z grupy P-CTH do grupy OZM, u których wystąpiło niepowodzenie terapii P-CTH, co jednak działa na niekorzyść OZM (charakter konserwatywny).
3. Brak kompletnych danych z badania randomizowanego AURA3 odnośnie do przeżycia całkowitego pacjentów ze względu na fakt, iż badanie AURA3 jest na wczesnym etapie. (...)

Komentarz analityka Agencji do ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę:

- Ad. 1. Nie można wykluczyć wpływu wiedzy pacjenta oraz personelu medycznego na temat przypisanego w badaniu leczenia na jego wyniki, jeśli badanie to jest odślepione. W przypadku badania AURA3 powyższe ma szczególne znaczenie dla pomiarów jakości życia.
- Ad. 2. Na dzień dzisiejszy nie jest znany wpływ stosowania OZM po wcześniejszym stosowaniu P-CTH, tj. w III linii po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI w I linii i P-CTH w II, ponadto w badaniu dozwolone było stosowanie przypisanej terapii po wykazaniu progresji, a pacjenci po odejściu z badania mogli i przyjmowali kolejne terapie, zatem ostateczny kształt krzywych przeżyć badania AURA3 nie jest na dzień dzisiejszy pewny.

Ad. 3. Podkreślić należy, że nawet wówczas, gdy w badaniu AURA3 zostanie zebrana większa liczba zdarzeń kwalifikujących się do przeprowadzenia analizy OS, jej interpretacja będzie utrudniona ze względu na możliwą niewystarczającą do wykonania tej analizy wielkość próby (wielkość ta została ostatecznie wyznaczona tak, aby była wystarczająca tylko dla analizy PFS, dla której była mniejsza niż dla analizy OS), a także z uwagi na znaczny *cross-over* pacjentów z grupy P-CTH do grupy OZM widoczny już w analizie pośredniej. Nie bez znaczenia będzie także przyjmowanie przez pacjentów kolejnych terapii po tych stosowanych w badaniu, zarówno w grupie OZM, jak i P-CTH (szczegóły odnośnie leczenia pacjentów po zaprzestaniu podawania przypisanych w badaniu terapii przedstawia rozdział 4.1.3.1.) [Mok 2016]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

4. Niepełna dojrzałość danych z badań klinicznych dla wnioskowanej technologii – wszystkie badania nad OZM co prawda nie rekrutują już pacjentów, ale nadal są w toku i ich ostateczne wyniki będą dostępne dopiero za jakiś czas [Mok 2016, CT AURA3, Janne 2015, CT AURA, Goss 2016, CT AURA2, CT AURA17, ChPL Tagrisso 2, FDA Label 2].

W aspekcie bezpieczeństwa ma to znaczenie o tyle, że wg dostępnych danych farmakokinetycznych OZM wiąże się kowalencyjnie z białkami osocza wykazując bardzo długą retencję w organizmie, co może przekładać się na efekty uboczne długotrwałego leczenia lekiem. [EMA AR]

5. Brak badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów polskich, ponadto, we wszystkich badaniach nad lekiem, w tym m.in. I-II fazy AURA, AURAex, AURA2, przedstawionych w AKL, oraz III fazy AURA3, przedstawionym w AKL i niniejszej AWA, większość – ok. 60% – stanowili Azjaci (w badaniu AURA – nawet ok. 70%). O ile ocena skuteczności terapii w populacjach ogólnych tych badań przemawia na korzyść OZM, to jednak analizy ze względu na rasę – nieazjatycka vs azjatycka – w w/w badaniach wskazują na korzystne, ale jednak nieco gorsze wyniki tej pierwszej. Raport EMA podaje m.in. że analiza podgrup ORR w badaniach AURAex oraz AURA2 ze względu na cechy demograficzne oraz kliniczne wykazała różnice w tym punkcie końcowym m.in. pomiędzy pacjentami nieazjatyckimi (n=161, 60,2%, (95% CI: 52,25; 67,87)) a azjatyckimi (n=237, 70,0%, (95% CI: 63,77; 75,80)) oraz ze względu na region – Ameryka Północna (n=105, 61,9% (95% CI: 51,91; 71,21)), Europa z resztą świata (n=90, 62,2% (95% CI: 51,38; 72,23)) i Azja (n=203, 70,0% (95% CI: 63,14; 76,17)). Raport dodaje także, że nie ma jasnego wytłumaczenia tego faktu w oparciu o przegląd dostępnych danych. [EMA AR]

Z kolei publikacja Mok 2016 wskazuje, że w badaniu AURA3 największą wartość hazardu względnego dla PFS przy równocześnie największych różnicach vs hazard dla populacji ogólnej i vs hazard dla podgrupy porównawczej wykazano w przypadku podgrupy 'rasa nieazjatycka'. [Mok 2016]

Warto jednocześnie dodać, że wg raportu EMA w analizie bezpieczeństwa badań I-II fazy nad OZM ze względu na rasę zidentyfikowano pewne różnice między populacją azjatycką a osobami rasy białej. Częstość AE uznanych przez badacza jako możliwie związanych z leczeniem była wyższa w grupie Azjatów vs grupa pacjentów rasy białej (89,4% vs 80,4%), podobnie jak w przypadku AE \geq 3 stopnia nasilenia uznanych przez badacza jako możliwie związanych z leczeniem (14,6% vs 7,4%). Z kolei SAE były raportowane rzadziej wśród Azjatów niż osób rasy białej (15,0% vs 27,7%), a przerwy w podaniu leku jako wynik AE – częściej (20,3% vs 15,5%). Ostatecznie, wg autora raportu, powyższe różnice nie mają klinicznie istotnego znaczenia i są wynikiem różnorodności danych (ang. *variability*). Aczkolwiek należy mieć na uwadze, że na czas opracowywania raportu baza danych bezpieczeństwa nie była duża i brak było porównania z ramieniem komparatora, co zostało określone jako największa niepewność w obszarze profilu bezpieczeństwa OZM [EMA AR].

Na czas opracowywania niniejszej AWA nie zostały opublikowane dodatkowe dane i analizy na ten temat.

6. Dwa razy więcej pacjentów włączono do grupy OZM niż P-CTH w badaniu AURA3, co prowadzi do niepewnej wiarygodności oszacowań krzywej przeżycia dla ramienia komparatora już po 6 miesiącach analizy PFS w populacji ogólnej – liczba pacjentów w ryzyku zdarzenia spada wówczas poniżej 44, a w 9 miesiącu wynosi już tylko 19. W analizach PFS w predefiniowanych w badaniu podgrupach – u pacjentów z przerzutami do CNS oraz z mutacją T790M stwierdzoną zarówno w badaniu guza, jak i osocza – wiarygodność oszacowań krzywej ramienia komparatora jest niewielka nawet wcześniej – po 3 miesiącach w obu analizach. [Mok 2016]









7. Nie wszystkie analizy w podgrupach w badaniu AURA3 zostały przeprowadzone w takich, co do których znane są wyniki randomizacji, wobec czego do ich wyników należy podchodzić z ostrożnością (szczegóły – patrz rozdział 4.2.1.1. odnośnie analiz w podgrupach dla PFS). [Mok 2016]

8. Brak wyników pomiarów jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L w badaniu AURA3 zarówno w publikacji Mok 2016, jak i innych dostępnych dokumentach, pomimo zaplanowanej analizy z zastosowaniem w/w narzędzia wg protokołu badania. Warto jednocześnie zauważyć, że publikacja Mok 2016 nie wspomina nawet o planie przeprowadzenia takiej oceny jakości życia pacjentów badania. [Mok 2016]

9. Brak dokładnych wyliczeń w badaniu AURA3 w ramach analizy PFS dla podgrupy osób z: mutacją T790M potwierdzoną tylko w badaniu guza lub o nieznanym statusie mutacji, lub pacjentów włączonych omyłkowo (n=247)⁴. (Mok 2016)
10. Nieznany dokładny status mutacji T790M u ok. 18% pacjentów włączonych do badania AURA3 (szczegóły – patrz rozdział 4.1.3.1.). [Mok 2016]
11. Brak możliwości oceny wyników leczenia w badaniu AURA3 w odniesieniu do pacjentów z fałszywie pozytywnymi wynikami oznaczenia mutacji T790M, tj. pacjentów z pozytywnymi wynikami odnośnie tej mutacji w badaniu osocza, a negatywnymi w badaniu guza, ze względu na fakt, że do badania rekrutowano tylko pacjentów z pozytywnymi wynikami mutacji w badaniu guza. Dodatkowo zauważyć należy, że proponowany program lekowy nie precyzuje na podstawie jakiego materiału mają być wykonywane badania w kierunku przedmiotowej mutacji – guza czy osocza (patrz również rozdział 8.) [Mok 2016] Sugeruje jednak rozpoczęcie badań od ctDNA („ze względu na niższą inwazyjność, diagnostykę mutacji T790M można rozpocząć od ctDNA wyizolowanego z krwi obwodowej (z osocza), a w przypadku wyniku negatywnego wykonać biopsję materiału tkankowego/cytologicznego”), co wydaje się nieuzasadnione (pacjenci z pozytywnym wynikiem tylko w badaniu osocza nie byli włączani do badania, więc na temat tej grupy brak jest danych).

Poniżej zamieszczono ocenę jakości badania AURA3 wg Cochrane'a.

Tabela 19. Ocena RCT AURA3 wg Cochrane

		AURA3	
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)		Niskie ryzyko	
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)		Niskie ryzyko	
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)		Wysokie ryzyko	
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	pierwszorzędowy punkt końcowy	Niskie ryzyko*	
	pozostałe punkty końcowe	Wysokie ryzyko	
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)		Niskie ryzyko	
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)		Wysokie ryzyko*	
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)		Niskie ryzyko	

* pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu oceniany był przez badaczy, jakkolwiek wykonana przez niezależną, zaślepioną komisję centralną analiza wrażliwości potwierdziła ocenę badaczy

** brak wyników pomiarów jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L w badaniu zarówno w publikacji Mok 2016, jak i innych dostępnych dokumentach, pomimo zaplanowanej analizy z zastosowaniem w/w narzędzia wg protokołu badania; warto jednocześnie zauważyć, że publikacja Mok 2016 nie wspomina nawet o planie przeprowadzenia takiej oceny jakości życia pacjentów badania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie wskazał na ograniczenia swojej analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Ze względu na wyszukanie jednego badania porównawczego nie było możliwe przeprowadzenie syntezy ilościowej. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali też istotniejszych błędów przy ekstrakcji czy interpretacji danych zawartych w AKL (w odniesieniu do badania AURA3 – patrz rozdział 4.1.3.).

Pewne zastrzeżenia może budzić fakt, że wnioskodawca nie przeprowadził w AKL dyskusji odnośnie czułości i specyficzności testów diagnostycznych w kierunku mutacji T790M, które to zagadnienie wydaje się na chwilę obecną problematyczne (patrz również rozdział 8).

Dodatkowo, wnioskodawca w ramach analizy bezpieczeństwa nieprawidłowo przetłumaczył słowo 'possible' odnoszące się do związku przyczynowo-skutkowego między zastosowanym leczeniem a zaobserwowanym zdarzeniem niepożądanym (Tab. 15 AKL). Zgodnie z ogólnie przyjętą metodologią, 'possible' oznacza związek

⁴ Jest to suma pacjentów, którzy mieli mutację T790M w guzie, ale nie w osoczu (168), tych, którzy nie mieli określonego statusu mutacji w ogóle wg suplementu do Mok 2016 (76) i pacjentów włączonych omyłkowo (3).

'możliwy', a nie 'prawdopodobny', jak napisał to wnioskodawca. Ma to duże znaczenie w ocenie w/w związku, ponieważ związek prawdopodobny jest silniejszy niż możliwy. [WHO UMC]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności i jakości życia

Jak wskazano w tabeli 18, pierwszorzędnym punktem końcowym badania AURA3 był surogat, tj. przeżycie wolne od progresji – PFS – w ocenie badacza wg kryteriów RECIST 1.1., przy czym ten punkt końcowy w ramach analizy wrażliwości oceniany był również przez zaślepioną, niezależną komisję centralną. PFS definiowany był jako czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji lub śmierci bez oznak progresji bez względu na to, czy pacjent został wycofany z przypisanej w badaniu terapii czy przyjmował inną terapię przed progresją.

Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. istotne klinicznie punkty końcowe, tj. przeżycie całkowite (OS) oraz jakość życia, a także liczne punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie. [Mok 2016, ChPL Tagrisso 2, FDA Label 2]

Przeżycie całkowite

Wg najnowszych danych dla przeżycia całkowitego zawartych w ChPL Tagrisso 2, w momencie przeprowadzania analizy pośredniej tego parametru – odnotowano łącznie 109 zgonów (26%): 69 (24,7%) w grupie OZM oraz 40 (28,6%) w grupie P-CTH. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup, dla obu grup wyznaczono jedynie dolną granicę 95% przedziału ufności – 20,5 miesięcy zarówno dla OZM, jak i P-CTH; HR dla dostępnych danych wyniósł 0,72 (95% CI: 0,48; 1,09) przy $p=0,121$. Powyższa analiza OS została przeprowadzona po około 4 miesiącach od głównej analizy PFS. Analiza OS nie uwzględniała poprawki na potencjalnie zakłócający wpływ **cross-over** (94 [67%] pacjentów w grupie P-CTH otrzymało następnie leczenie OZM). [ChPL Tagrisso 2]

Jakość życia

W badaniu AURA3 analizowano jakość życia pacjentów dla takich parametrów związanych z chorobą, jak utrata apetytu i zmęczenie (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 dla dowolnej populacji pacjentów onkologicznych), a także kaszel, ból w klatce piersiowej i duszność (kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w rozpoznaniu raka płuc). Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy jakości życia – badanie AURA3

EORTC	Parametr	OZM		P-CTH		OZM vs P-CTH	
		n	Średnia zmiana vs wejście do badania	n	Średnia zmiana vs wejście do badania	MD (95%CI)	p
QLQ-C30	Utrata apetytu	239	-5,51	97	2,73	-8,24 [-12,88; -3,60]	<0,001
	Zmęczenie		-5,68		4,71	-10,39 [-14,55; -6,23]	
QLQ-LC13	Kaszel	228	-12,22	113	-6,69	-5,53 [-8,89; -2,17]	0,001
	Ból w kl. piersiowej		-5,15		0,22	-5,36 [-8,20; -2,53]	
	Duszność		-5,61		1,48	-7,09 [-9,86; -4,33]	

W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę grupy OZM nad P-CTH odnośnie wszystkich ocenianych parametrów jakości życia. [Mok 2016]

ChPL Tagrisso 2 podaje także, że pacjenci przyjmujący OZM mieli istotnie większe szanse osiągnięcia klinicznie znaczącej poprawy o 10 lub więcej punktów w ocenie globalnej stanu zdrowia i funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu EORTC-C30 w porównaniu z P-CTH w okresie trwania badania; OR dla globalnej oceny stanu zdrowia: 2,11 (95% CI 1,24; 3,67, $p=0,007$); OR dla funkcjonowania fizycznego 2,79 (95% CI 1,50; 5,46, $p=0,002$). [ChPL Tagrisso 2]

Przeżycie wolne od progresji i odpowiedź na leczenie

W momencie odcięcia danych u 140 pacjentów (50%) w grupie OZM i u 110 pacjentów (79%) w grupie P-CTH odnotowano kwalifikujące się do analizy zdarzenia, przy czym 129 osób (46%) w grupie OZM i 104 osób (74%) w grupie P-CTH miało progresję, reszta zmarła bez jej radiologicznych oznak. Wyniki analizy PFS dla populacji ogólnej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – PFS w populacji ogólnej w badaniu AURA3

Ocena	Mediana okr. obs. (zakres)	OZM		P-CTH		HR* (95% CI) OZM vs P-CTH	P
		N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)		
Badacz	8,3 mies. (bd)	279	10,1 mies. (8,3; 12,3)	140	4,4 mies. (4,2; 5,6)	0,30 (0,23; 0,41)	<0,001
Centralna, zaślepiena, niezależna komisja			11,0 mies. (9,4; NC)		4,2 mies. (4,1; 5,6)		

NC – nie do obliczenia

* ze stratyfikacją ze względu na rasę – azjatycka lub nieazjatycka

W badaniu wykazano, że przedziały ufności dla mediany przeżycia wolnego od progresji grupy OZM i grupy P-CTH nie nachodzą na siebie zarówno w ocenie badacza, jak i w analizie wrażliwości w wykonaniu centralnej, zaślepionej, niezależnej komisji (mediana PFS dla grupy OZM vs grupy P-CTH: 10,1 mies. (95% CI: 8,3; 12,3) vs 4,4 mies. (95% CI: 4,2; 5,6) oraz 11,0 mies. (95% CI: 9,4; NC) vs 4,2 mies. (95% CI: 4,1; 5,6), odpowiednio). Wykazano przy tym istotną statystycznie przewagę grupy OZM nad P-CTH w zakresie przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza: HR=0,30 (95% CI: 0,23; 0,41) przy p<0,001, co również zostało potwierdzone w analizie wrażliwości w wykonaniu centralnej, zaślepionej, niezależnej komisji: HR=0,28 (95% CI: 0,20; 0,38) przy p<0,001. [Mok 2016]

Analizę PFS przeprowadzono również w stratach (rasa azjatycka i nieazjatycka), dwóch predefiniowanych podgrupach (pacjenci z mutacją T790M potwierdzoną zarówno w badaniu guza, jak i osocza oraz pacjenci z przerzutami do CNS), a także w kilku niepredefiniowanych podgrupach, w tym o nieznanym wyniku randomizacji. Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – PFS w analizie w podgrupach w badaniu AURA3 (kursywą zaznaczono podgrupy, co do których wyniki randomizacji nie były znane)

	N	HR (95% CI) OZM vs P-CTH	p dla interakcji	
Ogółem – analiza wieloczynnikowa*	419	0,37 (0,29; 0,48)	0,312**	
Podgrupa				
Rasa	azjatycka	274	0,32 (0,24; 0,44)	0,147
	nieazjatycka	145	0,48 (0,32; 0,75)	
Płeć	mężczyźni	150	0,43 (0,28; 0,65)	0,381
	kobiety	269	0,34 (0,25; 0,47)	
Wiek	<65 lat	242	0,38 (0,28; 0,54)	0,676
	≥65 lat	177	0,34 (0,23; 0,50)	
Lokalizacja mutacji EGFR	ekson19	279	0,34 (0,24; 0,46)	0,263
	L858R	128	0,46 (0,30; 0,71)	
Czas trwania poprzedniej terapii EGFR-TKI	<6 miesięcy	24	NC (NC; NC)	bd
	≥6 miesięcy	395	0,39 (0,30; 0,51)	
Przerzuty do CNS	tak	144	0,32 (0,21; 0,49)	0,411
	nie	275	0,40 (0,29; 0,55)	
Palenie papierosów	tak	136	0,40 (0,27; 0,62)	0,700
	nie	283	0,36 (0,26; 0,49)	
Mutacja T790M potwierdzona zarówno w badaniu guza, jak i osocza	172	0,42 (0,29; 0,61)	?	
Mutacja T790M potwierdzona tylko w badaniu guza, pacjenci o nieznanym statusie mutacji i pacjenci włączeni omyłkowo	247	?		

NC – nie do obliczenia, CNS – centralny układ nerwowy,

* wg modelu proporcjonalnego hazardu Coxa uwzględniającego przydział do grup zgodnie z randomizacją, zmienne grupujące oraz leczenie zgodnie z interakcjami w podgrupach

** vs analiza tylko ze stratyfikacją ze względu na rasę

W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę grupy OZM nad P-CTH w zakresie przeżycia wolnego od progresji w stratach i we wszystkich badanych podgrupach (HR<0,50 dla każdej podgrupy). Zauważyć warto, że **największą wartość hazardu względnego** przy równocześnie największych różnicach vs hazard dla populacji ogólnej i vs hazard dla podgrupy porównawczej wykazano w przypadku podgrupy **rasa nieazjatycka, a zatem tej najbardziej oddającej polską populację docelową**.

