



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Zykadia (certynib)

w ramach programu lekowego:

**„Leczenie niedrobnokomórkowego
raka płuca (ICD-10: C34)”**

(I linia leczenia)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.19.2018

Data ukończenia: 31 października 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) 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: Roche Polska Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALC	alektynib
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (anaplastic lymphoma kinase)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CER	certynib
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIS	cisplatyna
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CTH	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCR	odsetek kontroli choroby (disease control rate)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOC	docetaksel
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach (European Quality of Life-5 Dimensions)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (fluorescent in situ hybridization)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IASLC	Międzynarodowe Towarzystwo do Badań nad Rakiem Płuca (The International Association for the Study of Lung Cancer)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IHC	badanie immunohistochemiczne
KAR	karboplatyna
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRYZ	kryzotynib
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MAIC	porównanie pośrednie oparte na dostosowaniu porównywanych grup (matching-adjusted indirect Comparison)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/o	nie osiągnięto
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
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 (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.c.	powierzchnia ciała
PD	progresja choroby (progressive disease)
PEM	pemetreksed
PEM + P	chemioterapia skojarzona, złożona z pochodnej platyny i pemetreksedu
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDI	względna intensywność dawki (relative dose intensity)
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)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm..)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
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	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	27
4. Ocena analizy klinicznej	28
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	42
4.2.1.1. Wyniki oceny skuteczności CER 450 mg vs CER 750 mg	42
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności CER 750 mg względem CTH	44
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa CER 450 mg vs CER 750	55
4.2.1.4. Wyniki oceny bezpieczeństwa CER 750 mg vs CTH	58
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	69

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	69
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	73
4.3.	Komentarz Agencji	78
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	80
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	80
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	80
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	81
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	87
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	87
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	88
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	88
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	91
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	91
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	92
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	93
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	93
5.4.	Komentarz Agencji	94
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	98
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	98
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	98
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	99
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	106
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	108
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	108
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	110
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	112
6.4.	Komentarz Agencji	112
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	114
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	116
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	117
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	118
11.	Kluczowe informacje i wnioski	119
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	125
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	127
14.	Źródła.....	128
15.	Załączniki.....	130

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.07.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.72.2018.10.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

– Zykadia (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps. EAN: 5909991220075

- Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (I linia leczenia)

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 dla pacjenta
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.
Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.07.2018 r., znak PLR.4600.72.2018.10.PB, 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Zykadia (certynib)**, kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps. EAN: 5909991220075 w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34) (I linia leczenia)**”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.08.2018 r., znak OT.4331.19.2018.ET.10. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.10.2018 r., pismem z dnia 22.10.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez Agencję zostały następujące analizy:

- Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.09.2018 r.;
- Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza kliniczna, Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.09.2018 r.;
- Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.09.2018 r.;
- Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.09.2018 r.;
- Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.09.2018 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (patrz Rozdział 12. *Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych*).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Zykadia, kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps. EAN: 5909991220075
Kod ATC	L01XE28
Substancja czynna	certynib
Wnioskowane wskazanie	Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Zykadia wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne.</p> <p><u>Dostosowanie dawki z powodu działań niepożądanych</u></p> <p>W zależności od indywidualnego profilu bezpieczeństwa i tolerancji leczenia może zająć konieczność czasowego przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki produktu leczniczego Zykadia. Jeśli konieczne będzie zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych leku niewymienionych w Tabeli 1 zawartej w ChPL Zykadia, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o 150 mg na dobę. Należy wziąć pod uwagę wczesne rozpoznanie i leczenie działań niepożądanych z użyciem standardowych metod leczenia wspomagającego.</p> <p>Wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem u 10% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz zmniejszenia dawki, a u 42% pacjentów wystąpiło zdarzenie niepożądane, które wymagało przynajmniej raz przerwania leczenia. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki z dowolnej przyczyny wynosiła 8 tygodni.</p> <p><u>Interakcje z jedzeniem/piciem</u></p> <p>Produkt leczniczy Zykadia należy przyjmować z pożywieniem. Biodostępność certynibu wzrasta w sytuacji jednoczesnego spożywania posiłku.</p> <p>U pacjentów z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia z pożywieniem, produkt Zykadia może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia, w którym pokarm nie powinien być spożywany przez co najmniej dwie godziny przed i jedną godzinę po podaniu produktu leczniczego Zykadia. Pacjenci nie powinni przyjmować produktu na czczo zamiennie z przyjmowaniem produktu z pożywieniem. Dawkę należy odpowiednio dostosować, tj. u pacjentów leczonych dawką 450 mg lub 300 mg przyjmowaną z pożywieniem, należy ją zwiększyć odpowiednio do 750 mg lub 450 mg, gdy jest przyjmowana na pusty żołądek, a u pacjentów leczonych dawką 150 mg podawaną z pożywieniem, należy przerwać stosowanie produktu. W celu dalszego dostosowania dawki produktu leczniczego Zykadia i zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy postępować zgodnie z Tabelą 1 zawartą w ChPL Zykadia. Maksymalna dopuszczalna dawka na czczo wynosi 750 mg.</p>
Droga podania	doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Certynib jest doustnym, wysoce selektywnym i silnym inhibitorem ALK. Certynib hamuje autofosforylację ALK, fosforylację białek sygnałowych położonych niżej w kaskadzie sygnałowej, przebiegającą za pośrednictwem ALK oraz proliferację zależnych od ALK komórek rakowych zarówno in vitro, jak i in vivo.</p> <p>Translokacja ALK determinuje ekspresję powstałych w jej wyniku białek fuzyjnych i w konsekwencji aberrację szlaku sygnałowego ALK w NDRP. W większości przypadków NDRP partnerem dla ALK w translokacji jest białko EML4; w jej wyniku powstaje białko fuzyjne EML4-ALK zawierające domenę kinazy proteinowej ALK połączoną z N-terminalną częścią EML4. Wykazano skuteczność certynibu przeciwko aktywności EML4-ALK w linii komórkowej NDRP (H2228), powodującą zahamowanie proliferacji komórek in vitro oraz regresję guzów w obcogatunkowych przeszczepach z komórek H2228 u myszy i szczurów.</p>

Źródło: ChPL Zykadia (12.07.2018 r.), wniosek refundacyjny

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	06.05.2015 r. – pierwsza rejestracja 18.05.2017 r. – rejestracja wnioskowanego wskazania (EMA/CHMP/313473/2017)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Zykadia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NDRP, niedrobnokomórkowy rak płuca), wcześniej leczonych kryzotyningiem. Produkt leczniczy Zykadia w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim (ALK, kinaza chłoniaka anaplastycznego), zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).
Status leku sierocego	NIE
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Zykadia (12.07.2018 r.), EMA, FDA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Zykadia (certynib) nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”

Program lekowy	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”
Dawkowanie	Dawkowanie certyn bu, kryteria i sposób modyfikowania dawkowania leku oraz zasady czasowego wstrzymania podawania leku w programie zgodnie z zaleceniami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego*	Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) lub drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) – certynib. 1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne 1. raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub

	<ol style="list-style-type: none"> 2. niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka; 2. obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescence in situ hybridisation – FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu; 3. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia lub/i jednego z leków anti-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia; 4. obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu; 6. wiek powyżej 18. roku życia; 7. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8. wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia, objawowa bradykardia); 9. czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 10. czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy); 11. czynność wątroby umożliwiającą leczenie: <ol style="list-style-type: none"> a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy; 12. nieobecność przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 13. wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie; 14. wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania – dotyczy jedynie stosowania w pierwszej linii leczenia; 15. ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów) – dotyczy stosowania w drugiej linii leczenia; 16. wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym. <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>
<p>Badania przy kwalifikacji do leczenia</p>	<p>Certynib w pierwszej i drugiej linii leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zgodnie z kryteriami włączenia; 2. potwierdzona wcześniej rearanżacja w genie ALK metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing – NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu; – oznaczenie rearanżacji genu ALK należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR; 3. morfologia krwi z rozmazem; 4. oznaczenia stężenia kreatyniny; 5. oznaczenie stężenia bilirubiny; 6. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8. oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 9. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 10. badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza 11. badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej.
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. oznaczenia stężenia kreatyniny; 3. oznaczenie stężenia bilirubiny; 4. oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5. oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