HR dla PFS faworyzował także grupę OZM nad P-CTH w podgrupie osób z mutacją T790M potwierdzoną w badaniu zarówno guza, jak i osocza. Nie przeprowadzono jednak analogicznej analizy dla podgrupy osób z mutacją T790M potwierdzoną tylko w badaniu guza lub o nieznanym statusie mutacji lub pacjentów włączonych

omyłkowo. Z kolei, wg danych źródłowych, wśród pacjentów stosujących OZM nie było różnic istotnych statystycznie między pacjentami z pozytywnym statusem T790M potwierdzonym w badaniu zarówno guza, jak i osocza a pacjentami z populacji ITT, przy czym publikacje źródłowe nie podają odpowiednich danych liczbowych, w tym danych dla pacjentów z pozytywnym statusem T790M potwierdzonym w badaniu zarówno guza, jak i osocza **vs** pacjenci z mutacją T790M potwierdzoną tylko w badaniu guza lub o nieznanym statusie mutacji lub pacjentów włączonych omyłkowo.⁵ [Mok 2016]

Tabela poniżej przedstawia wyniki odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie w ocenie badacza w badaniu AURA3

Rodzaj odpowiedzi – n (%)	OZM (n, %) N=279	P-CTH (n, %) N=140	RR (95% CI)	RD (95% CI)	p dla RR i RD	NNT (95% CI)
ORR niepotwierdzona:	197 (71)	44 (31)	2,25 (1,74; 2,9) OR=5,39 (3,47; 8,48), p<0,001#	0,39 (0,3; 0,49)	<0,001	3 (3; 4)
CR	4 (1)	2 (1)	1,00 (0,19; 5,41)	0,0001 (-0,02; 0,02)	0,997	nd
PR	193 (69)	42 (30)	2,31 (1,77; 3,01)	0,39 (0,3; 0,49)	<0,001	3 (3; 4)
SD≥6 mies.	63 (23)	60 (43)	0,53 (0,39; 0,7)	-0,2 (-0,3; -0,11)	<0,001	5 (4; 10)
PD	18 (6)	26 (19)	0,35 (0,2; 0,61)	-0,12 (-0,19; -0,05)	<0,001	9 (6; 20)
PD wg RECIST	15 (5)	22 (16)	0,34 (0,18; 0,64)	-0,1 (-0,17; -0,04)	<0,001 dla RR, 0,002 dla RD	10 (6; 27)
Zgon	3 (1)	4 (3)	0,38 (0,09; 1,66)	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,197 dla RR, 0,246 dla RD	nd
Brak możliwości oceny	1 (<1)	10 (7)	nd	nd	nd	nd
TtR*						
Mediana (95% CI), tyg.	6,1 (NC; NC)	6,4 (6,3; 7,0)				
≤6 tyg. od randomizacji – n/ORR (%)	161/197 (82)	29/44 (66)				
DoR\$						
Mediana (95% CI), mies.	wg FDA Label 2					
	11,0 (8,6; 12,6)	4,2 (3,0; 5,9)				
	wg Mok 2016					
	9,7 (8,3; 11,6)	4,1 (3,0; 5,6)				
>6 mies. – n/ORR (%)	96/197 (49)	12/44 (27)				
>9 mies. – n/ORR (%)	56/197 (28)	4/44 (9)				
>12 mies. – n/ORR (%)	21/197 (11)	1/44 (2)				

ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, suma całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, CR – całkowita odpowiedź na leczenie, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, SD – choroba stabilna, PD – progresja choroby, TtR – czas do odpowiedzi, DoR – czas trwania odpowiedzi, NC – nie do obliczenia

– wyliczane z regresji logistycznej z uwzględnieniem rasy (azjatycka vs nieazjatycka) wg publikacji Mok 2016

* – liczony od randomizacji do CR lub PR

\$ – czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do PD lub ostatniej oceny wg RECIST dla pacjentów, którzy nie mieli PD lub zgonu przy braku PD

W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę grupy OZM nad P-CTH w zakresie niepotwierdzonej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przy czym składały się na nią w obu grupach w przeważającej większości odpowiedzi częściowe – odpowiedzi całkowite były pomijalnie rzadkie. Co istotne, stosowanie OZM prowadziło też do istotnie statystycznie rzadszych stabilizacji choroby trwających 6 miesięcy lub dłużej. W badaniu wykazano także istotnie statystycznie mniej przypadków progresji choroby w grupie OZM niż w grupie P-CTH. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w obu grupach wyniosła nieco ponad 6 tygodni (równym interwałem wykonywanych badań monitorujących), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych OZM była ponad 2-krotnie dłuższa w porównaniu z P-CTH.

Wśród pacjentów, którzy do momentu ucięcia danych mieli niepotwierdzoną ORR, w grupie OZM progresja choroby lub śmierć wystąpiła u 88 osób (ze 197 – 45%), a w grupie P-CTH – 36 (z 44 – 82%).

⁵ Pacjenci z pozytywnym wynikiem tylko w badaniu osocza nie byli włączani do badania, więc na temat tej grupy w ogóle brak jest danych.

Wyniki dla niepotwierdzonej ORR były także na korzyść OZM w podgrupie osób z mutacją T790M ustaloną w badaniu zarówno osocza, jak i guza (OZM vs P-CTH: 77% vs 39%, RR=1,95 (95% CI: 1,39; 2,75), RD=0,37 (0,23; 0,52), $p<0,001$ dla obu kalkulacji). Nie podano analogicznych wyników dla populacji pacjentów z w/w mutacją ustaloną tylko w badaniu guza lub o nieznanym statusie mutacji lub pacjentów włączonych omyłkowo. [Mok 2016]

Potwierdzona odpowiedź na leczenie tylko nieznacznie różniła się od niepotwierdzonej (w grupie OZM 65% (95% CI: 59; 70) vs w grupie P-CTH 29% (21; 37), przy czym CR: 1% vs 1%, PR: 63% vs 27%, $p<0,001$). [FDA Label 2]

Korzystne wyniki OZM vs P-CTH w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie odnotowano także we wstępnej analizie skanów CNS pacjentów, którzy wykazywali w tym obszarze zmiany mierzalne (do badania byli kwalifikowani pacjenci z bezobjawowymi, stabilnymi przerzutami do mózgu niewymagającymi leczenia steroidami przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania). Ocenę skuteczności w odniesieniu do przerzutów do CNS dokonaną przez niezależną, zaślepioną komisję centralną z zastosowaniem kryteriów RECIST 1.1. w podgrupie 116/419 (28%) pacjentów, u których stwierdzono przerzuty do CNS w badaniu obrazowym w warunkach wejściowych, podsumowano w tabeli poniżej. [ChPL Tagrisso 2]

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – wyniki odpowiedzi na leczenie w zakresie zmian mierzalnych w CNS w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji centralnej w badaniu AURA3 [ChPL Tagrisso 2]

Parametr	OZM	P-CTH
ORR¹		
ORR (95% CI)	70% - u 21/30 pt. (51; 85)	31% - u 5/16 pt. (11; 59)
OR (95% CI)	5,1 (1,4; 21), $p=0,015$	
DoR¹		
Mediana, mieś. (95%CI)	8,9 (4,3; NR)	5,7 (NR; NR)
DCR²		
Liczba pacjentów z kontrolą choroby w CNS	87% - u 65/75 pt.	68% - u 28/41 pt.
OR (95% CI)	3 (1,2; 7,9), $p=0,021$	

NR – nie osiągnięto, DoR – czas trwania odpowiedzi, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, suma całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, CNS – centralny układ nerwowy, OR – iloraz szans

¹ – w podlegającej ocenie populacji pacjentów wykazujących odpowiedź: n=30 w przypadku OZM oraz n=16 w przypadku P-CTH

² – wskaźnik kontroli choroby zdefiniowany jako odsetek pacjentów z odpowiedzią (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa), lub choroba stabilna przez ≥ 6 tygodni

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ogólne wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu AURA3 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa – ogólne wyniki badania AURA3

AE	OZM, N=279	P-CTH, N=136
	n (%)	
AE ogółem	273 (98)	135 (99)
AE 1 stopień	93 (33)	15 (11)
AE 2 stopień	24 (9)	41 (30)
AE ≥ 3 stopień	63 (23)	64 (47)
AE prowadzące do stałego zaprzestania podawania leku	19 (7)	14 (10)
AE prowadzące do stałego zaprzestania podawania leku możliwie związane z leczeniem	10 (4)	bd
AE prowadzące do przerwy w podawaniu leku	38 (14)	28 (21) PMX, 5 (12) CIS, 15 (16) CRB
AE prowadzące do redukcji dawki	8 (3)*	17 (13) PMX, 12 (29) CIS, 10 (11) CRB
SAE	50 (18)	35 (26)
SAE możliwie związane z leczeniem	8 (3)	17 (13)
SAE zakończone zgonem	4 (1)	1 (<1)

* - z czego później, tj. po redukcji dawki, jeden pacjent zaprzestał leczenia OZM z powodu tego samego AE (niewydolność serca)

SAE zakończone zgonem stwierdzono u 4 osób (1%) w grupie OZM: niewydolność oddechowa (n=2), zapalenie płuc (n=1), zawał niedokrwienny serca (n=1) i u 1 (<1%) w grupie P-CTH: szok hipowolemiczny.

AE ogółem występowały u podobnego odsetka osób między grupami, natomiast różnice były widoczne w poszczególnych kategoriach zdarzeń ze względu na ich stopień nasilenia. W grupie OZM w porównaniu do grupy

P-CTH AE stopnia 1 występowały u większego (3 razy), ale stopnia 2 i stopnia 3-5 – mniejszego odsetka osób (3 i 2 razy, odpowiednio).

AE prowadzące do stałego zaprzestania podawania leku występowały u zbliżonych odsetków pacjentów w obu grupach. Do zdarzeń tego typu możliwie związanych z leczeniem w grupie OZM należały: zapalenie płuc (n=6), śródmiąższowa choroba płuc (n=3), niewydolność serca (n=2), ból w klatce piersiowej nieodsercowy (n=1), jeden pacjent zaprzestał stosowania leku z powodu większej niż 1 liczby AE. Brak jest analogicznych danych dla grupy P-CTH.

AE prowadzące do przerwy w podawaniu leku występowały u zbliżonych odsetków pacjentów w obu grupach, natomiast prowadzące do redukcji dawki – u przynajmniej 3-krotnie mniejszego w grupie OZM niż P-CTH. Do AE prowadzących do przerwy w podawaniu leku lub redukcji dawki w grupie OZM należały najczęściej: wydłużenie odcinka QT w EKG (1,8%), neutropenia (1,1%) oraz biegunka (1,1%).

SAE w grupie OZM stwierdzono u niecałych 20% pacjentów, a w grupie P-CTH u nieco ponad 25%, z czego jako SAE możliwie związane z leczeniem w grupie OZM w porównaniu do grupy P-CTH określono u nieco ponad 4-krotnie mniejszego odsetka osób. SAE zakończone zgonem – jak wskazano powyżej - stwierdzono u 4 osób (1%) w grupie OZM: niewydolność oddechowa (n=2), zapalenie płuc (n=1), zawał niedokrwienny serca (n=1) i u 1 (<1%) w grupie P-CTH: szok hipowolemiczny. [Mok 2016]

Poszczególne AE w jakimkolwiek stopniu nasilenia obserwowane u min. 10% pacjentów w jakiegokolwiek z grup, w tym AE≥3 stopnia, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa – poszczególne AE w jakimkolwiek stopniu nasilenia obserwowane u min. 10% pacjentów w jakiegokolwiek z grup, w tym AE≥3 stopnia, w badaniu AURA3

AE	OZM, N=279		P-CTH, N=136	
	Jakikolwiek stopień	≥3 stopień	Jakikolwiek stopień	≥3 stopień
	n (%)			
Biegunka*	113 (41)	3 (1)	15 (11)	2 (1)
Wysypka*	94 (34)	2 (1)	8 (6)	0
Suchość skóry*	65 (23)	0	6 (4)	0
Zanokcica*	61 (22)	0	2 (1)	0
Zmniejszony apetyt	50 (18)	3 (1)	49 (36)	4 (3)
Kaszel	46 (16)	0	19 (14)	0
Nudności	45 (16)	2 (1)	67 (49)	5 (4)
Zmęczenie	44 (16)	3 (1)	38 (28)	1 (1)
Zapalenie jamy ustnej	41 (15)	0	21 (15)	2 (1)
Zaparcia	39 (14)	0	47 (35)	0
Świąd	35 (13)	0	6 (4)	0
Wymioty	31 (11)	1 (<1)	27 (20)	3 (2)
Ból pleców	29 (10)	1 (<1)	12 (9)	1 (1)
Trombocytopenia*	28 (10)	1 (<1)	27 (20)	10 (7)
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	28 (10)	0	7 (5)	0
Ból głowy	28 (10)	0	15 (11)	0
Duszności	24 (9)	3 (1)	18 (13)	0
Neutropenia*	22 (8)	4 (1)	31 (23)	16 (12)
Leukopenia*	22 (8)	0	20 (15)	5 (4)
Anemia*	21 (8)	2 (1)	41 (30)	16 (12)
Oslabienie	20 (7)	3 (1)	20 (15)	6 (4)

Gorączka	18 (6)	0	14 (10)	0
Zwiększenie aktywności ALAT	18 (6)	3 (1)	15 (11)	1 (1)
Zwiększenie aktywności ASPAT	14 (5)	3 (1)	15 (11)	1 (1)
Złe samopoczucie	11 (4)	0	14 (10)	0

* - grupa terminów dla danego zdarzenia

Do typowych dla EGFR-TKI efektów ubocznych (efekt klasy) należą m.in.: reakcje skórne, biegunka, zapalenia w obrębie górnego odcinka układu pokarmowego (włączając śluzówkę nosa) oraz reakcje w obrębie paznokci. (EMA AR) Wśród AE w jakimkolwiek stopniu nasilenia występujących u min. 10% pacjentów, w grupie OZM najczęściej raportowanymi były właśnie biegunka, wysypka, suchość skóry i zanokcica, natomiast w grupie P-CTH – nudności, zmniejszony apetyt, zaparcia oraz anemia. W odniesieniu do w/w najczęstszych zdarzeń w grupie OZM, te same znacznie rzadziej występowały w grupie P-CTH, a w odniesieniu do w/w najczęstszych zdarzeń w grupie P-CTH – te same rzadziej występowały w grupie OZM. Generalnie, wśród wszystkich AE zaobserwowanych u min. 10% pacjentów, w grupie OZM mniej było w przynajmniej 3 stopniu nasilenia niż w grupie P-CTH – w tej ostatniej na uwagę zwracali m.in. te związane z pogorszoną morfologią krwi. [Mok 2016]

Powyższe dane – AE w jakimkolwiek stopniu nasilenia występujące u min. 10% pacjentów – zostały przedstawione za publikacją Mok 2016, z kolei ChPL Tagrisso 2 oraz FDA Label 2 odnośnie parametrów morfologicznych krwi ocenianych w badaniu przedstawia jeszcze inne informacje: odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszane AE – szczegóły zawarto w tabeli poniżej. Jakkolwiek, konkluzje z obu źródeł są dość zbieżne – OZM daje mniej powikłań w morfologii krwi, szczególnie 3 stopnia nasilenia i powyżej.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa – odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych krwi w badaniu AURA3, >20% wszystkich stopni nasilenia wg NCI CTCAE [ChPL Tagrisso 2, FDA Label 2]

Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych krwi	OZM, N=279		P-CTH, N=131*	
	Zmiana vs wejście do badania – jakiegokolwiek stopień	Zmiana vs wejście do badania – ≥3 stopień**	Zmiana vs wejście do badania – jakiegokolwiek stopień	Zmiana vs wejście do badania – ≥3 stopień
	n (%)			
Leukopenia	170 (61)	3 (1,1)	98 (75)	7 (5,3)
Limfopenia	176 (63)	23 (8,2)	80 (61)	13 (9,9)
Trombocytopenia	128 (46)	2 (0,7)	63 (48)	10 (7,4)
Neutropenia	75 (27)	6 (2,2)	64 (49)	16 (12)

* - dla pacjentów z dostępnymi badaniami follow-up wg FDA Label 2, dla 136 pacjentów wg ChPL Tagrisso 2,

** - FDA Label 2 informuje, że dotyczy zmian w 3 lub 4 stopniu nasilenia, ChPL Tagrisso 2 – że w 3 i powyżej

Poszczególne AE w jakimkolwiek stopniu nasilenia możliwie **związane z leczeniem** w ocenie badacza obserwowane u min. 10% pacjentów w jakiegokolwiek z grup, w tym AE ≥3 stopnia, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa – poszczególne AE w jakimkolwiek stopniu nasilenia możliwie związane z leczeniem w ocenie badacza obserwowane u min. 10% pacjentów w jakiegokolwiek z grup, w tym AE ≥3 stopnia, w badaniu AURA3

AE	OZM, N=279		P-CTH, N=136	
	Jakiegokolwiek stopień	≥3 stopień	Jakiegokolwiek stopień	≥3 stopień
	n (%)			
Biegunka	82 (29)	2 (1)	8 (6)	1 (1)
Wysypka*	79 (28)	1 (<1)	6 (4)	0
Zanokcica*	57 (20)	0	1 (1)	0
Suchość skóry*	52 (19)	0	2 (1)	0
Zapalenie jamy ustnej	34 (12)	0	19 (14)	2 (1)
Świąd	30 (11)	0	4 (3)	0
Nudności	21 (8)	0	64 (47)	4 (3)
Zmniejszony apetyt	20 (7)	1 (<1)	43 (32)	4 (3)
Anemia*	9 (3)	1 (<1)	35 (26)	13 (10)

Zmęczenie	19 (7)	0	32 (24)	1 (1)
Neutropenia*	15 (5)	0	27 (20)	15 (11)
Wymioty	11 (4)	0	25 (18)	3 (2)
Trombocytopenia*	21 (8)	0	22 (16)	9 (7)
Leukopenia*	14 (5)	0	17 (13)	5 (4)
Zaparcia	7 (3)	0	21 (15)	0
Oslabienie	7 (3)	0	15 (11)	4 (3)
Złe samopoczucie	0	0	14 (10)	0

* - grupa terminów dla danego zdarzenia

Podobna sytuacja, jak ta opisana powyżej, miała miejsce w odniesieniu do poszczególnych AE w jakimkolwiek stopniu nasilenia uznanych za możliwe związane z leczeniem w ocenie badacza u min. 10% pacjentów w jakiegokolwiek z grup. [Mok 2016]

Poszczególne AE \geq 3 stopnia obserwowane u min. 3 pacjentów w jakiegokolwiek z grup przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa – poszczególne AE \geq 3 stopnia obserwowane u min. 3 pacjentów w jakiegokolwiek z grup w badaniu AURA3

AE	OZM, N=279	P-CTH, N=136
	n (%)	
Zatorowość płucna	4 (1)	3 (2)
Neutropenia*	4 (1)	16 (12)
Oslabienie	3 (1)	6 (4)
Zmniejszony apetyt	3 (1)	4 (3)
Biegunka	3 (1)	2 (1)
Zmęczenie	3 (1)	1 (1)
Zwiększenie aktywności ALAT	3 (1)	1 (1)
Zwiększenie aktywności ASPAT	3 (1)	1 (1)
Duszność	3 (1)	0
Anemia*	2 (1)	16 (12)
Mdłości	2 (1)	5 (4)
Trombocytopenia*	1 (<1)	10 (7)
Hiperglikemia	1 (<1)	3 (2)
Hiponatremia	1 (<1)	3 (2)
Wymioty	1 (<1)	3 (2)
Leukopenia*	0	5 (4)
Hypokalemia	0	3 (2)
Epilepsja	0	3 (2)

* - grupa terminów dla danego zdarzenia

W zakresie poszczególnych AE \geq 3 stopnia obserwowanych u min. 3 pacjentów w jakiegokolwiek z grup OZM odznaczał się lepszym niż P-CTH profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do obrazu krwi – znacznie rzadziej prowadził do zmniejszenia liczby jej elementów morfotycznych. [Mok 2016]

Najczęstsze (\geq 1% pacjentów) poszczególne SAE w badaniu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa – poszczególne SAE u \geq 1% pacjentów w jakiegokolwiek z grup w badaniu AURA3

AE	OZM, N=279	P-CTH, N=136
	n (%)	
Zatorowość płucna	4 (1)	2 (1)
Zapalenie płuc	3 (1)	0
Duszność	3 (1)	0
Zakrzepica żył głębokich	0	4 (3)
Anemia	0	3 (2)

Epilepsja	0	3 (2)
Spadek apetytu	0	2 (1)
Gorączka	2 (<1)	2 (1)
Mdłości	1 (<1)	2 (1)
Ból w klatce piersiowej, nieodsercowy	1 (<1)	2 (1)

W odniesieniu do poszczególnych SAE występujących u $\geq 1\%$ pacjentów najczęściej obserwowano zatorowość płucną, przy czym w podobnych odsetkach pacjentów między grupami. Ciężkie zapalenia płuc oraz duszność odnotowywano natomiast tylko w grupie OZM, jakkolwiek tylko u 1% pacjentów, każdy. Odwrotnie było w odniesieniu do ciężkich zakrzepic żył głębokich, anemii, epilepsji i spadku apetytu – w grupie OZM nie stwierdzano ich w ogóle, w grupie P-CTH – u 1 – 3% pacjentów. Pozostałe SAE występowały dość podobnie między grupami. [Mok 2016]

AE szczególnego zainteresowania zaobserwowane w badaniu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa – AE szczególnego zainteresowania w badaniu AURA3

		OZM, N=279		P-CTH, N=136	
		Jakikolwiek stopień	≥ 3 stopnia	Jakikolwiek stopień	≥ 3 stopnia
		n (%)			
Zatorowość płucna	Ogółem (n)	7 (3)	4 (1) w 3 st., wszystkie SAE	5 (4)	3 (2) w 3 st., w tym 2 SAE
	MZL (n)	1 AE w 3 st.		0	
Śródmiąższowa choroba płuc	Ogółem (n)	10 (4), w tym 9 w 1-2 st. i 1 w 5 st.	1 (<1) w 5 st.	1 (1)	1 (1)
	MZL (n)	8 w 1-2 st. i 1 w 5 st.		1	
Wydłużenie QT	Ogółem (n)	10 (4), w tym 9 w 1-2 st.	1 (<1)	1 (1)	0
	MZL (n)	7 w 1-2 st. #		1 z CIS @	
Niewydolność serca [^]	Ogółem (n)	9 (3)	bd	0	0
	MZL (n)	bd		0	
Spadek LVEF o $>10\%$ w stosunku do wartości wejściowej oraz poniżej poziomu 50%	Ogółem (n)	14/258 (5) – dla pacjentów z pomiarem LVEF na wejściu i z min. jednym kolejnym	bd	bd	bd
	MZL (n)	bd		bd	

MZL – możliwe związane z leczeniem w ocenie badacza

5 pacjentów wymagało przerwy w podawaniu leku, jakkolwiek żaden nie wymagał leczenia i wszystkie przeszły bez nawrotu

@ nieleczony, ale zaraportowany jako wyleczony

[^] mały spadek w medianie maksimum zmiany względem wejściowego LVEF został zaobserwowany w grupie OZM, jak i P-CTH w 27 tygodniu: -2,0% (zakres: -45; 16) oraz -1,5 (-14; 11), odpowiednio.

& 12 pacjentów miało bezobjawowy spadek LVEF i nie wymagało przerwy w podawaniu leku lub dodatkowego leczenia kardiologicznego

Wśród AE szczególnego zainteresowania zatorowość płucna występowała u podobnego odsetka chorych, zarówno w jakimkolwiek, jak i 3 stopniu nasilenia. Z kolei **śródmiąższowa choroba płuc** była stwierdzana częściej w grupie OZM niż P-CTH. Podobna sytuacja miała miejsce w odniesieniu do wydłużenia odcinka QT. U 3% pacjentów w grupie OZM stwierdzono niewydolność serca bez wskazania stopnia nasilenia i związku z leczeniem, takich pacjentów nie było natomiast w grupie P-CTH. Ryzyko występowania spadku LVEF nie jest możliwe do oceny porównawczej ze względu na brak danych dla grupy P-CTH.

Powyższe AE związane z wydłużeniem odcinka QT były oceniane i raportowane przez badaczy, bez wglądu do wyników QTcF. Badanie dostarcza jednak wyników pomiarów odcinka QTcF.

Zmiana w **QTcF** w porównaniu do wejścia do badania była obserwowana w grupie OZM, z medianą wzrastającą do 12,45 ms w 3 cyklu, po czym pozostała stabilna. W grupie P-CTH nie obserwowano natomiast istotnych klinicznie zmian w medianie QTcF vs wejście do badania. Zmiany w porównaniu do wejścia do badania >30 ms w średnim QTcF były obserwowane u 86 pacjentów (31%) w grupie OZM i u 7 (5%) w grupie P-CTH, przy czym 5 pacjentów z grupy OZM miało wzrost >60 ms. Czterech pacjentów (1%) w grupie OZM miało średnie QTcF >500 ms w jakimkolwiek momencie badania, w porównaniu do żadnego takiego pacjenta w grupie P-CTH. [Mok 2016]

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do pacjentów, którzy przeszli z grupy P-CTH do grupy OZM w wyniku *cross-over*.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa – AE u pacjentów z grupy P-CTH, którzy przeszli do stosowania OZM w wyniku cross-over w badaniu AURA3 [Mok 2016]

AE	P-CTH cross-over do OZM, n (%)
AE ogółem	69 (84)
AE MZL	54 (66)
AE \geq 3 st.	17 (21)
AE \geq 3 st. MZL	6 (7)
SAE	9 (11)
SAE MZL	2 (2)
AE zakończone zgonem	2 (2)
AE zakończone zgonem MZL	1 (1) – niewydolność oddechowa
AE prowadzące do zakończenia leczenia OZM	2 (2)
AE prowadzące do zakończenia leczenia OZM MZL	1 (1)

MZL – możliwie związane z leczeniem OZM w ocenie badacza

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie znaleziono dodatkowych informacji odnośnie bezpieczeństwa.

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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tagrisso

ChPL Tagrisso 2 przedstawia zbiorczo informacje na temat działań niepożądanych odzwierciedlających ekspozycję na OZM 690 pacjentów z NDRP z mutacją T790M w EGFR, którzy wcześniej otrzymywali leczenie EGFR-TKI z badań: AURA3 (tylko II linia leczenia) oraz w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex oraz AURA2 – II lub dalsza linia leczenia).

W badaniu AURA3 mediana czasu trwania leczenia wynosiła 8,1 miesiąca w przypadku pacjentów przyjmujących OZM (n=279) oraz 4,2 miesiąca w przypadku pacjentów leczonych P-CTH (n=136).

Większość pacjentów w analizowanych zbiorczo badaniach fazy 2 była uprzednio intensywnie przeleczona: 68% otrzymywało co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, a 46% otrzymywało uprzednio 3 lub więcej linii leczenia. Oprócz terapii EGFR-TKI, około dwie trzecie (63%) pacjentów przyjmowało uprzednio chemioterapię z zastosowaniem pochodnych platyny. Łącznie mediana trwania leczenia w badaniach AURAex oraz AURA2 wynosiła 13 miesięcy (N=411).

Większość działań niepożądanych była w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (44%) oraz wysypka (41%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. oraz stopnia 4. w obu badaniach łącznie wynosiły odpowiednio 26% oraz 2%. U pacjentów leczonych OZM w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 2,3% pacjentów. Zaprzeszczenie stosowania produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych nastąpiło u 6,5% pacjentów.

Pacjenci, u których uprzednio występowała **śródmiażdżowa choroba płuc** (ILD), ILD spowodowana stosowaniem leków, popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami, lub z jakimikolwiek objawami klinicznie czynnej ILD byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia ujawnionymi w spoczynkowym elektrokardiogramie (EKG) (np. odstęp QTc dłuższy niż 470 ms) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach. U pacjentów oceniano LVEF w czasie badań przesiewowych, a następnie co 12 tygodni.

Działania niepożądane zostały wyszczególnione z podziałem na klasy układów i narządów (SOC) wg Słownika medycznego do celów urzędowych (MedDRA). W ramach każdej klasy układów i narządów działania niepożądane są uporządkowane według ich częstości występowania, przy czym te występujące najczęściej podane zostały jako pierwsze. W ramach każdej podgrupy częstości występowania działań niepożądanych zostały przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości (nasilenia). Ponadto, odpowiadająca każdemu

działaniu niepożądanemu kategoria częstości występowania jest oparta na konwencji CIOMS III i określana jest jako występowanie: bardzo często ($u \geq 1/10$); często ($u \geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($u \geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($u \geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($u < 1/10000$); częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 33. Zbiorcze informacje na temat działań niepożądanych odzwierciedlających ekspozycję na OZM 690 pacjentów z NDRP z mutacją T790M w EGFR, którzy wcześniej otrzymywali leczenie EGFR-TKI z badań: AURA3 (tylko II linia leczenia) oraz w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex oraz AURA2 – II lub dalsza linia leczenia) [ChPL Tagrisso 2]

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ Łączna Częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ¹	Częstość występowania w stopniu 3 lub wyższym wg CTCAE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc ²	Często (3,2%) ³	1,3%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (44%)	1,0%
	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często (15%)	0%
Zaburzenia oka	Zapalenie rogówki ⁴	Niezbyt często (0,9%)	0%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ⁵	Bardzo często (41%)	0,7%
	Suchość skóry ⁶	Bardzo często (29%)	0%
	Zanokcica ⁷	Bardzo często (27%)	0%
	Świąd ⁸	Bardzo często (15%)	0%
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT ⁹	Niezbyt często (0,7%)	
Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE	Zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁰	Bardzo często (54%)	2,1%
	Zmniejszenie liczby leukocytów ¹⁰	Bardzo często (66%)	2,4%
	Zmniejszenie liczby neutrofilii ¹⁰	Bardzo często (32%)	4,3%

¹ – wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4.0.,

² – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc,

³ – zgłoszono wystąpienie 4 przypadków stopnia 5. wg CTCAE (zgon),

⁴ – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki, nadżerka (erozja) rogówki, uszkodzenie nabłonka rogówki, uszkodzenie rogówki,

⁵ – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych odnoszących się do zdarzeń niepożądanych o charakterze wysypki: wysypka; wysypka uogólniona; wysypka plamista; wysypka plamisto-grudkowa; wysypka plamisto-pęcherzykowa; wysypka odropodobna; wysypka pęcherzowa; wysypka pęcherzykowa; trądzik krostkowy; wysypka krostkowa; zapalenie mieszków włosowych; zapalenie mieszków włosowych powieki; trądzik; trądzikopodobne zapalenie skóry; a także wykwity polekowe,

⁶ – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: sucha skóra, pęknięcia skóry, suchość skóry, wyprysk skóry,

⁷ – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: zaburzenia paznokci, zaburzenia łożyska paznokci, zapalenie łożyska paznokci, tkliwość/bolesność łożyska paznokci, odbarwienie/przebarwienie paznokci, zaburzenia paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, dystrofia paznokci, zakażenie paznokci, bruzdy paznokci, łamliwość paznokci, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, odpadanie paznokci, zanokcica,

⁸ – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: świąd, świąd uogólniony, świąd powiek,

⁹ – odpowiada częstości występowania u pacjentów wydłużenia odstępu QTcF >500 ms,

¹⁰ – odpowiada występowaniu odchyleń od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease, ILD*)

W badaniach AURA częstość występowania ILD wynosiła 8,2% wśród pacjentów pochodzenia japońskiego, 1,9% wśród Azjatów pochodzenia niejapońskiego oraz 2,49% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego. Mediana czasu do wystąpienia ILD lub działania niepożądanego podobnego do ILD wynosiła 2,8 miesiące.

Wydłużenie odstępu QTc

Spośród 833 pacjentów uczestniczących w badaniach AURA leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w dawce 80 mg, u 0,7% pacjentów (n=6) stwierdzono odstęp QTc dłuższy niż 500 ms, a u 2,9% pacjentów (n=24) doszło do wydłużenia odstępu QTc względem wartości wyjściowej o więcej niż 60 ms. Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej produktu leczniczego TAGRISSO przewidywane jest zależne od stężenia leku zwiększenie wydłużenia odstępu QTc. W badaniach AURA nie zgłaszano występowania zaburzeń rytmu serca związanych ze zmianami odstępu QTc.

Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

W badaniach AURA biegunka występowała u 43,5% pacjentów, z czego u 36,8% w stopniu 1, u 5,5% w stopniu 2, a u 1,0% w stopniu 3 nasilenia. Nie zgłoszono zdarzeń w stopniu 4 lub 5. Zmniejszenie dawki było konieczne u 0,3% pacjentów, natomiast przerwanie dawkowania u 0,7% pacjentów. W jednym przypadku (0,1%) konieczne

było zakończenie leczenia. W badaniu AURA3 mediana czasu do wystąpienia biegunki wynosiła 22 dni, natomiast mediana czasu trwania zdarzeń w stopniu 2 wynosiła 5,5 dnia.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu AURA3 41% pacjentów (n=279) stanowiły osoby w wieku 65 lat lub starsze, a spośród nich 15% stanowiły osoby w wieku 75 lat lub starsze. W porównaniu z osobami młodszymi (w wieku <65 lat), wśród pacjentów w wieku ≥65 lat u większej liczby pacjentów zgłaszano działania niepożądane, które prowadziły do modyfikacji dawki leku badanego (przerwanie stosowania leku lub zmniejszenie dawki) (5,3% versus 4,2%). Rodzaje zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były podobne niezależnie od wieku pacjentów. Starsi pacjenci częściej w porównaniu z pacjentami młodszymi zgłaszali działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (5,3% w porównaniu do 2,4%). Między pacjentami starszymi a młodszymi nie stwierdzono zasadniczo różnic pod względem skuteczności działania leku. Podobny układ wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności obserwowano w analizie badań AURA fazy 2. (ChPL Tagrisso 2)

Komunikaty FDA, URPL, EMA

Na stronach agencji rejestracyjnych (URPL, EMA, FDA) nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających OZM.

Informacje na temat bezpieczeństwa zawarte w FDA Label 2 są zasadniczo zbieżne z tymi przedstawionymi w ChPL Tagrisso 2.

Informacje z bazy European Database Of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 233 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu (do kwietnia 2017 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (75 pacjentów [32%]), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (69 pacjentów [30%]) oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (55 pacjentów [24%]).

Źródło: <http://www.adrreports.eu/pl/>, data dostępu: 11.05.2017 r.

4.3. Komentarz Agencji

Wyniki przeglądu systematycznego

Głównym badaniem analizy klinicznej, a zarazem jedynym porównawczym wyszukany w ramach przeglądu systematycznego, było 1 międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne z randomizacją z hipotezą *superiority* – AURA3 – porównujące w II linii leczenia w układzie 2:1 OZM (ozymertynib) z P-CTH (chemioterapią dwulekową opartą na platynie – pemetreksed+cisplatyna lub pemetreksed+karboplatyna) u pacjentów z NDRP, którzy przeszli wcześniej (w ramach I linii) leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI, wykazali progresję oraz mieli pozytywny wynik w kierunku mutacji T790M w biopsji guza. W badaniu zastosowano stratyfikację ze względu na rasę (azjatycka vs nieazjatycka), ponadto pacjenci z grupy P-CTH po wykazaniu progresji, mogli przejść do stosowania OZM (*cross-over*). Ostatecznie do badania włączono 279 osób do grupy OZM i 140 do grupy P-CTH (populacja ITT).

Badanie jest w toku; obecnie dostępne są dla niego wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był surogat: czas wolny od progresji (PFS) z datą odcięcia 15.04.2016, natomiast wyniki dla analizy **przeżycia całkowitego**, które było drugorzędowym punktem końcowym, pochodzą z analizy pośredniej, tj. z 09.2016.

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano opracowań wtórnych zawierających wyniki badań porównawczych dla OZM - wyszukane przez wnioskodawcę 3 opracowania EMA, FDA oraz NICE są raportami rejestracyjnymi (EMA i FDA) lub refundacyjnymi (NICE) i dotyczą wyników badań jednoramiennych nad OZM - AURA, w tym AURAex oraz AURA2. Nie można zatem odnieść wyników przeglądu systematycznego wnioskodawcy i opisanych w niniejszej AWA, a dotyczących porównawczego, randomizowanego badania klinicznego - AURA3 - do wyników innego przeglądu. Jakkolwiek, analiza dostępnych badań klinicznych jednoramiennych AURA (AURA, w tym AURAex, AURA2 oraz AURA17) wskazuje na zasadniczo zbieżne ich wyniki z wynikami badania AURA3.

Skuteczność

Wg najnowszych danych dla przeżycia całkowitego (OS), w momencie przeprowadzania analizy pośredniej tego parametru odnotowano łącznie 109 zgonów (26%): 69 (24,7%) w grupie OZM oraz 40 (28,6%) w grupie P-CTH. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup, dla obu grup wyznaczono jedynie dolną granicę 95% przedziału ufności – 20,5 miesięcy zarówno dla OZM, jak i P-CTH, HR dla dostępnych danych wyniósł 0,72 (95% CI: 0,48; 1,09) przy $p=0,121$. Powyższa analiza OS została przeprowadzona po około 4 miesiącach od głównej analizy PFS i nie uwzględniała poprawki na potencjalnie zakłócający wpływ przejścia (94 [67%] pacjentów w grupie P-CTH otrzymało następnie leczenie OZM).

Jakość życia pacjentów analizowano w badaniu dla takich parametrów związanych z chorobą, jak utrata apetytu i zmęczenie (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 dla dowolnej populacji pacjentów onkologicznych), a także kaszel, ból w klatce piersiowej i duszność (kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w rozpoznaniu raka płuc) i wykazano istotną statystycznie przewagę grupy OZM nad P-CTH odnośnie wszystkich w/w parametrów.

W momencie odcięcia danych u 140 pacjentów (50%) w grupie OZM i u 110 pacjentów (79%) w grupie P-CTH odnotowano kwalifikujące się do analizy przeżycia wolnego od progresji (PFS) zdarzenia, przy czym 129 osób (46%) w grupie OZM i 104 osób (74%) w grupie P-CTH miało progresję, reszta zmarła bez jej radiologicznych oznak. W badaniu wykazano, że przedziały ufności dla mediany PFS grupy OZM i grupy P-CTH nie nachodzą na siebie zarówno w ocenie badacza, jak i w analizie wrażliwości w wykonaniu centralnej, zaślepionej, niezależnej komisji (mediana PFS dla grupy OZM vs grupy P-CTH: 10,1 mies. (95% CI: 8,3; 12,3) vs 4,4 mies. (95% CI: 4,2; 5,6) oraz 11,0 mies. (95% CI: 9,4; NC) vs 4,2 mies. (95% CI: 4,1; 5,6), odpowiednio). Wykazano przy tym istotną statystycznie przewagę grupy OZM nad P-CTH w zakresie przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza: HR=0,30 (95% CI: 0,23; 0,41) przy $p<0,001$, co również zostało potwierdzone w analizie wrażliwości w wykonaniu centralnej, zaślepionej, niezależnej komisji: HR=0,28 (95% CI: 0,20; 0,38) przy $p<0,001$.

W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę grupy OZM nad P-CTH w zakresie PFS w stratach i we wszystkich badanych podgrupach (HR<0,50 dla każdej podgrupy). Zauważyć warto, że największą wartość hazardu względnego przy równocześnie największych różnicach vs hazard dla populacji ogólnej i vs hazard dla podgrupy porównawczej wykazano w przypadku podgrupy rasa nieazjatycka, a zatem tej najbardziej oddającej polską populację docelową.