	<p>6. oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; 7. EKG.</p> <p>Oznaczenie stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej i aktywności aminotransferazy asparaginianowej w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie.</p> <p>Pozostałe badania wykonywane są co 4 tygodnie.</p> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza badanie tomografii komputerowej innej lokalizacji lub inne badania obrazowe (ultrasonografia – USG, rezonans magnetyczny – MR, scyntygrafia) w zależności od sytuacji klinicznej. <p>Badania wykonywane są co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni).</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie:</p> <ol style="list-style-type: none"> z zasadami terapii określonymi w ust. 2.1, 2.2, 2.3: <ol style="list-style-type: none"> Stosowanie leków anty-ALK w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia 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): <ol style="list-style-type: none"> przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku; w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni). Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.: <ol style="list-style-type: none"> zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych); zmian przerzutowych – badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia – USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia. <p>oraz</p> <ol style="list-style-type: none"> z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3 (poniżej).
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.: <ol style="list-style-type: none"> powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub pojawienie się przynajmniej jednej nowej zmiany z wyjątkiem chorych z progresją w obrębie OUN leczonych inhibitorem ALK, u których dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią OUN (wówczas w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN konieczność przerwania leczenia inh bitorem ALK); pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym; wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (ang. common terminology criteria for adverse events – version 4.03.); wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03. (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE w wersji 4.03.); wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą; wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego; obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG; przerwanie stosowania inhibitorów ALK dłuższe niż 6 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia; pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).

* Wnioskowany program lekowy zawiera zapisy dotyczące leczenia zarówno w pierwszej jak i w drugiej linii. Niniejsza AWA dotyczy tylko leczenia w I linii.

Ocenę wnioskowanego programu lekowego zawarto w Rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.* Natomiast porównanie z analogicznym programem lekowym dotyczącym produktu Alecensa (AWA OT.4331.28.2018) przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Różnice w zapisach wnioskowanych programów lekowych dla certynibu oraz dla alektynibu

	Wnioskowany program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” – pierwsza linia leczenia alektynibem	Wnioskowany program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” – pierwsza linia leczenia certynibem*
Kryteria kwalifikacji	[REDACTED]	1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne a. raka gruczołowego lub wielkomórkowego lub b. niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka;
	[REDACTED]	2. obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu;
	[REDACTED]	5. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[REDACTED]	2. potwierdzona wcześniej rearanżacja w genie ALK metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) z wykorzystaniem zwalidowanego testu lub sekwencjonowania nowej generacji (NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu; – oznaczenie rearanżacji genu ALK należy wykonać po uprzednim potwierdzeniu braku mutacji somatycznych w genie EGFR;
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia	[REDACTED]	Oznaczenie stężenia bilirubiny, aktywności aminotransferazy alaninowej i aktywności aminotransferazy asparaginianowej w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia dwa razy w miesiącu, następnie co 4 tygodnie. Pozostałe badania wykonywane są co 4 tygodnie.
Monitorowanie skuteczności leczenia	[REDACTED]	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 wykonywane są co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni).

* na potrzeby porównania zapisów obydwu programów lekowych – nie przedstawiono fragmentów dotyczących stosowania certynibu w kolejnych liniach leczenia.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Zykadia (certynib) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Uwagi Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Kategoria refundacyjna oraz Instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do nowej grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu 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 gruczołowy (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 mięszu płucnym; komórki raka złączają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczołowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolaka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolaka 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 neuroendogenego. 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 gruczołowego z 2011 r.

Tabela 6. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011)

Typy		Odmiany
Rak płaskonabłonkowy		- brodawkowaty - jasnokomórkowy - z drobnych komórek - podstawnokomórkowy
Raki gruczołowe	- zmiana przedinwazyjna • nietypowa hiperplazja gruczołowa	- syngnetowatokomórkowy

(wg IASLC 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) - gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania lepidic, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu) - inne postacie gruczolakoraka 	
Rak wielkokomórkowy		<ul style="list-style-type: none"> - 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		<ul style="list-style-type: none"> - pleomorficzny - wrzecionowatokomórkowy - olbrzymiokomórkowy - mięsakorak - blastoma płuc
Rakowiaki		<ul style="list-style-type: none"> - typowy - atypowy
Raki z gruczołów typu śliniankowego		<ul style="list-style-type: none"> - śluzowo-naskórkowy - gruczołowo-torbielowaty - inne
Raki niesklasyfikowane		

źródło: PTOK 2014

Rearanżacje genu ALK

Zidentyfikowany po raz pierwszy w NDRP w 2007 roku onkogen fuzji jądrowej EML4-anaplastycznej kinazy chłoniaka (ALK) jest jednym z białek aktywujących szlaki sygnalizacji komórkowej w komórkach zmienionych nowotworowo. W wyniku inwersji bądź translokacji chromosomowej na chromosomie 2. dochodzi do utworzenia wspomnianego genu fuzyjnego EML4-ALK. Rearanżację ALK stwierdza się w 2–5% przypadków NDRP, a w typie gruczołowym z częstością 4–6%, niezależnie od rasy. Pomimo relatywnie niskiej częstotliwości występowania połączenia EML4-ALK wydaje się istotne wykonywanie badań w kierunku wykrycia rearanżacji ALK, ponieważ jej obecność w komórkach raka płuca jest związana z wysoką wrażliwością na specyficzne leczenie — inhibitorami ALK.

Źródło: Potempa 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. 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. 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. W tabelach w Rozdziale 3.3. *Liczebność populacji wnioskowanej* 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 2005-2015.

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.

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 7. 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 miąższu 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, Szczeklik 2015

Tabela 8. Ocena przeżyć 5-, 10- i 15-letnich (zaawansowany NDRP z rearanżacją genu ALK) w opinii ekspertów klinicznych [AWA Xalkori: OT.4351.19.2017]

Ekspert	Dr n. med. Robert Kieszko – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc			
	Dotychczasowe leczenie	Kryzotynib w I linii leczenia	Dotychczasowe leczenie	Kryzotyn b w I linii leczenia
5-letnich	5-10%	15-20%	5%	15%
10-letnich	-	-	-	-
15-letnich	-	-	-	-

W opinii ekspertów klinicznych odsetki 5-letniego przeżycia w przypadku obecnie stosowanego leczenia nie są wyższe niż 10%, a w przypadku zastosowania kryzotynibu mogą wzrosnąć maksymalnie do 20%.

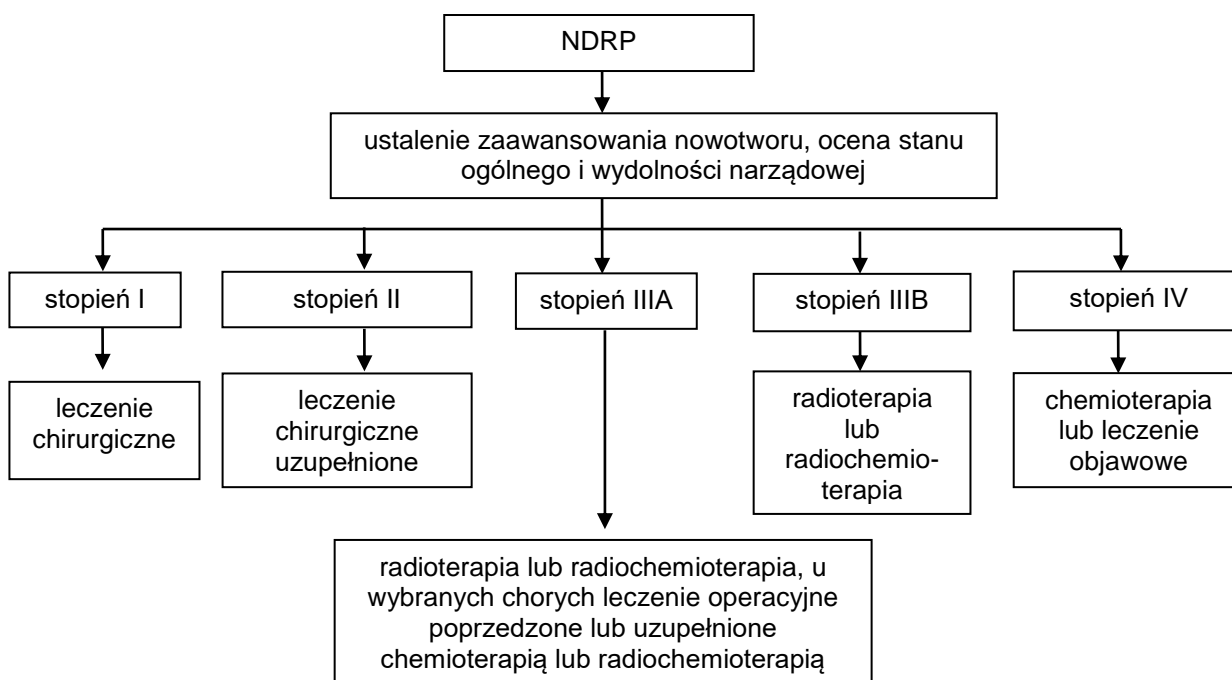
Źródło: opinie ekspertów (AWA Xalkori: OT.4351.19.2017)