Korzystne wyniki OZM vs P-CTH w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie odnotowano także we wstępnej analizie skanów CNS pacjentów, którzy wykazywali w tym obszarze zmiany mierzalne (do badania byli kwalifikowani pacjenci z bezobjawowymi, stabilnymi przerzutami do mózgu niewymagającymi leczenia steroidami przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania).

Analiza bezpieczeństwa

SAE zakończone zgonem stwierdzono u 4 osób (1%) w grupie OZM: niewydolność oddechowa (n=2), zapalenie płuc (n=1), zawał niedokrwieny serca (n=1) i u 1 (<1%) w grupie P-CTH: szok hipowolemiczny.

AE ogółem występowały u podobnego odsetka osób między grupami, natomiast różnice były widoczne w poszczególnych kategoriach zdarzeń ze względu na ich stopień nasilenia. W grupie OZM w porównaniu do grupy P-CTH AE stopnia 1 występowały u większego (3 razy), ale stopnia 2 i stopnia 3-5 – mniejszego odsetka osób (3 i 2 razy, odpowiednio).

AE prowadzące do stałego zaprzestania podawania leku występowały u zbliżonych odsetków pacjentów w obu grupach. Do zdarzeń tego typu możliwie związanych z leczeniem w grupie OZM należały: zapalenie płuc (n=6), śródmiąższowa choroba płuc (n=3), niewydolność serca (n=2), ból w klatce piersiowej nieodsercowy (n=1), jeden pacjent zaprzestał stosowania leku z powodu większej niż 1 liczby AE. Brak jest analogicznych danych dla grupy P-CTH.

AE prowadzące do przerwy w podawaniu leku występowały u zbliżonych odsetków pacjentów w obu grupach, natomiast prowadzące do redukcji dawki – u przynajmniej 3-krotnie mniejszego w grupie OZM niż P-CTH. Do AE prowadzących do przerwy w podawaniu leku lub redukcji dawki w grupie OZM należały najczęściej: wydłużenie odcinka QT w EKG (1,8%), neutropenia (1,1%) oraz biegunka (1,1%).

SAE w grupie OZM stwierdzono u niecałych 20% pacjentów, a w grupie P-CTH u nieco ponad 25%, z czego jako SAE możliwie związane z leczeniem w grupie OZM w porównaniu do grupy P-CTH określono u nieco ponad 4-krotnie mniejszego odsetka osób.

Wśród AE w jakimkolwiek stopniu nasilenia występujących u min. 10% pacjentów, w grupie OZM najczęściej raportowanymi były biegunka, wysypka, suchość skóry i zanokcica, natomiast w grupie P-CTH – nudności, zmniejszony apetyt, zaparcia oraz anemia. W odniesieniu do w/w najczęstszych zdarzeń w grupie OZM, te same znacznie rzadziej występowały w grupie P-CTH, a w odniesieniu do w/w najczęstszych zdarzeń w grupie P-CTH – te same rzadziej występowały w grupie OZM. Generalnie, wśród wszystkich AE zaobserwowanych u min. 10% pacjentów, w grupie OZM mniej było w przynajmniej 3 stopniu nasilenia niż w grupie P-CTH – w tej ostatniej na uwagę zwracały m.in. te związane z pogorszoną morfologią krwi. Podobna sytuacja, jak ta opisana powyżej, miała miejsce w odniesieniu do poszczególnych AE w jakimkolwiek stopniu nasilenia uznanych za możliwie związane z leczeniem w ocenie badacza u min. 10% pacjentów w jakiegokolwiek z grup.

W zakresie poszczególnych AE \geq 3 stopnia obserwowanych u min. 3 pacjentów w jakiegokolwiek z grup OZM odznaczał się lepszym niż P-CTH profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do obrazu krwi – znacznie rzadziej prowadził do zmniejszenia liczby jej elementów morfotycznych.

W odniesieniu do poszczególnych SAE występujących u \geq 1% pacjentów najczęściej obserwowano zatorowość płucną, przy czym w podobnych odsetkach pacjentów między grupami. Ciężkie zapalenia płuc oraz duszność odnotowywano natomiast tylko w grupie OZM, jakkolwiek tylko u 1% pacjentów, każdy. Odwrotnie było w odniesieniu do ciężkich zakrzepic żył głębokich, anemii, epilepsji i spadku apetytu – w grupie OZM nie stwierdzano ich w ogóle, w grupie P-CTH – u 1 – 3% pacjentów. Pozostałe SAE występowały dość podobnie między grupami.

Wśród AE szczególnego zainteresowania zatorowość płucna występowała u podobnego odsetka chorych, zarówno w jakimkolwiek, jak i 3 stopniu nasilenia. Z kolei śródmiąższowa choroba płuc była stwierdzana częściej w grupie OZM niż P-CTH. Podobna sytuacja miała miejsce w odniesieniu do wydłużenia odcinka QT. U 3% pacjentów w grupie OZM stwierdzono niewydolność serca bez wskazania stopnia nasilenia i związku z leczeniem, takich pacjentów nie było natomiast w grupie P-CTH. Ryzyko występowania spadku LVEF nie jest możliwe do oceny porównawczej ze względu na brak danych dla grupy P-CTH.

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 wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania ozymertynibu (OZM) w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)**” w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie (P-CTH).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (ze względu na przywołane w analizie klinicznej różnice w efektywności porównywanych substancji czynnych).

Porównywane interwencje

OZM w dawce 80 mg dziennie podawany doustnie () vs. P-CTH (w analizie chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (P-CTH) obejmuje pemetreksed i cisplatynę (PMX + CIS), winorelbinę i cisplatynę (WIN + CIS), gemcytabinę i cisplatynę (GEM + CIS) oraz paklitaksel i karboplatinę (PAC + CRB)) w dawkach opisanych w poniższej tabeli, określonych wg ChPL oraz wytycznych PTOK. W analizie przyjęto, że średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP wynosi 1,68 m².

Tabela 34. Schematy dawkowania leków podawanych w ramach komparatora

Schemat P-CTH	Substancja	Średnia liczba cykli leczenia*	Długość cyklu [tyg.]	Liczba podań w cyklu	Dawka [mg/m ²]	Zużycie [mg]
WIN + CIS	WIN	6	3	2	30	606
	CIS			1	100	1 010
GEM + CIS	GEM	6	3	2	1250	25 239
	CIS			1	100	1 010
PAC + CRB	PAC	6	3	1	200	2 019
	CRB			1	400	4 038
PMX + CIS	PMX	6	3	1	500	5 048
	CIS			1	75	757

*czas trwania leczenia II linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów; w analizie przyjęto, że czas trwania terapii II linii nie jest dłuższy niż maksymalny czas trwania terapii I linii, tj. 6 cykli

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) (perspektywa wspólna jest tożsama).

Horyzont czasowy

Dożywotni (a w praktyce 15-letni).

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W celu porównania opłacalności OZM vs P-CTH wykonano model Markowa w programie MS Excel. Model został wykonany na potrzeby rynku zagranicznego przez firmę PAREXEL i dopasowany do warunków polskich.

Model opiera się o analizę przeżycia gdzie czas przebywania w poszczególnych stanach zdrowia jest determinowany przez ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Na podstawie tych krzywych określono dla każdego punktu czasowego symulacji:

- odsetek pacjentów żyjących (odsetek z krzywej OS),
- odsetek pacjentów żyjących bez progresji choroby (1 – odsetek z krzywej PFS),
- odsetek zgonów (1 – odsetek z krzywej OS),
- odsetek pacjentów żyjących, u których wystąpiła progresja choroby (odsetek z krzywej OS – odsetek z krzywej PFS).

W modelu wyróżniono 3 stany zdrowia: bez progresji, progresja choroby, zgon. Zdarzenia te są postępujące, wzajemnie się wykluczają i są nieodwracalne. Do każdego stanu przypisano użyteczność stanu zdrowia oraz koszty.

Długość cyklu modelu wynosi 1 tydzień. W modelu zastosowano również korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów/Inne założenia

Zgodnie z programem lekowym, populację docelową analizy stanowią chorzy dorośli z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, u których doszło do progresji po zastosowaniu inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib, erlotynib, afatynib) w I linii leczenia.

Przyjęty w modelu średni wiek kohorty (61,7 lata), odsetek kobiet (64,2%) oraz masę ciała (61,9 kg) i wzrost (161,6 cm) określono na podstawie badania AURA3. Średnią masę ciała i wzrost wykorzystano do wyliczenia średniej powierzchni ciała chorych (1,68 m²).

Efektywność interwencji

Dane dotyczące efektywności interwencji uzyskano:

- dla przeżycia całkowitego - ze względu na **brak danych** z badania AURA3 - na podstawie porównania pośredniego, tj. skumulowanych wyników badań jednoramiennych dla OZM AURAex i AURA2 oraz badania RCT IMPRESS (w ramach którego jedną z uwzględnionych interwencji był schemat PMX + CIS/CRB). Ze względu na różnice w charakterystykach początkowych pacjentów w tych badaniach zastosowano porównanie pośrednie z wykorzystaniem współczynnika *propensity score* (PS) do obciążenia kohort w celu zbalansowania porównywanych populacji, a następnie modele przeżycia zostały oszacowane przy wykorzystaniu metody *inverse probability weighting* (IPW), tj. przy uwzględnieniu wagi dla każdego pacjenta (określonej na podstawie odwrotności współczynnika PS);
- dla przeżycia wolnego od progresji choroby - na podstawie badania AURA3, porównującego OZM z PMX+CIS/CRB.

Skuteczność P-CTH utożsamiono ze skutecznością schematu PMX+CIS/CRB, uznając, że schemat zawierający pemetreksed i związki platyny jest przynajmniej tak samo skuteczny jak inne schematy P-CTH stosowane w terapii NDRP.

Przeżycie pacjentów i przeżycie wolne od progresji choroby modelowano z wykorzystaniem krzywych parametrycznych. W analizie OS dla porównywanych interwencji wykorzystano niezależne modele przeżycia dla OZM oraz P-CTH. Z drugiej strony, dla krzywych PFS wg dostępnych danych z badania AURA3 spełnione są założenia modelu proporcjonalnego hazardu i dopasowanie krzywych przeprowadzono łącznie dla obydwu interwencji. Wybór krzywej oparto o statystyczne kryteria informacyjne oraz wizualną ocenę dopasowania i przebieg w dalszym horyzoncie czasowym. W analizie podstawowej dla krzywych OS jak i PFS dobrano rozkład Weibulla. Dla OS, przy modelowaniu oparto się o dane dla OZM z badań AURAex/AURA2 dla pierwszych 24 miesięcy obserwacji, [REDACTED].

Wymodelowane krzywe OS i PFS dla OZM i P-CTH w dożywotnim horyzoncie czasowym przedstawia rysunek poniżej.

Wyniki wymodelowane wskazują na wydłużenie PFS związane ze stosowaniem OZM względem P-CTH o 4,8 miesiąca oraz wydłużenie OS o 16 miesięcy.

Czas leczenia w programie

Czas leczenia przyjęto na podstawie PFS, czyli jest on zdefiniowany przebiegiem odpowiedniej krzywej Kaplana-Meiera (leczenie trwa do wystąpienia progresji), przy czym dla P-CTH maksymalny czas leczenia określono na 6 cykli (1 cykl trwa 3 tygodnie).

Kolejna linia leczenia

W modelu uwzględniono możliwość dalszego leczenia chorych, u których wystąpiła progresja, w tym w przypadku OZM uwzględniono możliwość stosowania dwu linii leczenia po zakończeniu terapii OZM, który przesuwa obecnie stosowane schematy terapeutyczne na kolejne linie. Zgodnie z wynikami oryginalnego modelu założono, że po terapii OZM 80% pacjentów leczonych będzie P-CTH w III linii, a 20% BSC. W IV linii przyjęto, że 50% pacjentów stosować będzie chemioterapię w monoterapii (GEM/WIN), natomiast pozostali BSC. W celu określenia terapii stosowanej w ramach kolejnej linii leczenia po P-CTH wykorzystano wyniki badania ankietowego wykonanego na zlecenie wnioskodawcy i ustalono, że u [] osób stosowane są w monoterapii WIN i GEM w równych udziałach, a u pozostałych założono stosowanie BSC. Średni czas trwania leczenia P-CTH po OZM ustalono na podstawie danych dotyczących czasu trwania terapii w II linii, tj. czasu trwania terapii komparatorem w analizie (3,38 miesięcy). W celu określenia czasu stosowania chemioterapii stosowanej w monoterapii w kolejnej linii leczenia wykorzystano publikacje literaturowe i przyjęto, że średni czas trwania monoterapii wynosi 51 dni (1,68 miesiąca). Ze względu na brak danych odnośnie czasu stosowania BSC przyjęto czas równy czasowi terapii P-CTH, tj. 3,38 miesięcy.

Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla OZM i P-CTH wyznaczono na podstawie badania AURA3. Uwzględniono jedynie zdarzenia występujące u co najmniej 10% pacjentów, stopnia 3 i wyższych. Zdarzenia niepożądane uwzględniono w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu.

Śmiertelność

W analizie nie podano danych odnośnie śmiertelności bazowej w modelu.

Użyteczności

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badania AURA3, w którym pacjenci co 6 tygodni wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L.

Średnia wartość użyteczności na podstawie kwestionariusza EQ-5D została obliczona poprzez uśrednienie wyników EQ-5D uzyskanych w kolejnych punktach czasowych dla każdego pacjenta, a następnie wyznaczono średnią wartość dla całej badanej populacji w ramach każdego stanu zdrowia (progresja/bez progresji).

W wariancie podstawowym wartości użyteczności są niezależne od zastosowanej interwencji. Średnia użyteczność dla obu terapii została wyznaczona poprzez obliczenie średniej użyteczności dla poszczególnych interwencji ważonej liczbą pacjentów, którzy uzupełnili kwestionariusz w obu ramionach badania.

Przyjęte w analizie wartości użyteczności zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 35. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu

Stan zdrowia	Wartość użyteczności
PFS	
Progresja choroby	

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości użyteczności raportowane w odnalezionych w ramach przeglądu literatury publikacji Chouaid 2013, w której wartości użyteczności wyznaczono na podstawie kwestionariusza EQ-5D i która dotyczy II linii leczenia NDRP w IIIB i IV stopniu zaawansowania, oraz w raporcie dla OZM ocenianym przez NICE.

W modelu uwzględniono też redukcję użyteczności w związku z występowaniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które uwzględniono w modelu (biegunka, wysypka, nudności, spadek apetytu, trombocytopenia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zmęczenie/astenia, zapalenie jamy ustnej, wymioty, anemia, duszność, neutropenia, ból mięśni szkieletowych i pleców). Wartości spadków użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych określono na podstawie przeglądu literatury. Ich listę przedstawiono w analizie wnioskodawcy w tabeli nr 27 (str. 69 analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty leków, ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania terapii, opieki terminalnej i zdarzeń niepożądanych.

Przy szacowaniu kosztów substancji czynnych, dla ozymertynibu oparto się o dane wnioskodawcy. Cena opakowania leku zawierającego 30 tabletek (wystarczającego na 30 dni) wynosi [redacted] zł netto ([redacted] zł brutto) [redacted]. Proponowany RSS zakłada [redacted]

Ceny leków stosowanych w ramieniu komparatora określono w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych na listopad-grudzień 2016 (WIN, GEM, PAC, CIS i CRB refundowane są w katalogu chemioterapii, a PMX w programie lekowym). Określono ceny za miligram dla każdego z preparatów zawierających daną substancję czynną i na podstawie danych sprzedażowych za okres wrzesień 2015–sierpień 2016 oszacowano średnią cenę za miligram danej substancji ważoną liczbą sprzedanych opakowań. Średni koszt leczenia jednego pacjenta chemioterapią ustalono z uwzględnieniem częstości stosowania poszczególnych terapii składających się na P-CTH określonej według danych literaturowych z publikacji Schnabel 2012 (WIN + CIS – 65,18%, PMX + CIS - 19,64%, GEM + CIS – 12,50%, PAC + CRB – 2,68%), ustalając, że średni tygodniowy koszt leczenia jednego pacjenta chemioterapią wynosi 485,64 zł. W wariancie z RSS uwzględniono ceny rzeczywiste oszacowane na podstawie komunikatów DGL za okres wrzesień 2015-sierpień 2016 (wówczas koszt jednego tygodnia chemioterapii wynosi 382,05 zł). Konserwatywnie nie uwzględniano kosztów premedykacji.

Koszty podania OZM są zerowe, ponieważ jest dostępny w postaci tabletek, a kolejne opakowania mogą być wydawane pacjentom w ramach wizyt monitorujących. Koszty podania pozostałych schematów określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ, przy czym przyjęto, że podanie chemioterapii odbywa się w ramach świadczenia: hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A o wartości 7 pkt.

Koszt monitorowania terapii OZM przyjęto na podstawie kosztu monitorowania terapii gefitynibem/erlotynibem w ramach obecnie obowiązującego programu B.6. Koszt monitorowania terapii PMX + CIS obliczono wg katalogu ryczałtów za diagnostykę w programie lekowym, a pozostałych schematów chemioterapii wg świadczenia

„Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, zakładając, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące.

W celu określenia kosztu BSC w analizie wykorzystano dane z analizy ekonomicznej dla niwolumabu w leczeniu raka płuca przedłożonej do oceny AOTMiT.

Koszty związane z kolejną linią leczenia naliczono jednorazowo i dotyczą one wszystkich pacjentów przechodzących do stanu „progresja choroby”. Po zakończeniu wszystkich uwzględnionych linii leczenia pacjent jest nadal monitorowany.

Koszt opieki paliatywnej przyjęto jako koszt tygodniowego pobytu na oddziale paliatywnym. W modelu jest on naliczany w momencie zgonu pacjenta. Dane o koszcie zostały zaczerpnięte z informatora NFZ na temat umów zawartych z poszczególnymi oddziałami NFZ.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie kosztów jednostkowych raportowanych przez NFZ oraz odnalezionych publikacji.

Dodatkowo, stosowanie OZM wiąże się z koniecznością wykonania badania diagnostycznego mutacji T790M w genie EGFR w formie biopsji tkanki lub badania ctDNA pobieranego z osocza. W analizie podstawowej założono, że jest ono rozliczane w ramach ryczałtu diagnostycznego w proponowanym programie lekowym, analogicznie jak ma to miejsce w przypadku finansowania diagnostyki mutacji EGFR w programie lekowym B.6. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywny sposób finansowania w ramach świadczenia „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych”, znajdującego się w katalogu 1c świadczeń do sumowania, w związku z czym konieczne było jeszcze naliczenie dodatkowego kosztu hospitalizacji. W analizie przyjęto, że wykonywanie badań genetycznych w NDRP będzie wykonywane w ramach grupy JGP D28 „Choroby nowotworowe układu oddechowego i klatki piersiowej”. Ostatecznie łączny koszt wykonania badania genetycznego na obecność mutacji T790M w genie EGFR oszacowano na 1 820 zł (w ramach analizy wrażliwości). Jest jednak oczywiste, że nie u wszystkich badanych pacjentów mutacja T790M rzeczywiście występuje lub zostaje wykryta, co nie zmienia faktu, że pacjenci ci muszą być poddani badaniu genetycznemu aby sprawdzić czy spełniają kryteria kwalifikacji do programu. Przy szacowaniu kosztów należy więc uwzględnić częstość występowania mutacji T790M, stosowane strategie diagnostyczne i ich czułość i swoistość. Jeżeli wziąć pod uwagę wyliczoną w analizie częstość występowania mutacji T790M (52,5% - patrz analiza wpływu na budżet) skorygowaną o skuteczność wykonywanych testów diagnostycznych (dane o czułości i swoistości przyjęto zgodnie z raportem FDA 2015) i przyjmując za badaniem AURA3, że u 82,9% pacjentów wykonywana jest biopsja tkanki, a u 17,1% pacjentów badanie ctDNA, konieczne jest wykonanie badania genetycznego u średnio 2,12 pacjentów aby zdiagnozować jednego pacjenta z mutacją T790M. Koszt badania uwzględniający konieczność wykonania go u średnio 2,12 pacjentów w celu zdiagnozowania jednego chorego spełniającego kryteria kwalifikacji do programu wynosi wówczas 3 867,00 zł.

Ozymertynib nie jest terapią kosztowo-użyteczną w **żadnym** z wariantów analizy wrażliwości. Wartość współczynnika ICUR rośnie najznaczniej (aż o **97%** - do kwoty 664 356 zł w wariancie bez RSS i [redacted] w wariancie z RSS) w przypadku uwzględnienia przy modelowaniu krzywej OS dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania AURA2/AURAx dla [redacted] zamiast 24 miesięcy branych pod uwagę w analizie podstawowej. Przyjęcie w analizie podstawowej danych dla krótszego okresu obserwacji uzasadniono [redacted]

[redacted] Bardzo znaczny wzrost wartości współczynnika ICUR (o **42%**) ma też miejsce w przypadku skrócenia horyzontu czasowego z 15 do 5 lat. ICUR rośnie znacznie (o **22%** lub **16%**) również przy uwzględnieniu alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Chouaid 2013 lub oceny NICE.

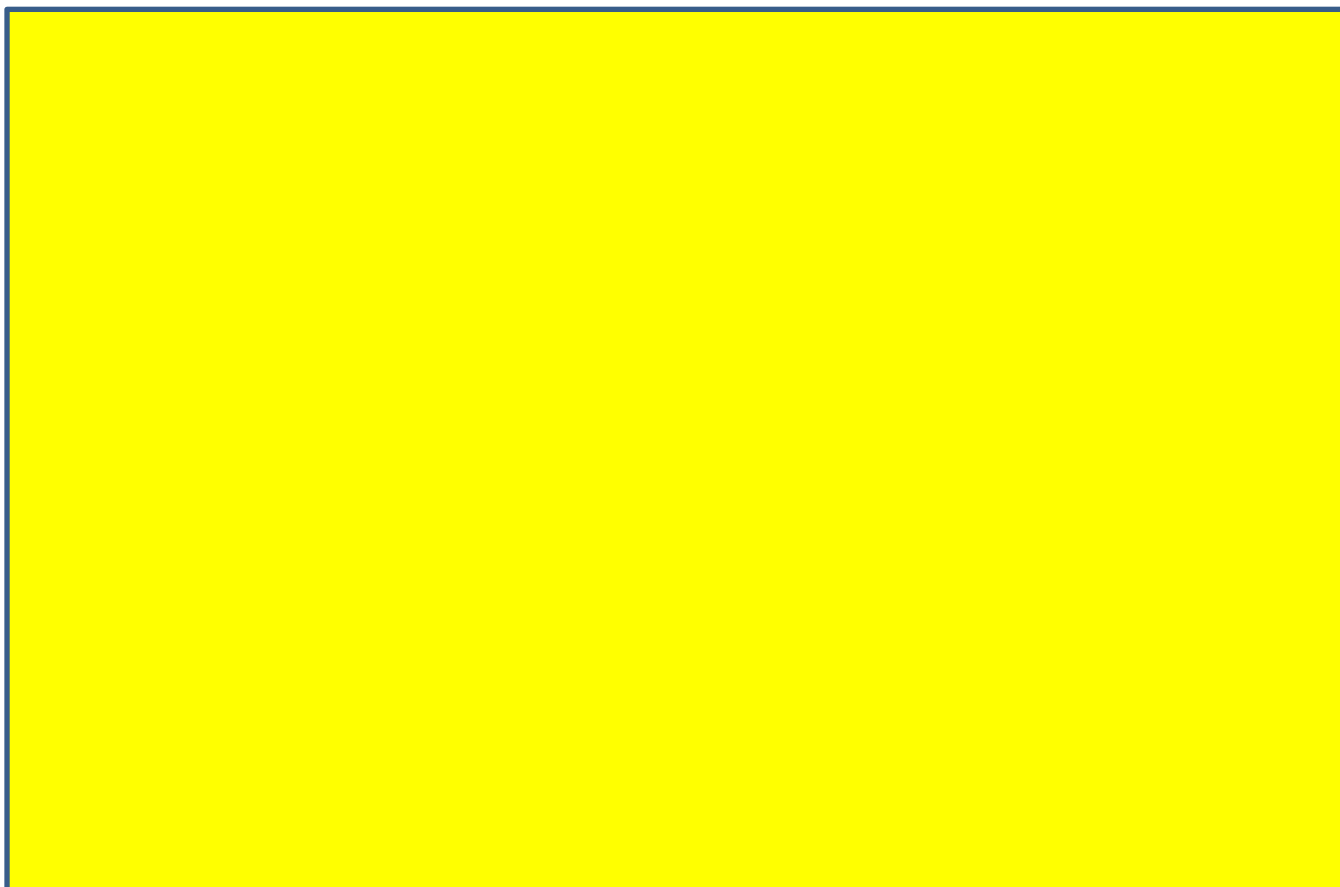
Największy spadek wartości współczynnika ICUR (o **21%**) ma miejsce przy uwzględnieniu przy modelowaniu krzywej uogólnionej gamma zamiast Weibulla do modelowania przeżycia całkowitego (co do okresu obserwacji, jak w analizie podstawowej, dla OZM uwzględniano dane dla 24 miesięcy obserwacji).

W pozostałych przypadkach zmiany nie przekraczały poziomu +/- 15%.

Analiza probabilistyczna

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (wykonano 1 000 iteracji) można stwierdzić, że w wariancie bez RSS stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z 12,7% ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych ([redacted] w wariancie z RSS). W przypadku każdej z symulacji koszt stosowania OZM jest wyższy niż koszt stosowania P-CTH. Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności OZM względem P-CTH wynosi 6,5% w wariancie bez RSS i [redacted] w wariancie z RSS. Należy podkreślić, że RSS nie powinien mieć wpływu na efekty zdrowotne, dlatego można uznać, że różnice w wynikach pomiędzy wariantem bez i z RSS nie wynikają z samego RSS a są efektem przeprowadzanych osobno losowań dla poszczególnych wariantów (jest to dodatkowo potęgowane małą liczbą przeprowadzonych iteracji).

Wykres punktowy przedstawiono poniżej.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. 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	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Powoduje to, że wyniki analizy są obciążone bardzo znaczną niepewnością.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Podano, że w badaniu AURA3 stosowano kwestionariusz EQ-5D jednak dostępne, opublikowane wyniki tego badania nie raportują danych w tym zakresie. Zwraca też uwagę, że przyjęte w modelu wartości użyteczności są wyższe (■ w stanie przed progresją choroby oraz ■ w stanie po progresji) od występujących w odnalezionych w literaturze badaniach dotyczących zaawansowanego raka płuca. Dane literaturowe wskazują, że użyteczność np. stanu po progresji choroby waha się od 0,095 do maksymalnie 0,687. Biorąc pod uwagę rozważaną jednostkę chorobową – zaawansowany rak płuca w stadium IIIB/IV - oszacowane wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej wydają się bardzo wysokie. Analiza wrażliwości wskazuje że przyjęte wartości użyteczności mają znaczny wpływ na wyniki, stąd należy zwrócić uwagę na niepewność w tym zakresie – wartość współczynnika ICUR rośnie odpowiednio o 22% i 16% przy uwzględnieniu alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Chouaid 2013 lub oceny NICE. Należy jednak przyznać, że różnica pomiędzy użytecznościami dla stanów bez progresji i progresji choroby jest stosunkowo niewie ka (w analizach przedłożonych do NICE jest jeszcze mniejsza), co ma wpływ na wykazywany zysk w efektach zdrowotnych na niekorzyść technologii o wyższej skuteczności.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Zastosowany w analizie model jest modelem typu AUC (ang. *area under the curve*), dla którego podstawową informacją są krzywe OS i PFS, w rozważanym przypadku dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera:

- w przypadku OS zaczerpniętych dla OZM z połączonych badań nierandomizowanych, niekontrolowanych, jednoramiennych AURAex i AURA2, a dla P-CTH z badania RCT IMPRESS, gdzie w ramieniu komparatora stosowano terapię PMX + CIS/CRB. Wobec **braku** nadających się do użycia danych odnośnie przeżycia całkowitego z badania AURA3 ze względu na ich znaczną niedojrzałość i zastosowany *cross-over*, konieczne było przeprowadzenie dość skomplikowanego porównania pośredniego na podstawie wskazanych wyżej badań. Ze względu na różnice w charakterystykach włączonych populacji posłużono się współczynnikiem *propensity score* i przeprowadzono dopasowanie populacji przez obcięcie analizowanej kohorty chorych (na skutek dostosowania charakterystyk początkowych uwzględniono [redacted] osób leczonych OZM i [redacted] osób z grupy P-CTH; dalej w analizie uwzględniono podgrupę pacjentów stosujących OZM w drugiej linii leczenia - [redacted] chorych). Modelowanie przeżycia całkowitego w analizowanym przypadku było więc dużym wezwaniem i choć wnioskodawca metodologicznie przeprowadził je prawidłowo, nie zmienia to faktu, że oszacowana korzyść z leczenia ozymertynibem w miejsce P-CTH obarczona jest skrajną niepewnością, co przekłada się na znaczny możliwy wpływ na oszacowany współczynnik ICUR. Należy podkreślić, że przy niewielkiej liczbie zdarzeń i małej liczbie obserwowanych osób, każda zmiana dość gwałtownie wpływa na przebieg krzywej i konieczność obciążenia analizowanej populacji pogłębiła ten problem (zwłaszcza w przypadku ramienia komparatora ze względu na niewielką liczbę analizowanych osób, każda, nawet niewielka zmiana ma duży wpływ na oszacowanie przeżycia w ramieniu komparatora). W przypadku badań AURAex i AURA2 niemożliwe okazało się też posłużenie się danymi z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji ([redacted]) ponieważ [redacted]

[redacted] (w analizie podstawowej posłużono się więc danymi dla 24 miesięcy obserwacji). Analiza wrażliwości wykazała, że posłużenie się danymi dla dłuższego okresu obserwacji zwiększa współczynnik ICUR prawie o 100%. Pokazuje to, że niewielka ilość dostępnych danych na temat przeżycia całkowitego znajduje odzwierciedlenie w niepewności przeprowadzonego oszacowania i rzeczywista wartość współczynnika ICUR znajduje się prawdopodobnie w szerokim przedziale możliwych oszacowań;

- w przypadku PFS – z badania dobrej jakości AURA3, dla którego dostępne dane dotyczą jednak krótkiego okresu obserwacji, przy znacznym ubytku obserwowanych pacjentów.

Największa niepewność wiąże się z bardzo ograniczoną dostępnością danych odnośnie przeżycia całkowitego,⁶ a dodatkowo jest ona zwiększona koniecznością ekstrapolacji krzywych na dożywny horyzont czasowy. Ze względu na niski odsetek zgonów w badaniu AURAex/AURA2, ekstrapolowane krzywe przeżycia całkowitego dla OZM znacznie się różnią w zależności od założonego typu krzywej. Dobór krzywej przekłada się na dużą zmienność wyników. Wnioskodawca szeroko uzasadnił wybór krzywej Weibulla, jednak wybrana krzywa powoduje wygenerowanie dość znacznego „ogona” - odsetek pacjentów z kohorty OZM żyjących po 5 latach wynosi **25,25%**, a po 10 latach **3,43%**. Takie wyniki mogą być kwestionowane pod względem ich **klinicznej wiarygodności** (można twierdzić, że lepsze dopasowanie do krzywej OZM wykazuje rozkład Gompertza dla którego odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 9,64%, a 10-letnich 0%, jednak bardzo mała ilość dostępnych danych odnośnie przeżycia całkowitego w ogóle utrudnia dyskusję na temat poprawności dobrania krzywej i przeprowadzonej ekstrapolacji - właściwie nie ma argumentów pozwalających na wskazanie, że dobór jednej z krzywych jest bardziej poprawny niż innej).

Należy jednak zwrócić uwagę na rokowanie w zaawansowanym raku płuca – zgodnie z danymi literaturowymi w raku płuca odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. **10%**. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Również wnioskodawca w APD wskazał, że „rokowanie pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca (stadium zaawansowania IIIB oraz IV) jest niekorzystne, czego dowodem jest niski odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wynoszący tylko 3%. Dla pacjentów z uogólnionym stadium raka płuca (stadium zaawansowania IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, natomiast przeżycia dłuższe niż 2-letnie są niezmiernie rzadkie. Z kolei 1-letnie przeżycie pacjentów z NDRP w IV stadium zaawansowania wynosi 16%.” Eksperti kliniczni, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, wskazali, że **dotychczas** odsetek przeżyć 5-, 10- i 15-letnich w rozpatrywanym wskazaniu wynosi **0%** i ich zdaniem nie zmieni się on na

⁶ Ze względu na niedostępność wiarygodnych danych odnośnie OS, NICE zdecydował, że ozymertynib w analizowanej populacji chorych nie może być refundowany rutynowo, a jedynie w ramach Cancer Drugs Fund pod warunkiem stosowania *managed access agreement* do czasu dostępności bardziej dojrzałych danych i zredukowania niepewności.

skutek zastosowania ozymertynibu (tego zdania są Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej oraz Dr n. med. Robert Kieszko, konsultant województwa lubelskiego w dziedzinie chorób płuc). Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii wskazał dodatkowo, że „w przedmiotowym wskazaniu nie obserwuje się w praktyce przeżyć 5-letnich i dłuższych (wskaźnikami bardziej realnymi są przeżycia 1-roczone i 2-letnie). W przypadku obecnie stosowanego leczenia wynoszą – odpowiednio – około 40-50% i 15-20% (ozymertynib około 70% i około 35-40%).”

Natomiast zgodnie z wynikami modelowania odsetki chorych, którzy przeżyli poszczególne okresy czasu wynoszą:

Parametr	Typ krzywej	Odsetek chorych, którzy przeżyli		
		1 rok	5 lat	10 lat
Model: OZM	Weibulla	84,21%	25,25%	3,43%
Model: P-CTH		69,76%	3,07%	0,01%
Badanie AURAex/AURA2	nd	Ok. 84%	bd	bd
Badanie IMPRESS	nd	Ok. 63%	bd	bd

Na tle danych literaturowych i opinii ekspertów wyniki wymodelowane wydają się nadmiernie optymistyczne. W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadza dość szeroką dyskusję na temat możliwego do osiągnięcia odsetka przeżyć 5-letnich, jednak dostępne nieliczne dane dotyczą stosowania EGFR-TKI w I linii leczenia. Wnioskodawca argumentuje, że obecnie pacjenci, u których wystąpiła oporność na terapię EGFR-TKI z powodu mutacji T790M musieli stosować mniej skuteczne leczenie z powodu braku terapii celowanej. Pozostaje jednak niepewność co do możliwych do osiągnięcia przeżyć odległych po zastosowaniu celowanego OZM. Zwraca uwagę, że w przypadku skrócenia horyzontu czasowego analizy do 5 lat (zdaniem ekspertów odsetki przeżyć już wówczas powinny wynosić 0%) wartość współczynnika ICUR rośnie do kwoty 478 502 zł/QALYG w wariancie bez RSS i [] w wariancie z RSS przy zachowaniu wymodelowanego przebiegu krzywej. Cena progowa wynosi wówczas 8 134 zł w wariancie bez RSS i [] zł w wariancie z RSS.

Ponadto, w analizie nie podano żadnych informacji odnośnie śmiertelności bazowej w modelu. Nie podjęto tematu potencjalnego zwiększenia śmiertelności w związku z zaawansowanym rakiem płuca.

Wątpliwości wokół przyjętych parametrów modelu omówiono dodatkowo w rozdziale *Ocena danych wejściowych do modelu*.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Podstawowa niepewność modelu łączy się z oceną przeżycia całkowitego oraz wiarygodnością długofalowych efektów stosowania OZM, co opisano w rozdziale *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*.

Dodatkowo:

- podano, że w badaniu AURA3 stosowano kwestionariusz EQ-5D-5L (o czym wspomina protokół) jednak dostępne, opublikowane wyniki tego badania nie raportują danych w tym zakresie. Oparto się więc o dane niepublikowane. Nie posłużono się też z pewnością polskimi normami **użyteczności**, które nie są dostępne dla EQ-5D-5L. Zwraca też uwagę, że przyjęte w modelu wartości użyteczności są wyższe ([] w stanie przed progresją choroby oraz [] w stanie po progresji) od występujących w odnalezionych w literaturze badaniach dotyczących zaawansowanego raka płuca. Wydają się również bardzo wysokie, biorąc pod uwagę wartości użyteczności dla populacji generalnej (dla większej precyzji model mógłby też uwzględnić spadek użyteczności związany z postępowaniem wieku chorych oraz rozkład płci). Dane literaturowe wskazują, że użyteczność np. stanu po progresji choroby waha się od 0,095 do maksymalnie 0,687. Biorąc pod uwagę rozważaną jednostkę chorobową – zaawansowany rak płuca w stadium IIIb/IV - oszacowane wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej wydają się zawyżone. Analiza wrażliwości wskazuje, że przyjęte wartości użyteczności mają znaczny wpływ na wyniki, stąd należy zwrócić uwagę na niepewność w tym zakresie – wartość współczynnika ICUR rośnie odpowiednio o **22%** i **16%** przy uwzględnieniu alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Chouaid 2013 lub oceny NICE. Należy jednak przyznać, że różnica pomiędzy użytecznościami dla stanów bez progresji i progresji choroby jest stosunkowo niewielka (w analizach przedłożonych do NICE jest jeszcze mniejsza), co ma wpływ na wykazywany zysk w efektach zdrowotnych na niekorzyść technologii o wyższej skuteczności;

- niepewny jest **czas leczenia OZM** – określono go według krzywej PFS. W badaniach AURA pacjenci mogli zaś kontynuować leczenie po progresji choroby. Mogło to mieć wpływ na uzyskiwane wyniki;
- niepewny jest czas stosowania komparatora – określa go przebieg krzywej PFS, przy czym założono, że czas trwania terapii II linii nie jest dłuższy niż maksymalny czas trwania terapii I linii, tj. 6 cykli (w II linii leczenie może jednak trwać krócej);
- niepewny jest udział poszczególnych schematów chemioterapii w ramieniu **komparatora** określony na podstawie publikacji z 2012 r. Przyjęto też upraszczająco, że schemat zawierający pemetreksed i związki platyny jest przynajmniej tak samo skuteczny jak inne schematy P-CTH stosowane w terapii NDRP, więc porównanie OZM z PMX+CIS/CRB uznano za reprezentatywne dla całej grupy P-CTH (skuteczność P-CTH określono na podstawie danych dotyczących PMX+CIS/CRB, a częstość stosowania poszczególnych schematów (WIN + CIS – 65,18%, PMX + CIS - 19,64%, GEM + CIS – 12,50%, PAC + CRB – 2,68%) ma znaczenie tylko dla kosztów);
- przy szacowaniu **kosztów diagnostyki** obecności mutacji T790M w genie EGFR w ramach analizy wrażliwości konieczne było uwzględnienie częstości występowania przedmiotowej mutacji, typu stosowanych strategii diagnostycznych oraz ich czułości i swoistości. Dane dotyczące tych założeń są niepewne – wydaje się, że niepewność tę warto byłoby zaadresować np. w ramach RSS (pokrycie przez wnioskodawcę kosztów diagnostyki);
- część parametrów, takich jak skład leczenia kolejnych linii oszacowano na podstawie **opinii ekspertów**.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania ozymertynibu (OZM) w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)**” w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie (P-CTH).

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim (15-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej ze wspólną).

Zastosowano model typu AUC (ang. *area under the curve*), dla którego podstawową informacją są krzywe OS i PFS, w rozważanym przypadku dopasowane do krzywych: z badań jednoramiennych AURAex/AURA2 dla OZM oraz RCT IMPRES dla PMX+CIS/CRB (porównanie pośrednie) dla OS oraz z badania AURA3 dla PFS.