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 cytostacyjnych, 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, necitumumab;
- EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (u chorych z mutacją genu EGFR);
- inhibitory EML4-ALK – kryzotynib¹, **certynib**, alektynib² (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

Dane KRN

Tabela 9. Zachorowalność na raka płuc w Polsce do 2015 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Mężczyźni	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460
Kobiety	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503
Ogółem	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963

¹ Produkt leczniczy Xalkori jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” w drugiej i trzeciej linii leczenia.

² Produkt leczniczy Alecensa, który został warunkowo dopuszczony do obrotu w 2016 r. (w 2017 r. EMA zatwierdziła zmianę na bezwarunkowe dopuszczenie do obrotu - EMA/CHMP/660204/2017), jest aktualnie wskazany do stosowania:

- w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP,

- w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP, wcześniej leczonych kryzotynibem.

Produkt leczniczy Alecensa nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Tabela 10. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2015 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Mężczyźni	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238
Kobiety	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349	7 475
Ogółem	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628	23 176	23 713

Źródło: dane Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor

Dane NFZ

Informacje uzyskane z NFZ na temat liczby pacjentów kwalifikowanych do kodu ICD-10: C34 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 w latach 2012-2017 [źródło: dane NFZ, otrzymane dnia 20.08.2018 r.]

rok realizacji	Liczba pacjentów (unikalne nr PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C34 leczonych w latach 2012-2017	Liczba pacjentów (unikalne nr PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C34 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”	Substancja czynna podawana w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”
2012	57 729	379	Pemetreksed
2013	59 267	924	Pemetreksed
2014	61 023	967	Pemetreksed
2015	61 800	1061	Pemetreksed
2016	62 738	1077	Pemetreksed
2017	63 229	1154	Pemetreksed

Powyższe dane otrzymane od NFZ odnoszą się do pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 bez rozróżnienia linii leczenia. Pacjenci w danym roku mogli przyjmować więcej niż 1 lek.

Pemetreksed w latach 2012-2017 był podawany w ramach programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” w pierwszej i drugiej linii leczenia. Powyższe dane nie różnicują linii leczenia. Kryteriami kwalifikacji otrzymania pemetreksedu w ramach ww. programu lekowego były m.in.:

- rozpoznanie gruczolakoraka, wielkomórkowego raka płuca lub nowotworu z przewagą wymienionych typów histologicznych;
- zaawansowanie kliniczne w stopniach IIIB (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii lub radioterapii) albo IV;
- sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Schemat dawkowania pemetreksedu w ramach pierwszej albo drugiej linii leczenia w ww. programie lekowym:

- 1) 4 cykle - w sytuacjach innych niż opisane w pkt 2;
- 2) 6 cykli - w przypadku stwierdzenia:
 - odpowiedzi całkowitej lub
 - odpowiedzi częściowej lub
 - odpowiedzi większego stopnia, tj. odpowiedzi całkowitej po wcześniejszej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia.