Wyniki

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce chemioterapii opartej na platynie jest **droższe** (o ok. 393 tys. zł w wariancie bez RSS oraz ██████████ w wariancie z RSS) i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY/LYG (o odpowiednio 1,17/1,51). Oszacowany ICUR dla porównania OZM vs P-CTH wyniósł ok. 337 tys. zł/QALYG w wariancie bez RSS i ██████████ w wariancie z RSS. Wartości te znajdują się bardzo znacznie powyżej progu opłacalności (130 002 zł), o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego **ozymertynib nie jest technologią kosztowo-użyteczną**.

Cena progowa wynosi 11 400,00 zł w wariantcie bez RSS oraz [redacted] zł w wariantcie z RSS [redacted]. Natomiast proponowana cena zbytu netto to [redacted] zł, a zatem cena proponowana jest **znacznie wyższa** od progowej. Oby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie ceny o [redacted]. Przy uwzględnieniu propozycji RSS wciąż konieczne jest obniżenie ceny o [redacted] aby osiągnąć cenę progową.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Ozymertynib nie jest terapią kosztowo-użyteczną w **żadnym** z wariantów analizy wrażliwości. Wartość współczynnika ICUR rośnie najznaczniej (aż o **97%** - do kwoty 664 356 zł w wariantcie bez RSS i [redacted] w wariantcie z RSS) w przypadku uwzględnienia przy modelowaniu krzywej OS dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania AURA2/AURAex dla [redacted] obserwacji zamiast 24 miesięcy branych pod uwagę w analizie podstawowej. Przyjęcie w analizie podstawowej danych dla krótszego okresu obserwacji uzasadniono [redacted].

[redacted]). Bardzo znaczny wzrost wartości współczynnika ICUR (o **42%**) ma też miejsce w przypadku skrócenia horyzontu czasowego z 15 do 5 lat. ICUR rośnie znacznie (o **22%** lub **16%**) również przy uwzględnieniu alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Chouaid 2013 lub oceny NICE.

Największy spadek wartości współczynnika ICUR (o **21%**) ma miejsce przy uwzględnieniu przy modelowaniu krzywej uogólnionej gamma zamiast Weibulla do modelowania przeżycia całkowitego (co do okresu obserwacji, jak w analizie podstawowej, dla OZM uwzględniano dane dla 24 miesięcy obserwacji).

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że w wariantcie bez RSS stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z 12,7% ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych ([redacted] w wariantcie z RSS). W przypadku każdej z symulacji koszt stosowania OZM jest wyższy niż koszt stosowania P-CTH. Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności OZM względem P-CTH wynosi 6,5% w wariantcie bez RSS i [redacted] w wariantcie z RSS. Należy podkreślić, że RSS nie powinien mieć wpływu na efekty zdrowotne, dlatego można uznać, że różnice w wynikach pomiędzy wariantem bez i z RSS nie wynikają z samego RSS, a są efektem przeprowadzanych osobno losowań dla poszczególnych wariantów (jest to dodatkowo potęgowane małą liczbą przeprowadzonych iteracji).

Parametry zidentyfikowane w analizie wrażliwości jako mające największy wpływ na wyniki (przebieg krzywej OS, rozkład krzywej, wartości użyteczności) jednocześnie budziły największą wątpliwość co do ich jakości i wiarygodności. Szczególna niepewność oszacowań wiąże się z modelowaniem przeżycia całkowitego i jego ekstrapolacją. Oszacowana w analizie podstawowej wartość współczynnika ICUR znacznie przekracza obowiązujący próg opłacalności, a wyniki analizy wrażliwości wskazują, że jego rzeczywista wartość znajduje się w szerokim przedziale możliwych oszacowań, w tym prawdopodobny jest dalszy znaczny wzrost.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, 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

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ozymertynibu stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)**”.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci:

- z rozpoznaniem raka gruczołowego (wraz z podtypami) lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. NOS),
- w stanie sprawności 0-2 według klasyfikacji WHO lub ECOG,
- po niepowodzeniu I linii leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI (gefitynib, erlotynib, afatynib),
- spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Perspektywa

Płatnika publicznego – NFZ (tożsama ze wspólną).

Horyzont czasowy

Dwuletni.

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący, zakładający brak finansowania ozymertynibu w docelowej populacji chorych – chorzy leczenia są chemioterapią,
- nowy, zakładający finansowanie terapii ozymertynibem we wnioskowanej populacji chorych – 100% chorych leczonych jest OZM.

Wyniki kalkulacji przedstawiono rozłącznie dla rozpatrywanych scenariuszy, a także w postaci inkrementów. Testowano scenariusz minimalny i maksymalny odnośnie liczebności populacji docelowej, a także przeprowadzano jednokierunkową analizę wrażliwości, gdzie testowano parametry takie jak:

- sposób naliczania kosztów OZM,
- koszt chemioterapii,
- koszt badania na obecność mutacji T790M w genie EGFR,
- dane z analizy ekonomicznej.

Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariacie bez i z RSS.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Ozymertynib ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Forma analizy

Oprócz analizy w wersji papierowej wnioskodawca dostarczył kalkulator w formacie Excel pozwalający na odpowiednie szacowania.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populację docelową w niniejszej analizie zdefiniowano zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla OZM jako dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu leczenia I linii obejmującego EGFR-TKI.

Liczebność populacji docelowej w analizie oszacowana została jako suma dwóch składników:

1. liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku,
2. liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku.

Dla uproszczenia obliczeń w analizie przyjęto, że **wszyscy pacjenci** z pierwszej grupy (pacjenci, u których zdiagnozowano chorobę przed 1 stycznia 2016 r.) włączeni zostaną do populacji docelowej w II połowie 2017 roku. Przyjęte założenie może powodować przesunięcie w czasie liczby pacjentów w populacji docelowej, nie powoduje jednak zniekształcenia sumarycznej liczby pacjentów w tej populacji w horyzoncie czasowym analizy.

Tabela 38. Oszacowania liczebności populacji docelowej

Parametr		Odsetek / Liczba pacjentów				Źródło
liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano przed 1 stycznia 2016 roku						
Liczba pacjentów w I linii leczenia EGFR-TKI w PL B.6 i B.63 w I połowie 2016 roku			-			-
w tym:	Liczba pacjentów leczonych EGFR-TKI w ramach PL B.6. w I połowie 2016 roku	278 (ERL=176, GEF=102)	-			Uchwały NFZ
	Odsetek pacjentów leczonych EGFR-TKI w I linii w PL B.6.		-			
	Liczba pacjentów leczonych EGFR-TKI w ramach PL B.63. w I połowie 2016 roku	85	-			Uchwały NFZ
Liczba pacjentów, u których I linię leczenia EGFR-TKI zakończono po 1 lipca 2017 roku lub wcześniej i oczekują oni na leczenie OZM*		54,4% -	-			Średnia ważona z 5 badań dla erlotynbu stosowanego w I linii leczenia [AWA Terceva] Szczegółowe dane: BIA wnioskodawcy - Tabela 51, Aneks 2.2.8 Analiza wrażliwości:
Liczba pacjentów, u których wykonano badanie na obecność mutacji T790M w genie EGFR		80% -	-			Założenie wnioskodawcy. Analiza wrażliwości:
Liczba pacjentów, u których stwierdzono obecność mutacji T790M w genie EGFR		52,47% -	-			Średnia ważona z 7 badań. Szczegółowe dane: BIA wnioskodawcy - Tabela 53
Liczba pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do II linii leczenia OZM***		100% -	-			Założenie wnioskodawcy. Analiza wrażliwości:
liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku						
		II poł. 2017	I poł. 2018	II poł. 2018	I poł. 2019	
Zachorowalność na raka płuca						
Odsetek pacjentów z NDRP		87,34%				Średnia ważona z 9 badań. Szczegółowe dane: BIA wnioskodawcy - Tabela 42
Odsetek pacjentów z rakiem gruczołowym (wraz z podtypami) lub		51,03%				Średnia ważona z 19 badań. Szczegółowe dane: BIA wnioskodawcy - Tabela 43

NDRP z przewagą raka gruczołowego lub bez ustalonego podtypu (NOS)					
Odsetek pacjentów ze stadium zaawansowania IIIB lub IV	79,28%				Średnia ważona z 3 badań. Szczegółowe dane: BIA wnioskodawcy - Tabela 44
Odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie na obecność mutacji w genie EGFR					Prognoza na podstawie danych KRN i wartości z badania. Analiza wrażliwości:
Odsetek pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR	10,83%				Średnia ważona z 4 badań. Szczegółowe dane: BIA wnioskodawcy - Tabela 48
Odsetek pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do I linii leczenia EGFR-TKI**	83,09%^				Średnia ważona z 9 badań. Szczegółowe dane: BIA wnioskodawcy Aneks 2.2.8^ Analiza wrażliwości:
Odsetek pacjentów po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI*	83,47%				Średnia ważona z 3 badań dla erlotynbu stosowanego w I linii leczenia [AWA Terceva] Szczegółowe dane: BIA wnioskodawcy - Tabela 50
Odsetek pacjentów, u których wykonywano badanie mutacji T790M w genie EGFR					Założenie wnioskodawcy. Szczegółowe dane: BIA wnioskodawcy - Tabela 52 Analiza wrażliwości:
Odsetek pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M	52,47%				Średnia ważona z 7 badań. Szczegółowe dane: BIA wnioskodawcy - Tabela 53
Odsetek pacjentów spełniających pozostałe kryteria włączenia do II linii leczenia OZM***					Założenie wnioskodawcy. Analiza wrażliwości:

* głównymi przyczynami zakończenia I linii leczenia EGFR-TKI u pacjentów z NDRP jest progresja choroby lub zgon

** w analizie wnioskodawcy założono, że stopień sprawności 0–1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG jest ostatnim kryterium kwalifikacji do I linii leczenia EGFR-TKI. Pominięto pozostałe kryteria włączenia do istniejących programów lekowych B.6. i B.63. Nieuwzględnienie tych kryteriów wynika z braku danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie odsetka pacjentów je spełniających.

*** w analizie założono ponadto, że leczenie OZM następuje rok po rozpoczęciu I linii leczenia EGFR-TKI (kryterium kwalifikacji stopień sprawności wg skali ECOG 0-1). Przyjęto, że w tym czasie nie nastąpi większa zmiana stopnia sprawności wg skali ECOG u pacjenta niż **wzrost o 1 punkt**. Pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego pominięto ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie odsetka pacjentów je spełniających.

^ w BIA wnioskodawcy w tabeli 49 przedstawiono wartość „80,2%”, jednak w modelu i innych miejscach analizy wartość dla tego parametru wynosiła „83,09%”

Komentarz dotyczący „odsetka pacjentów, u których wykonywano badanie mutacji T790M w genie EGFR”:

Wnioskodawca założył, że „ze względu na brak danych dotyczących odsetka pacjentów, u których wykonywane są badania na obecność mutacji T790M po niepowodzeniu I linii leczenia EGFR-TKI, w analizie przyjęto założenie, że będzie on zbliżony do odsetka pacjentów, u których wykonywane są badania na obecność mutacji EGFR (patrz rozdz. A.2.2.5)”. Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do programów lekowych B.6 i B.63 (do leczenia gefitynibem, erlotynibem oraz afatynibem) jest potwierdzona mutacja genu EGFR w eksonie 19 lub 21. W związku z czym zasadne wydaje się przyjęcie wartości 100% jako wariantu podstawowego.

Komentarz dotyczący „odsetka pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M”:

W analizie wnioskodawcy odnaleziono 7 zagranicznych badań, w których raportowano odsetek pacjentów z NDRP, u których potwierdzono obecność mutacji T790M w przeprowadzonych testach diagnostycznych po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI. Odsetki raportowane w badaniach przeprowadzonych na populacji azjatyckiej (Japonia, Tajwan) są wyższe niż w przypadku populacji Stanów Zjednoczonych (50-83,33% vs 43,75%-50,88%). Brak danych dotyczących populacji polskiej / europejskiej powoduje dużą niepewność w zakresie przyjętego w analizie odsetka pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M. Przyjęty przez

wnioskodawcę odsetek (~52,5%) jest w miarę spójny z opiniami ekspertów, do których zwróciła się Agencja (50-60%).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi [] i [] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy (analiza podstawowa). Natomiast zgodnie z wariantem maksymalnym jest to odpowiednio [] i [] pacjentów, a z wariantem minimalnym [] i []. Szacowania są oparte o średnie ważone z badań. Wyniki szacowanej przez wnioskodawcę wielkości populacji są względnie zgodne z wynikami uzyskanymi na podstawie opinii udzielonych przez ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o stanowisko (uzyskano opinie od 2 ekspertów klinicznych i z udzielonych przez nich odpowiedzi na temat odsetka pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do programu lekowego wynika, że liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia ozymertynibem w **pierwszym** roku analizy zgodnie z ich oszacowaniami wynosiłaby: ok. **226** osób zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. M. Krzakowskiego oraz **150** osób zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego (woj. lubelskie) dr n. med. R. Kieszko.

W analizie wnioskodawcy założono, że pacjenci z populacji docelowej, u których w danym półroczu horyzontu czasowego analizy rozpoczęto II linię leczenia, są włączani do leczenia z zastosowaniem OZM lub chemioterapii **w sposób jednostajny** (co tydzień).

Udziały w rynku

W analizie przyjęto założenie, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla OZM (scenariusz nowy), wszyscy pacjenci z populacji docelowej otrzymają terapię tym lekiem. W przypadku negatywnej decyzji refundacyjnej dla OZM (scenariusz istniejący), wszyscy pacjenci będą leczeni z zastosowaniem chemioterapii opartej na związkach platyny. Schemat stosowania chemioterapii, jak również kolejne linie leczenia w populacji docelowej określono zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej.

Perspektywa

Ze względu na założone w analizie sposoby finansowania leczenia w populacji docelowej, nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki, za wyjątkiem kosztu leków stosowanych w suplementacji poprzedzającej zastosowanie chemioterapii. W związku z niewielkim wpływem tych kosztów na wyniki analizy, w analizie przyjęto podejście konserwatywne i pominięto je w przeprowadzonych obliczeniach. W tej sytuacji wyniki analizy uzyskane z obu perspektyw są tożsame.

Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że OZM będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 lipca 2017 roku.

Koszty

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania leczenia (tygodniowy),
- koszt testu na obecność mutacji T790M,
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

szczegółowo przedstawione w tabeli 21 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy. Wszystkie powyższe koszty zacierpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Liczebność populacji: oszacowania wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Populacja docelowa – liczba chorych kwalifikujących się do II linii terapii	[]	[]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0*	0*

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci stosujący chemioterapię w scenariuszu istniejącym	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów*	Perspektywa NFZ (bez RSS) [zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Wydatki na ozymertynib	■	■	■	■
Wydatki na chemioterapię*	■	■	■	■
Wydatki na podanie leków	■	■	■	■
Wydatki na monitorowanie terapii	■	■	■	■
Wydatki na opiekę terminalną	■	■	■	■
Wydatki na leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Wydatki na kolejne linie leczenia*	■	■	■	■
Wydatki na monitorowanie po progresji	■	■	■	■
Wydatki całkowite	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Wydatki na ozymertynib	■	■	■	■
Wydatki na chemioterapię*	■	■	■	■
Wydatki na podanie leków	■	■	■	■
Wydatki na monitorowanie terapii	■	■	■	■
Wydatki na opiekę terminalną	■	■	■	■
Wydatki na leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Wydatki na kolejne linie leczenia*	■	■	■	■
Wydatki na monitorowanie po progresji	■	■	■	■
Wydatki całkowite	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Wydatki na ozymertynib	■	■	■	■
Wydatki na chemioterapię*	■	■	■	■
Wydatki na podanie leków	■	■	■	■
Wydatki na monitorowanie terapii	■	■	■	■
Wydatki na opiekę terminalną	■	■	■	■
Wydatki na leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Wydatki na kolejne linie leczenia*	■	■	■	■

Kategoria kosztów*	Perspektywa NFZ (bez RSS) [zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wydatki na monitorowanie po progresji				
Wydatki całkowite	45 516 837 zł	79 352 341 zł		

* – wydatki na chemioterapię przy uwzględnieniu kosztów leków na podstawie DGL (wariant z RSS) lub na podstawie Wykazu Leku Refundowanych (wariant bez RSS)

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych Tagrisso w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 45,5 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz 79,4 mln zł w drugim roku, a z uwzględnieniem RSS odpowiednio: [redacted] oraz [redacted].

Koszty refundacji samego ozymertynibu w analogicznych latach w wariantcie bez RSS będą wynosić [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku, a w wariantcie z RSS – [redacted] zł oraz [redacted].

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

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/?	Większość obliczeń zostało opartych o średnie ważone z badań, które nie zawsze odnosiły się do populacji polskiej (czy nawet europejskiej). Jednak oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji jest spójna z oszacowaniami ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
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/?	Założono konserwatywnie przejęcie 100% rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	bd	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	–
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyn ki zostały opisane w rozdziale 6.3.2.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Model działa prawidłowo. Główna niepewność wiąże się z brakiem danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku. Co do liczebności populacji szacunki są względnie zgodne z oszacowaniami ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- „Wyznaczona liczebność **populacji docelowej ma charakter przybliżony** i może różnić się od rzeczywistej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia OZM w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tego leku. Dane odnośnie wartości każdego z odsetków wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej analizy pochodzą z publikacji odnalezionych w ramach przeszukania baz informacji medycznych. W przypadku braku danych epidemiologicznych w przeprowadzonych oszacowaniach przyjęto założenia arbitralne, którą mogą nie odnaleźć potwierdzenia w rzeczywistości.”
- „W analizie przyjęto, że długość okresu od momentu diagnozy raka płuca do momentu włączenia pacjenta do I linii leczenia EGFR-TKI wynosi [redacted]. W rzeczywistości czas ten może różnić się w zależności od dostępu pacjenta do diagnostyki i leczenia NDRP. Następnie założono, że czas trwania terapii w I linii leczenia EGFR-TKI wynosi [redacted]. W rzeczywistości zależy on od wielu czynników, m.in. stanu zaawansowania choroby u pacjenta, wystąpienia i rodzaju zdarzeń niepożądanych, szybkości wystąpienia progresji choroby lub oporności na leczenie EGFR-TKI i może być różny od uwzględnionego w analizie. Niemniej należy podkreślić, że o ile przyjęte założenie może powodować przesunięcie w czasie liczby pacjentów w populacji docelowej, nie powinno jednak prowadzić do zniekształcenia sumarycznej liczby pacjentów w tej populacji w horyzoncie czasowym analizy.”

Komentarz analityka AOTMiT: zgodnie z danymi NFZ (w latach 2012-2016) czas od diagnozy raka płuca do rozpoczęcia programu (dla pacjentów zakwalifikowanych do leczenia erlotynibem, gefitynibem i afatynibem) wynosi ok 5 i pół miesiąca.

- „Z powodu braku danych, mogących posłużyć do oszacowania rozpowszechnienia OZM w populacji docelowej niniejszej analizy w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji, w analizie założono, że w takim przypadku **wszyscy pacjenci leczeni będą OZM.**”
- „W niniejszej analizie skorzystano z oszacowań analizy ekonomicznej dotyczących wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie. W związku z tym **wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej mają wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet.**”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Odsetek pacjentów ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M przyjęty został na podstawie badań dotyczących populacji z Azji i Stanów Zjednoczonych. Niemniej jest on w miarę zgodny z oszacowaniami ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości wraz z zakresem zmian.

Tabela 42. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			
		II połowa 2017	I połowa 2018	II połowa 2018	I połowa 2019
Liczebność populacji docelowej	Wariant A0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant A2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Wariant B0	Koszty na podstawie wydanych opakowań OZM			

Sposób naliczania kosztów OZM	Wariant B1	Koszty na podstawie zużytych mg OZM
Koszt chemioterapii[^] – tygodniowy koszt terapii (z RSS/bez RSS)	Wariant C0	Koszty średnie (382,05 zł* / 485,64 zł**)
	Wariant C1	Koszty maksymalne (1 533,00 zł* / 1 667,71 zł**)
	Wariant C2	Koszty minimalne (91,09 zł* / 158,09 zł**)
Koszt badania na obecność mutacji T790M w genie EGFR	Wartość D0	Koszt uwzględniony w ryczałcie za diagnostykę (0,00 zł)
	Wariant D1	Koszt na podstawie katalogu 1c produktów do sumowania (3 867,26 zł***)
Dane z analizy ekonomicznej^{^^}	Wariant E0	Scenariusz podstawowy analizy ekonomicznej
	Wariant E1	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano maksymalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie
	Wariant E2	Wariant analizy ekonomicznej, w której uzyskano minimalną różnicę w wydatkach całkowitych wyznaczonych w tej analizie

* wartość przy uwzględnieniu kosztów na podstawie DGL (z uwzględnieniem RSS)

** wartość przy uwzględnieniu kosztów na podstawie WLR (bez uwzględnienia RSS)

*** koszt wykrycia mutacji u jednego pacjenta

[^] uwzględniono koszty schematów: WIN + CIS, GEM + CIS, PAC + CRB, PMX + CIS. W wariantcie minimalnym uwzględniono koszt najtańszego, zaś w wariantcie maksymalnym - najdroższego ze uwzględnionych schematów.

^{^^} w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (wariant E) uwzględniono alternatywny rozkład kohorty w wyróżnionych stanach w kolejnych cyklach modelu zgodnie z wariantem maksymalnym/minimalnym z analizy ekonomicznej. Rozkład kohorty mający minimalny wpływ na wyniki analizy ekonomicznej to wariant, w którym koszty OZM obliczane są na podstawie zużytych miligramów (wariant B1 niniejszej analizy).

Największy wpływ na wyniki analizy, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i nieuwzględnienia umowy podziału ryzyka mają **założenia dotyczące liczby pacjentów**, którzy będą leczeni ozymertynibem w kolejnych latach analizy (wariant A). Zakładając wariant maksymalny dotyczący liczby pacjentów wydatki inkrementalne w horyzoncie 2-letnim będą większe o ok. [] zarówno w przypadku uwzględnienia lub braku uwzględnienia RSS w porównaniu do scenariusza podstawowego, natomiast w przypadku wariantu minimalnego odpowiednio będą niższe o ok. [].

W pozostałych przypadkach wpływ na wyniki inkrementalne nie jest znaczący (mniejszy niż 10%).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Dane NFZ oraz odsetki wskazane przez ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, nie wskazują na to, żeby wielkość populacji wyznaczonej w analizie wnioskodawcy była niedoszacowana. Oszacowana przez prof. Krzakowskiego liczebność populacji jest wyższa niż wariant podstawowy analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, ale mieści się w zakresie wariantu maksymalnego.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego, rosnący w poszczególnych latach analizy, wynikający w głównej mierze z ceny ozymertynibu – miesięczny koszt terapii z zastosowaniem ozymertynibu jest znacznie wyższy od miesięcznego kosztu terapii dwulekową chemioterapią.

Całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją ozymertynibu w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 45,5 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz 79,4 mln zł w drugim roku, a z uwzględnieniem RSS odpowiednio: [] oraz [].

Koszty refundacji samego ozymertynibu w analogicznych latach w wariantcie bez RSS będą wynosić [] w pierwszym roku oraz [] w drugim roku, a w wariantcie z RSS – [] oraz [].

W wariantcie maksymalnym i minimalnym analizy (dot. wielkości populacji) w 2-letnim horyzoncie analizy wydatki rosną/spadają o ok. [].

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) towarzyszącemu objęciu refundacją produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) w ramach proponowanego programu lekowego.

Autorzy AR wnioskodawcy rozpatrywali założenie odnośnie redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych. W niniejszej analizie oszacowano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla: adalimumabu, darbepoetyny, cetuksymabu, trastuzumabu, syldenafilu i anagrelidu.

Wybór leków uwzględnionych w analizie wynika z wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionych substancji, co daje możliwość wprowadzenia odpowiedników. Wymienione leki są stosowane w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapii, w związku z czym są refundowane w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie limitu finansowania, nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej. Zgodnie z ustawą refundacyjną w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika, a urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jednego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych i katalogu chemioterapii (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leków będących przedmiotem analizy.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego, analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej (BIA), tj. dla 2-letniego horyzontu czasowego.

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowane oszczędności. Oszacowania przeprowadzono na podstawie komunikatów DGL za okres wrzesień 2015-sierpień 2016 r.

Tabela 43. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności

Kategorie kosztowe	Oszczędności po wprowadzeniu pierwszych odpowiedników		
	I rok	II rok	SUMA
Oszczędności NFZ związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do grup	82,20 mln zł	84,42 mln zł	166,62 mln zł
Wydatki inkrementalne związane z refundacją OZM (wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS)			
Wydatki inkrementalne związane z refundacją OZM (wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS)			
Wydatki inkrementalne związane z refundacją OZM (wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS)			

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań powoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w BIA wnioskodawcy. Łączny wzrost kosztów w 2-letnim horyzoncie czasowym BIA oszacowano na [] (wariant podstawowy BIA z uwzględnieniem RSS), natomiast uwolnione w tym horyzoncie zasoby, w związku z wprowadzeniem zaproponowanych w AR rozwiązań, oszacowano na 166,62 mln zł. W związku z tym oszacowane oszczędności pozwolą na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem ozymertynibu.

Natomiast w przypadku wzięcia pod uwagę wariantu maksymalnego analizy wpływu na budżet w horyzoncie 2-letnim wydatki wyniosą ok. [] (wariant z RSS/bez RSS). Kwota oszacowana w AR wnioskodawcy nie jest wystarczająca do pokrycia wydatków inkrementalnych w tym przypadku.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji

i. Dostępne dane kliniczne a zapisy proponowanego programu lekowego:

1. Do badania AURA3 kwalifikowali się pacjenci ze stanem sprawności 0 lub 1 wg kryteriów WHO, a więc lepszym niż przewidyuje program (0-2 wg WHO).
2. Zgodnie z programem progresja choroby ma być oceniana wg kryteriów RECIST. W badaniu AURA3 stosowano RECIST 1.1. W treści programu warto doprecyzować, że powinna być stosowana najaktualniejsza wersja RECIST.
3. Proponowany dla OZM program lekowy nie daje możliwości leczenia pacjentów po wykazaniu progresji – jest ona jednym z jego kryteriów wyłączenia – jakkolwiek zauważyć należy, że w głównym badaniu klinicznym niniejszej AWA, AURA3, możliwe było stosowanie przypisanego pacjentom leczenia również po wykazaniu progresji choroby, jeśli w opinii lekarza prowadzącego taka kontynuacja przynosiła pacjentowi korzyść. Nie jest jednak znany wpływ leczenia po progresji na wyniki całościowe OS – czy stosowanie danego leczenia również po progresji daje takie same czy inne wyniki przeżycia całkowitego, jak stosowanie tego samego leczenia tylko do progresji. Jest raczej mało prawdopodobne, że zostanie to wystarczająco wyjaśnione w analizie ostatecznej OS badania AURA3 – stosowanie leku do progresji jest „lokalnym” wymogiem proponowanego programu. Zauważyć też należy, że zarówno ChPL Tagrisso, jak i FDA Label 2 zaleca stosowanie OZM do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, czyli teoretycznie możliwe jest zgodnie z tymi dokumentami stosowanie wnioskowanego produktu po progresji, o ile nie prowadzi to do znaczących efektów ubocznych.
4. Jednym z kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego jest wykazanie obecności mutacji T790M w genie kodującym receptor EGFR, przy czym program ten nie precyzuje, czy próbka do badań ma być pobierana z osocza (co jest metodą łatwiejszą i dogodniejszą dla pacjenta), czy z wycinka guza (co z kolei jest metodą trudniejszą, bo bardziej inwazyjną) – obie metody traktowane są wobec tego jako wymienne. Jakkolwiek, wg danych źródłowych, *screening* do badania AURA3 wykazał, że w grupie 359 osób z pozytywnym wynikiem w kierunku mutacji T790M w próbce guza, 184 miało pozytywne, a 175 negatywne wyniki w badaniu osocza. Z tej grupy do badania zrandomizowano 340 osób – 172 takich, u których wynik na obecność mutacji był pozytywny zarówno w badaniu guza, jak i osocza, oraz 168 takich, u których wynik był pozytywny w badaniu guza, ale negatywny w badaniu osocza. U pozostałych pacjentów źródła nie podają dokładnego statusu mutacji, ale nawet przyjmując, że mieli oni wynik pozytywny w obu oznaczeniach, 175 na 359 osób przebadanych lub 168 na 419 osób zrandomizowanych stanowił sporą liczbę wyników niepokrywających się. Dodatkowo, **źródła do badania podają, że na 205 pacjentów ostatecznie niezakwalifikowanych do badania z powodu negatywnego statusu mutacji T790M w próbce guza, ok. 23% (47 osób) miało wyniki pozytywne w oznaczeniu mutacji w osoczu.** [Mok 2016]

Dodatkowo, raport EMA dostarcza informacji na temat *screeningu* pacjentów do badania AURA2 pod kątem statusu mutacji T790M – łącznie przebadano ją zarówno w próbkach guza, jak i osocza u 344 pacjentów (nie wszyscy pacjenci z dodatnim wynikiem w próbce guza ostatecznie weszli do badania) i wyniki porównawcze wskazują na stosunkowo niewielką czułość testów osocza. (EMA AR) Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Podsumowanie wyników testów na mutacje T790M w próbce guza i osoczu u wszystkich pacjentów objętych *screeningiem* do badania AURA2

cobas EGFR Mutation Test v2 w osoczu	cobas EGFR Mutation Test v1 w próbce guza			Ogółem
	T790M+	T790M-	Nieważne	
T790M+	131	22	2	155
T790M-	92	89	6	187
Nieważne	2	0	0	2
Brak próbki	8	29	2	39
Ogółem	233	140	10	383
PPA (95% CI)	58,7% (52,2%; 65,0%)			
NPA (95% CI)	80,2% (71,8%; 86,5%)			
PPV (95% CI)	85,6% (79,2%; 90,3%)			
NPV (95% CI)	49,2% (42,0%; 56,4%)			

PPA – ang. positive percent agreement: zgodność pozytywna/czułość, **NPA** – ang. negative percent agreement: zgodność negatywna/swoistość, **PPV** – ang. positive predictive value: wartość predykcyjna dodatnia, **NPV** – ang. negative predictive value: wartość predykcyjna ujemna

Zauważyć należy, że w przedmiotowym obszarze ChPL Tagrisso wskazuje, że obie metody badania mutacji są równoważne w odniesieniu do wyników pozytywnych, w czasie gdy, jak wskazano powyżej, tak nie jest w części przypadków: „Oznaczenie należy wykonać przy użyciu walidowanej metody testowej z użyciem DNA pozyskanego z próbki tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pozyskanego z próbki osocza. (...) **Dodatni wynik** oznaczenia statusu mutacji T790M testem przeznaczonym do **badania z tkanki guza lub z próbki osocza wskazuje na to, że pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem leczniczym TAGRISSO**”. Dopiero w przypadku wyniku ujemnego w osoczu dokument zaleca sprawdzenie mutacji w próbce guza: „Jednakże, w przypadku oznaczania mutacji na podstawie badania ctDNA z próbki osocza i uzyskania wyniku ujemnego zalecane jest, o ile tylko jest to możliwe, wykonanie testu z wykorzystaniem tkanki guza, ze względu na możliwość uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych w badaniu z próbki osocza.” [ChPL Tagrisso]

Natomiast FDA Label 2 stwierdza: „Potwierdź obecność mutacji T790M w guzie lub osoczu przed rozpoczęciem stosowania Tagrisso. **Badanie obecności mutacji w osoczu jest zalecane tylko u pacjentów, dla których biopsja guza nie jest możliwa do uzyskania**. Jeżeli mutacja nie jest wykryta w osoczu, rozważ ponownie możliwość wykonania biopsji tkanki guza.” [FDA Label 2]

Co również istotne i co wskazano już wcześniej, ze względu na to, że do badania AURA3 kwalifikowano tylko pacjentów z pozytywnym wynikiem przedmiotowej mutacji w próbce guza, nie jest możliwa ocena porównawcza efektów leczenia OZM vs P-CTH u pacjentów z fałszywie dodatnimi wynikami w próbce osocza (tj. pozytywnymi w osoczu, a negatywnymi w guzie).

Zważywszy zatem na powyższe, wydaje się, że zapisy proponowanego programu lekowego powinny być tak skonstruowane, aby wymagać od pacjentów w pierwszej kolejności badania próbki guza, a dopiero gdy jest to całkiem niemożliwe – osocza. Obecnie sugeruje się żeby było odwrotnie, wskazując, że „ze względu na niższą inwazyjność, diagnostykę mutacji T790M można rozpocząć od ctDNA wyizolowanego z krwi obwodowej (z osocza), a w przypadku wyniku negatywnego wykonać biopsję materiału tkankowego/cytologicznego”.

Takie podejście kłóci się też z założeniami analizy ekonomicznej, w ramach której - za badaniem AURA3 - przyjęto, że u 82,9% pacjentów wykonywana jest biopsja tkanki, a u 17,1% pacjentów badanie ctDNA i przy uwzględnieniu czułości i swoistości tych testów ustalono, że w celu zdiagnozowania jednego chorego konieczne jest wykonanie badania u średnio 2,12 pacjentów. Zakładano więc, że u większości pacjentów będzie wykonywana biopsja tkanki (czułość i swoistość badania ctDNA są gorsze niż biopsji tkanki).

ii. Zapisy proponowanego programu lekowego a zapisy proponowanego RSS:

5.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ozymertynibu (produkty lecznicze Tagrisso) w leczeniu raka płuca przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
 - Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
 - Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
 - Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
 - Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
 - Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH)
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC)

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24 kwietnia 2017 r. Szczegóły odnalezionych dokumentów i rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Przegląd rekomendacji odnośnie finansowania ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2016 (Wielka Brytania)	Wskazanie: leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR, po progresji choroby	Rekomendacja: POZYTYWNA Z OGRANICZENIAMI (tylko w ramach Cancer Drugs Fund, lek nie spełnia kryteriów rutynowej refundacji) <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby po pierwszej linii leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI • spełnienie kryteriów umowy o zapewnienie dostępu (managed access agreement).
SMC 2017 (Szkocja)	Wskazanie: leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR Kategoria: populacja ze wskazaniem ultrazadkim	Rekomendacja: POZYTYWNA Z OGRANICZENIAMI: <ul style="list-style-type: none"> • wymagane wcześniejsze leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI Rekomendacja uwzględnia: <ul style="list-style-type: none"> • korzyści wynikające z instrumentu dzielenia ryzyka (ang. PAS – Patient Access Scheme) • poglądy i uzgodnienia ze spotkania PACE (ang. Patient and Clinician Engagement)
AWMSG 2016 (Walia)	Wskazanie: leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu oceny przeprowadzanej przez NICE.
NCPE 2016 (Irlandia)	Wskazanie: leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR	Pełna analiza farmakoekonomiczna nie zalecana do czasu dostępu do dalszych badań. Refundacja nie zalecana w tym momencie.
NCPE 2017 (Irlandia)		Zalecana pełna analiza farmakoekonomiczna.
CADTH 2017 (Kanada)	Wskazanie: leczenie lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR, po progresji choroby po leczeniu EGFR-TKI	Rekomendacja: POZYTYWNA Z OGRANICZENIEM Komisja pERC rekomenduje finansowanie ozymertynibu pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> • poprawy efektywności kosztowej (do akceptowalnego poziomu).

pERC – the pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) Expert Review Committee

Na 5 instytucji, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania ozymertynibu w leczeniu raka płuca 3 agencje (brytyjska – **NICE**, szkocka – **SMC** i kanadyjska – **CADTH**) wydały w 2016 i 2017 r. rekomendacje pozytywne z ograniczeniami, przy czym rekomendacja NICE dotyczy stosowania w ramach

Cancer Drugs Fund – lek nie spełnia kryteriów refundacji rutynowej. Ograniczenia odnosiły się do wymogu wcześniejszego stosowania EGFR-TKI oraz poprawy efektywności kosztowej.

Irlandzka agencja **NCPE** wydała w 2016 r. rekomendację negatywną powołując się na brak danych, natomiast w 2017 r. nastąpiła zmiana i aktualnie rekomendowane jest przeprowadzenie pełnej analizy farmakoekonomicznej.

Walijska agencja **AWMSG** nie wydała rekomendacji dotyczącej refundacji leków Tagrisso (w związku z oceną leków przeprowadzaną przez NICE).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
	40 mg / 80 mg	40 mg / 80 mg	40 mg / 80 mg
Austria	100%	Instrument dzielenia ryzyka.	TAK (POUFNY)
Belgia	100%	Brak ograniczeń.	NIE
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	100%	Brak ograniczeń	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%	Brak ograniczeń	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	100%	Lek szpitalny.	NIE
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	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	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	Instrument dzielenia ryzyka	TAK (POUFNY)
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

RSS - instrumenty dzielenia ryzyka

[źródło: wnioski refundacyjne – 20.12.2016 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkty lecznicze Tagrisso są finansowane w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 2 krajach (Austria i Wielka Brytania) są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywane leki nie są finansowane w żadnym kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁷ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

⁷ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

11. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad analizą otrzymano opinie od 2 z nich.

Tabela 47. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	„Ozymertynib jest nowym sposobem leczenia grupy chorych, u których doszło do progresji po leczeniu TKI pierwszej generacji w mechanizmie mutacji oporności T790M. Jest skuteczniejszy i bezpieczniejszy niż chemioterapie.”
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„Finansowanie z publicznych środków ozymertynibu jest uzasadnione w 2. linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania miejscowego poza możliwościami leczenia o założeniu radykalnym lub w stadium uogólnienia choroby, u których: <ul style="list-style-type: none"> • ustalono rozpoznanie raka gruczołowego, raka z przewagą utkania gruczolakoraka lub raka o typie nieokreślonym); • potwierdzono obecność mutacji aktywującej genu <i>EGFR</i> (delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21.) i mutacji T790M genu <i>EGFR</i>; • stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia jednym z inh bitorów tyrozynowej kinazy. Finansowanie ozymertynibu w przedmiotowym wskazaniu klinicznym uzasadnia – dodatkowo – fakt, że alternatywą leczenia 2. linii jest w omawianej sytuacji jedynie chemioterapia, której skuteczność jest mniejsza przy większej toksyczności. Kwalifikowanie do leczenia ozymertynibem opiera się na wartościowym czynniku predykcyjnym (mutacja T790M genu <i>EGFR</i>), co ułatwia określenie wielkości populacji chorych.”

[źródło: stanowiska ekspertów]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 6 marca 2017 r. (data wpływu do AOTMiT 7 marca 2017 r.), znak PLR.4600.2110.3.2016.MS, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowisk 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. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **Tagrisso (ozymertynib)** w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)**”.

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).

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Główną przyczyną płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuc jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

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%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywne technologie medyczne

W analizie wnioskodawcy jako komparator dla ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wskazano dwulekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

Skuteczność kliniczna

Wg najnowszych danych dla przeżycia całkowitego (OS), w momencie przeprowadzania analizy pośredniej tego parametru odnotowano łącznie 109 zgonów (26%): 69 (24,7%) w grupie OZM oraz 40 (28,6%) w grupie P-CTH. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup, dla obu grup wyznaczono jedynie dolną granicę 95% przedziału ufności – 20,5 miesięcy zarówno dla OZM, jak i P-CTH, HR dla dostępnych danych wyniósł 0,72 (95% CI: 0,48; 1,09) przy $p=0,121$. Powyższa analiza OS została przeprowadzona po około 4 miesiącach od głównej analizy PFS i nie uwzględniała poprawki na potencjalnie zakłócający wpływ przejścia (94 [67%] pacjentów w grupie P-CTH otrzymało następnie leczenie OZM).