Aktualnie pemetreksed (od stycznia 2018 r.) dostępny jest dla pacjentów w ramach katalogu chemioterapii.

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 3 z nich, z których jedna nie została dopuszczona do dalszych prac ze względu na konflikt interesów.

Tabela 12. Liczba chorych na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk - Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Lublin			
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc	„320”	„300”	„75-80% (przy założeniu, że refundacją w I linii leczenia nie zostanie objęty żaden inny inhibitor ALK)”
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym (I linia)	„300	„300 (w tej grupie są też chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia systemowego”	„70-75% (przy założeniu, że refundacją w I linii leczenia nie zostanie objęty żaden inny inhibitor ALK)”
Dr n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (województwo małopolskie)			
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc	„Rocznie ok. 18-20 tys chorych, z tego ALK-dodatnich: 2-4%”	„Ok. 300”	„230”
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc uprzednio nieleczeni systemowo o charakterze paliatywnym (I linia)		„Ok. 300”	„Ok. 200-230”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- European Society of Medical Oncology (ESMO);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE);
- Guidelines International Network (GIN).

Wyszukiwanie przeprowadzono 24.10.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na fakt, że rejestracja produktu leczniczego Zykadia została poszerzona o wnioskowane wskazanie w maju 2017 r. (EMA/CHMP/313473/2017), analitycy Agencji odstąpili od przedstawiania rekomendacji z lat wcześniejszych. Jedynie w przypadku polskich rekomendacji zaprezentowano wytyczne z 2013/2014 r., ze względu na brak bardziej aktualnych źródeł. Jeśli w rekomendacji odnoszono się bezpośrednio do populacji pacjentów z ALK-dodatnim NDRP to wtedy przedstawiono tylko te informacje, natomiast w przypadku braku wyodrębnienia takiej populacji przedstawiano dane ogólnie dla pacjentów z NDRP.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2014 (Polska) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IIIA i IIIB</p> <p>Wśród chorych na NDRP w stopniu IIIB można wyodrębnić podgrupy o bardzo różnym rokowaniu. Pierwotne leczenie chirurgiczne według zasad postępowania w stopniach II–IIIA można rozważyć u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego i metodą z wyboru jest wówczas radykalna radioterapia (RTH) lub radiochemioterapia (RCTH).</p> <p>Wyniki badań z losowym doбором chorych i ich metaanaliz wskazują, że skojarzenie radykalnej radioterapii z chemioterapią jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną radioterapią. Jednoczesna radiochemioterapia jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znacząco wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz niezamierzenie większej pneumotoksyczności i mielotoksyczności.</p> <p>W ramach równoczesnej radiochemioterapii stosuje się cisplatynę (75–100 mg/m² – dzień 1. lub 15-30 mg/m² – dzień 1., 2. i 3.) w skojarzeniu z etopozydem (100-120 mg/m² – dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (25-30 mg/m² – dzień 1. i 8.). W przypadku sekwencyjnej RCTH można zastosować skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wyżej wymienionych leków lub docetakselem (75 mg/m² – dzień 1.), paklitakselem (200 mg/m² – dzień 1.), gemcytabina</p>