Jakość życia pacjentów analizowano w badaniu dla takich parametrów związanych z chorobą, jak utrata apetytu i zmęczenie (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 dla dowolnej populacji pacjentów onkologicznych), a także kaszel, ból w klatce piersiowej i duszność (kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 w rozpoznaniu raka płuc) i wykazano istotną statystycznie przewagę grupy OZM nad P-CTH odnośnie wszystkich w/w parametrów.

W momencie odcięcia danych u 140 pacjentów (50%) w grupie OZM i u 110 pacjentów (79%) w grupie P-CTH odnotowano kwalifikujące się do analizy przeżycia wolnego od progresji (PFS) zdarzenia, przy czym 129 osób (46%) w grupie OZM i 104 osób (74%) w grupie P-CTH miało progresję, reszta zmarła bez jej radiologicznych oznak. W badaniu wykazano, że przedziały ufności dla mediany PFS grupy OZM i grupy P-CTH nie nachodzą na siebie zarówno w ocenie badacza, jak i w analizie wrażliwości w wykonaniu centralnej, zaślepionej, niezależnej komisji (mediana PFS dla grupy OZM vs grupy P-CTH: 10,1 mies. (95% CI: 8,3; 12,3) vs 4,4 mies. (95% CI: 4,2; 5,6) oraz 11,0 mies. (95% CI: 9,4; NC) vs 4,2 mies. (95% CI: 4,1; 5,6), odpowiednio). Wykazano przy tym istotną

statystycznie przewagę grupy OZM nad P-CTH w zakresie przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza: HR=0,30 (95% CI: 0,23; 0,41) przy $p<0,001$, co również zostało potwierdzone w analizie wrażliwości w wykonaniu centralnej, zaślepionej, niezależnej komisji: HR=0,28 (95% CI: 0,20; 0,38) przy $p<0,001$.

W badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę grupy OZM nad P-CTH w zakresie PFS w stratach i we wszystkich badanych podgrupach (HR<0,50 dla każdej podgrupy). Zauważyć warto, że największą wartość hazardu względnego przy równocześnie największych różnicach vs hazard dla populacji ogólnej i vs hazard dla podgrupy porównawczej wykazano w przypadku podgrupy rasa nieazjatycka, a zatem tej najbardziej oddającej polską populację docelową.

Korzystne wyniki OZM vs P-CTH w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie odnotowano także we wstępnej analizie skanów CNS pacjentów, którzy wykazywali w tym obszarze zmiany mierzalne (do badania byli kwalifikowani pacjenci z bezobjawowymi, stabilnymi przerzutami do mózgu niewymagającymi leczenia steroidami przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania).

Analiza bezpieczeństwa

SAE zakończone zgonem stwierdzono u 4 osób (1%) w grupie OZM: niewydolność oddechowa (n=2), zapalenie płuc (n=1), zawał niedokrwienny serca (n=1) i u 1 (<1%) w grupie P-CTH: szok hipowolemiczny.

AE ogółem występowały u podobnego odsetka osób między grupami, natomiast różnice były widoczne w poszczególnych kategoriach zdarzeń ze względu na ich stopień nasilenia. W grupie OZM w porównaniu do grupy P-CTH AE stopnia 1 występowały u większego (3 razy), ale stopnia 2 i stopnia 3-5 – mniejszego odsetka osób (3 i 2 razy, odpowiednio).

AE prowadzące do stałego zaprzestania podawania leku występowały u zbliżonych odsetków pacjentów w obu grupach. Do zdarzeń tego typu możliwie związanych z leczeniem w grupie OZM należały: zapalenie płuc (n=6), śródmiąższowa choroba płuc (n=3), niewydolność serca (n=2), ból w klatce piersiowej nieodsercowy (n=1), jeden pacjent zaprzestał stosowania leku z powodu większej niż 1 liczby AE. Brak jest analogicznych danych dla grupy P-CTH.

AE prowadzące do przerwy w podawaniu leku występowały u zbliżonych odsetków pacjentów w obu grupach, natomiast prowadzące do redukcji dawki – u przynajmniej 3-krotnie mniejszego w grupie OZM niż P-CTH. Do AE prowadzących do przerwy w podawaniu leku lub redukcji dawki w grupie OZM należały najczęściej: wydłużenie odcinka QT w EKG (1,8%), neutropenia (1,1%) oraz biegunka (1,1%).

SAE w grupie OZM stwierdzono u niecałych 20% pacjentów, a w grupie P-CTH u nieco ponad 25%, z czego jako SAE możliwie związane z leczeniem w grupie OZM w porównaniu do grupy P-CTH określono u nieco ponad 4-krotnie mniejszego odsetka osób.

Wśród AE w jakimkolwiek stopniu nasilenia występujących u min. 10% pacjentów, w grupie OZM najczęściej raportowanymi były biegunka, wysypka, suchość skóry i zanokcica, natomiast w grupie P-CTH – nudności, zmniejszony apetyt, zaparcia oraz anemia. W odniesieniu do w/w najczęstszych zdarzeń w grupie OZM, te same znacznie rzadziej występowały w grupie P-CTH, a w odniesieniu do w/w najczęstszych zdarzeń w grupie P-CTH – te same rzadziej występowały w grupie OZM. Generalnie, wśród wszystkich AE zaobserwowanych u min. 10% pacjentów, w grupie OZM mniej było w przynajmniej 3 stopniu nasilenia niż w grupie P-CTH – w tej ostatniej na uwagę zwracały m.in. te związane z pogorszoną morfologią krwi. Podobna sytuacja, jak ta opisana powyżej, miała miejsce w odniesieniu do poszczególnych AE w jakimkolwiek stopniu nasilenia uznanych za możliwie związane z leczeniem w ocenie badacza u min. 10% pacjentów w jakiegokolwiek z grup.

W zakresie poszczególnych AE \geq 3 stopnia obserwowanych u min. 3 pacjentów w jakiegokolwiek z grup OZM odznaczał się lepszym niż P-CTH profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do obrazu krwi – znacznie rzadziej prowadził do zmniejszenia liczby jej elementów morfotycznych.

W odniesieniu do poszczególnych SAE występujących u \geq 1% pacjentów najczęściej obserwowano zatorowość płucną, przy czym w podobnych odsetkach pacjentów między grupami. Ciężkie zapalenia płuc oraz duszność odnotowywano natomiast tylko w grupie OZM, jakkolwiek tylko u 1% pacjentów, każdy. Odwrotnie było u

odniesieniu do ciężkich zakrzepic żył głębokich, anemii, epilepsji i spadku apetytu – w grupie OZM nie stwierdzano ich w ogóle, w grupie P-CTH – u 1 – 3% pacjentów. Pozostałe SAE występowały dość podobnie między grupami.

Wśród AE szczególnego zainteresowania zatorowość płucna występowała u podobnego odsetka chorych, zarówno w jakimkolwiek, jak i 3 stopniu nasilenia. Z kolei śródmiąższowa choroba płuc była stwierdzana częściej w grupie OZM niż P-CTH. Podobna sytuacja miała miejsce w odniesieniu do wydłużenia odcinka QT. U 3% pacjentów w grupie OZM stwierdzono niewydolność serca bez wskazania stopnia nasilenia i związku z leczeniem, takich pacjentów nie było natomiast w grupie P-CTH. Ryzyko występowania spadku LVEF nie jest możliwe do oceny porównawczej ze względu na brak danych dla grupy P-CTH.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce chemioterapii opartej na platynie jest **droższe** (o ok. 393 tys. zł w wariancie bez RSS oraz ██████████ w wariancie z RSS) i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY/LYG (o odpowiednio 1,17/1,51). Oszacowany ICUR dla porównania OZM vs P-CTH wyniósł ok. 337 tys. zł/QALYG w wariancie bez RSS i ██████████ w wariancie z RSS. Wartości te znajdują się bardzo znacznie powyżej progu opłacalności (130 002 zł), o którym mowa w ustawie o refundacji, wobec czego **ozymertynib nie jest technologią kosztowo-użyteczną**.

Cena progowa wynosi 11 400,00 zł w wariancie bez RSS oraz ██████████ zł w wariancie z RSS ██████████. Natomiast proponowana cena zbytu netto to ██████████ zł, a zatem cena proponowana jest **znacznie wyższa** od progowej. Oby osiągnąć cenę progową konieczne jest obniżenie ceny o ██████████. Przy uwzględnieniu propozycji RSS wciąż konieczne jest obniżenie ceny o ██████████ aby osiągnąć cenę progową.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Ozymertynib nie jest terapią kosztowo-użyteczną w **żadnym** z wariantów analizy wrażliwości. Wartość współczynnika ICUR rośnie najznaczniej (aż o **97%** - do kwoty 664 356 zł w wariancie bez RSS i ██████████ w wariancie z RSS) w przypadku uwzględnienia przy modelowaniu krzywej OS dopasowanej do krzywej Kaplana-Meiera z badania AURA2/AURAx dla ██████████ obserwacji zamiast 24 miesięcy branych pod uwagę w analizie podstawowej. Przyjęcie w analizie podstawowej danych dla krótszego okresu obserwacji uzasadniono ██████████). Bardzo znaczny wzrost wartości współczynnika ICUR (o **42%**) ma też miejsce w przypadku skrócenia horyzontu czasowego z 15 do 5 lat. ICUR rośnie znacznie (o **22%** lub **16%**) również przy uwzględnieniu alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Chouaid 2013 lub oceny NICE.

Największy spadek wartości współczynnika ICUR (o **21%**) ma miejsce przy uwzględnieniu przy modelowaniu krzywej uogólnionej gamma zamiast Weibulla do modelowania przeżycia całkowitego (co do okresu obserwacji, jak w analizie podstawowej, dla OZM uwzględniano dane dla 24 miesięcy obserwacji).

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że w wariancie bez RSS stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z 12,7% ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych (█████████ w wariancie z RSS). W przypadku każdej z symulacji koszt stosowania OZM jest wyższy niż koszt stosowania P-CTH. Prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności OZM względem P-CTH wynosi 6,5% w wariancie bez RSS i ██████████ w wariancie z RSS. Należy podkreślić, że RSS nie powinien mieć wpływu na efekty zdrowotne, dlatego można uznać, że różnice w wynikach pomiędzy wariantem bez i z RSS nie wynikają z samego RSS, a są efektem przeprowadzanych osobno losowań dla poszczególnych wariantów (jest to dodatkowo potęgowane małą liczbą przeprowadzonych iteracji).

Parametry zidentyfikowane w analizie wrażliwości jako mające największy wpływ na wyniki (przebieg krzywej OS, rozkład krzywej, wartości użyteczności) jednocześnie budziły największą wątpliwość co do ich jakości i wiarygodności. Szczególna niepewność oszacowań wiąże się z modelowaniem przeżycia całkowitego i jego ekstrapolacją. Oszacowana w analizie podstawowej wartość współczynnika ICUR znacznie przekracza obowiązujący próg opłacalności, a wyniki analizy wrażliwości wskazują, że jego rzeczywista wartość znajduje się w szerokim przedziale możliwych oszacowań, w tym prawdopodobny jest dalszy znaczny wzrost.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego, rosnący w poszczególnych latach analizy, wynikający w głównej mierze z ceny ozymertynibu – miesięczny koszt terapii z zastosowaniem ozymertynibu jest znacznie wyższy od miesięcznego kosztu terapii dwulekową chemioterapią ([redacted] vs 485,64 zł).

Całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją ozymertynibu w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą bez uwzględnienia RSS: 45,5 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz 79,4 mln zł w drugim roku, a z uwzględnieniem RSS odpowiednio: [redacted] oraz [redacted].

Koszty refundacji samego ozymertynibu w analogicznych latach w wariantach bez RSS będą wynosić [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku, a w wariantach z RSS – [redacted] oraz [redacted].

W wariantach maksymalnym i minimalnym analizy (dot. wielkości populacji) w 2-letnim horyzoncie analizy wydatki rosną/spadają o ok. [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz Komentarz analityka AOTMiT w rozdziale 3.1.2.2. oraz rozdział 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Na 5 instytucji, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania ozymertynibu w leczeniu raka płuca 3 agencje (brytyjska – **NICE**, szkocka – **SMC** i kanadyjska – **CADTH**) wydały w 2016 i 2017 r. rekomendacje pozytywne z ograniczeniami, przy czym rekomendacja NICE dotyczy stosowania w ramach Cancer Drugs Fund – lek nie spełnia kryteriów refundacji rutynowej. Ograniczenia odnosiły się do wymogu wcześniejszego stosowania EGFR-TKI oraz poprawy efektywności kosztowej.

Irlandzka agencja **NCPE** wydała w 2016 r. rekomendację negatywną powołując się na brak danych, natomiast w 2017 r. nastąpiła zmiana i aktualnie rekomendowane jest przeprowadzenie pełnej analizy farmakoekonomicznej.

Walijska agencja **AWMSG** nie wydała rekomendacji dotyczącej refundacji leków Tagrisso (w związku z oceną leków przeprowadzaną przez NICE).

13. Źródła

Problem decyzyjny i problem zdrowotny		
IASLC 2011	Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. <i>J Thorac Oncol.</i> 2011 Feb;6(2):244-85	
Krawczyk 2014	Krawczyk P, Kałakucka K. Aktualizacja danych dotyczących skuteczności odwracalnych inh bitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na NDRP z mutacjami aktywującymi genu EGFR z uwzględnieniem częstych i rzadkich mutacji. <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 2014; 64, 6: 504–510. https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0087/34074	
KRN 2013	Krajowy Rejestr Nowotworów, Joanna Didkowska, Urszula Wojciechowska, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa 2015	
PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Aktualizacja na dzień 07.11.2014. http://onkologia.zalecenia.med.pl/	
Szczekliak 2015	Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P. red. Interna Szczekliak. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Kraków: Medycyna Praktyczna 2015	
Analiza kliniczna		
ChPL Tagrisso 1	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf (stan na 28.04.2017)	
ChPL Tagrisso 2	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170424137471/anx_137471_pl.pdf (stan na 08.05.2017)	
EMA AR	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004124/WC500202024.pdf	
EMA RMP	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management_plan_summary/human/004124/WC500198829.pdf (stan na 05.04.2017)	
EMA WO	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/004124/WC500202023.pdf (stan na 05.04.2017)	
FDA Label 1	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208065s006lbl.pdf	
FDA Label 2	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208065s006lbl.pdf	
FDA Letter 1	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/208065Orig1s000Ltr.pdf	
FDA Letter 2	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2017/208065Orig1s006ltr.pdf	
FDA Review	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000TOC.cfm	
KE 04.02.2016	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160202133956/dec_133956_pl.pdf	
KE 14.12.2016	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136401/dec_136401_pl.pdf	
KE 24.03.2017	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170322137470/dec_137470_pl.pdf	
KE 26.04.2017	http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170424137471/dec_137471_pl.pdf	
NICE 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/TA416/documents/committee-papers-2 https://www.nice.org.uk/guidance/TA416/documents/committee-papers	
WHO UMC	https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf	
Badania pierwotne		
AURA	CT AURA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802632?term=NCT01802632&rank=1 (dostęp 26.04.2017)
	Janne 2015	Janne P., Yang CH, Kim D. (2015) AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>The New England Journal of Medicine</i> 372(18):1689–1699.
		Supplement to: Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:1689-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1411817 Protocol for: Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2015;372:1689-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1411817
AURA2	CT AURA2	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02094261?term=NCT02094261&rank=1 (dostęp 26.04.2017)
	Goss 2016	Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, Crino L, Satouchi M, Chu Q, Hida T, Han J-Y, Juan O, Dunphy F, Nishio M, Kang J-H, i in. (2016) Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Metpositive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. <i>The Lancet Oncology</i> 17(12):1643–1652.

		Supplement to: Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. <i>Lancet Oncol</i> 2015; published online Oct 14.
AURA3	Mok 2016	Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, et al. (2016) Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 0(0):null.
		Supplement to: Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer. <i>N Engl J Med</i> . DOI: 10.1056/NEJMoa1612674
	CT AURA3	Protocol for: Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum–pemetrexed in EGFR T790M–positive lung cancer. <i>N Engl J Med</i> . DOI: 10.1056/NEJMoa1612674 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151981?term=Osimertinib&result=Without&cond=lung+cancer&rank=18 (dostęp 11.04.2017)
AURA17	CT AURA17	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02442349 (dostęp 26.04.2017)
AURA18	CT AURA18	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02529995 (dostęp 26.04.2017)

Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet

AWA Terceva	AOTMiT-OT-4351-18/2015. Analiza weryfikacyjnej do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Terceva (erlotyn b) w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.
Chouaid 2013	Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Eriksson J, Kim K, Mitchell PLR. (2013) Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. <i>J Thorac Oncol</i> 8(8):997–1003.
Schnabel 2012	Schnabel PA, Smit E, Carpeño J de C, Leśniewski-Kmak K, Aerts J, Kraaij K, Visseren-Grul C, Dyachkova Y, Taipale K, Girvan A, Moro-Sibilot D. (2012) Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). <i>Lung Cancer</i> 78(3):263–269.
Uchwały NFZ	Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. Dostęp: http://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-232016iii.6399.html

Rekomendacje kliniczne

ASCO 2017	FDA Grants Regular Approval to Osimertinib for EGFR T790 Mutation-Positive NSCLC. March 30, 2017. http://www.asco.org/advocacy-policy/asco-in-action/fda-grants-regular-approval-osimertinib-egfr-t790-mutation-positive
CCO 2016	Ellis P, Vella E, Ung Y, Lung Cancer Disease Site Group. (2016) Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer - Cancer Care Ontario. Dostęp: https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077
ESMO 2016	S. Novello F. Barlesi R. Califano T. Cufer S. Ekman M. Gaj Levra K. Kerr S. Papat M. Reck S. Senan G. V. Simo J. Vansteenkiste S. Peters on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> (2016) 27 (suppl_5): v1-v27.
IASLC 2016	Tan DSW, Yom SS, Tsao MS, Pass HI, Kelly K, Peled N, Yung RC, Wistuba II, Yatabe Y, Unger M, Mack PC, Wynes MW, Mitsudomi T, Weder W, Yankelevitz D, et al. (2016) The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. <i>J Thorac Oncol</i> 11(7):946–963.
NCCN 2017	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2017 — March 16, 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

Rekomendacje refundacyjne

AWMSG 2016	Osimertinib (Tagrisso). Treatment of adult patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer. Reference No. 2969. Excluded date: 05/05/2016. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2969
CADTH 2017	Tagrisso for Non-Small Cell Lung Cancer. Osimertin b (Tagrisso) NSCLC - pERC Initial Recommendation. Published: March 3, 2017. https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancer-details
NCPE 2016-2017	Osimertinib (Tagrisso) for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor [EGFR] T790M mutation positive non-small cell lung cancer [NSCLC]. http://www.ncpe.ie/drugs/osimertinib-tagrisso/
NICE 2016	Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung Cancer. Technology appraisal guidance [TA416]. Published date: 26 October 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/ta416
SMC 2017	Osimertinib (Tagrisso). The treatment of adult patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). SMC Drug ID: 1214/17. Date Advice Published: 13 February 2017. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/1214_17_osimertinib_Tagrisso/osimertinib_Tagrisso

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. [REDACTED]
[REDACTED] HTA Consulting Sp. z o.o. Sp. k., Kraków, grudzień 2016 r.,
- Zał. 2. Analiza kliniczna. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. [REDACTED]
[REDACTED] HTA Consulting Sp. z o.o. Sp. k., Kraków, grudzień 2016 r.,
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. [REDACTED] HTA Consulting Sp. z o.o. Sp. k., Kraków, maj 2017 r.,
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. [REDACTED] HTA Consulting Sp. z o.o. Sp. k., Kraków, maj 2017 r.,
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna. Ozymertynib w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR. [REDACTED] HTA Consulting Sp. z o.o. Sp. k., Kraków, maj 2017 r.