	<p>(1000-1250 mg/m²; w tym skojarzeniu cisplatynę podaje się wyłącznie w dawce 75-100 mg/m² – dzień 1.). Gemcytabina i docetaksel nie powinny być stosowane równocześnie z RTH.</p> <p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca — stopień IV</p> <p>U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej chemioterapii, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetrekse, erlotynib lub kryzotynib). W badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano wyższości wielolekowej chemioterapii nad monoterapią w ramach drugiej linii leczenia. Stosowanie paklitakselu i innych – poza docetaksel i pemetrekse – leków cytotoksycznych w ramach drugiej linii leczenia nie ma naukowego uzasadnienia. Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej chemioterapii. Pemetrekse w ramach drugiej linii leczenia można zastosować u chorych na nowotwór o histologii innej niż rak płaskonabłonkowy.</p> <p>Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR mogą być podawane jedynie chorym z mutacją w genie EGFR, a kryzotynib (dobowa dawka 500 mg) — z rearanżacją genu ALK. Zaburzenia molekularne należy określić na podstawie wiarygodnych testów. Czas trwania leczenia drugiej linii zależy od tolerancji i uzyskanych efektów. Wytyczne nie wskazują jednoznacznie, które z wymienionych opcji terapeutycznych należy stosować odpowiednio w typie płaskonabłonkowym oraz niepłaskonabłonkowym.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>											
<p>Grupa Ekspertów 2014 (Polska)</p> <p><i>Konflikt interesów: dwunastu autorów zadeklarowało konflikt interesów, jeden autor zadeklarował brak konfliktu</i></p>	<p>I linia leczenia</p> <p>Chemioterapia u chorych z zaawansowanym NDRP, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozsiały (stopień IV) lub miejscowo zaawansowany (stopień IIIB) nowotwór; w drugim przypadku wyłącznie u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii; • stopień sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji WHO (ECOG) oraz wybrani chorzy w stopniu 2; • możliwość przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie (preferowana jest ocena mierzalnych zmian); • brak istotnego ubytku masy ciała; • brak współwystępujących chorób uniemożliwiających przeprowadzenie planowanego leczenia. <p>U chorych zaleca się stosowanie dwulekowych schematów z udziałem cisplatyny w połączeniu z lekiem III generacji: winorebiną, gemcytabiną, paklitakselem, docetaksel lub pemetrekse, przy czym pemetrekse zalecany jest wyłącznie u chorych na raka niepłaskonabłonkowy i wymaga suplementacji witaminą B12 oraz kwasem foliowym. Nie powinno się przekraczać 4 cykli chemioterapii.</p> <p>U chorych w wieku powyżej 70. roku życia, którzy są w stanie sprawności 0-1 w skali WHO (ECOG), można zastosować standardową dwulekową chemioterapię (w tym schematy bez udziału pochodnych platyny). U wybranych chorych w podeszłym wieku lub w 2. stopniu sprawności, którzy nie kwalifikują się do dwulekowych schematów, można rozważyć zastosowanie jednolekowej chemioterapii (np. winorebin lub gemcytabina).</p> <p>Podtrzymujące leczenie pemetrekse jako kontynuację paliatywnej chemioterapii I linii można rozważać jedynie u wybranych chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego lub wielokomórkowego, z obiektywną odpowiedzią lub stabilizacją choroby, w dobrym stanie ogólnym i bez przetrwałych niepożądanych działań wcześniejszej chemioterapii.</p> <p>Chemioterapię można kojarzyć z innymi formami paliatywnego leczenia poprawiającymi jakość życia (paliatywną radioterapią, metodami wewnątrzskrzewowymi itp.). W trakcie chemioterapii nie należy stosować inhibitorów EGFR.</p> <p>Siła zaleceń nieokreślona.</p>											
<p>ESMO 2018 (Europa)</p> <p><i>Konflikt interesów: dziewięciu autorów zadeklarowało konflikt interesów, dwóch autorów zadeklarował brak konfliktu</i></p>	<p>Pacjenci w IV stopniu zaawansowania NDRP (ALK+)</p> <p>U pacjentów w IV stopniu zaawansowania NDRP, w leczeniu I linii z <u>potwierdzoną rearanżacją genu ALK</u> zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryzotynibu [I, A; MCBS 4] • aletynibu [I, A; MCBS 4] • certynibu [I, A; MCBS 4] • brigatynibu [I, B] (aktualnie brak rejestracji EMA) <p><u>ESMO-MCBS (ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale)</u> to narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.</p> <table border="1" data-bbox="354 1697 1449 1975"> <tr> <td rowspan="5" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Siła rekomendacji</td> <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 nie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane</td> </tr> </table>	Siła rekomendacji	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 nie rekomendowane	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane
Siła rekomendacji	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 nie rekomendowane									
	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane										

	Jakość dowodów	I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności.
		II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami.
		III	Prospektywne badania kohortowe
		IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
		V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
NCCN 2018 (USA) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i>	I linia leczenia pacjentów z potwierdzoną rearanzacją genu ALK: <ul style="list-style-type: none"> • alektynib (kategoria 1) preferowany* • brigatyn b (kategoria 1) • certynib (kategoria 1)* • kryzotynib (kategoria 1)* 		
	* pacjenci ze stopniem sprawności (performance status) 0-4		
	Kategoria dowodów	1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
		2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
		2B	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
3		W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.	

ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego, **MCBS** – Magnitude of Clinical Benefit Scale, **NICE** – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii (ang. The National Institute for Health and Care Excellence), **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, **NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca, **RTH** – radioterapia, **RCTH** – radiochemioterapia, **ESMO** – Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. European Society for Medical Oncology), **NCCN** – Amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów (ang. National Comprehensive Cancer Network)

W większości odnalezionych wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego NDRP wskazuje się na konieczność ustalenia typu histologicznego nowotworu oraz wykrycia ewentualnej mutacji w genie EGFR, a w sytuacji niestwierdzenia jej obecności, zaleca się testy w kierunku wykrycia rearanzacji genu ALK. Przy wyborze opcji terapeutycznych najbardziej odpowiednich dla pacjenta duże znaczenie odgrywa również stopień zaawansowania choroby, stan sprawności i wiek pacjenta, jak również obecność chorób współistniejących.

W najnowszych wytycznych europejskich (ESMO 2018) oraz amerykańskich (NCCN 2018) w I linii leczenia pacjentów z potwierdzoną rearanzacją genu ALK zalecane są: alektynib, kryzotynib, certynib i brigatynib. Wytyczne NCCN wskazują alektynib jako preferowaną opcję terapeutyczną. W polskich wytycznych PTOK z 2014 r. wskazano, że alektynib był przedmiotem zaawansowanych badań klinicznych w analizowanej grupie chorych.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 3 z nich, z których jedna nie została dopuszczona do dalszych prac ze względu na konflikt interesów.

Tabela 14. Aktualnie stosowane technologie medyczne - opinie otrzymane przez Agencję

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki	„Chemioterapia z udziałem cisplatyny i pemetreksedu”	75%	5%
	„Chemioterapia z udziałem cisplatyny i innych cytostatyków III generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel)”	25%	5%
Dr n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej (województwo małopolskie)	„Chemioterapia”	„wszyscy kwalif. kują się – ok. 80% popul.”	*
	„Certynib”	„brak danych”	*
	„Kryzotynib”	„dane w NFZ”	*

* w opinii otrzymanej od eksperta te pola pozostały niewypełnione

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.32) obecnie w rozpoznaniu C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) wg ICD-10 są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- **w ramach programu lekowego:**
 - „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”,
 - erlotynib (do leczenia kwalifikowani są pacjenci z mutacją w genie EGFR),
 - gefitynib (do leczenia kwalifikowani są pacjenci z mutacją w genie EGFR),
 - ozymertynib (do leczenia kwalifikowani pacjenci z mutacją T790 w genie EGFR),
 - kryzotylinb (do leczenia kwalifikowani pacjenci z obecnością rearanżacji w genie ALK; lek refundowany jest tylko w II lub III linii leczenia),
 - pembrolizumab (do leczenia kwalifikowani pacjenci z wykluczeniem mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK; wymagana ekspresja PDL1 \geq 50%),
 - niwolumab (do leczenia kwalifikowani pacjenci z wykluczeniem mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK);
 - „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34)”
 - afatynib (do leczenia kwalifikowani są pacjenci z mutacją z genie EGFR),
 - nintedanib (do leczenia kwalifikowani pacjenci bez względu na obecność mutacji w genie *EGFR* oraz rearanżacji genu *ALK*. Lek refundowany jest tylko w II linii leczenia);
- **w ramach chemioterapii:** karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, oktreotyd, paklitaksel, pemetreksed.

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie obejmuje **stosowanie alektynibu w I linii leczenia** u dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością rearanżacji w obrębie genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase, ALK+). W Polsce aktualnie w populacji docelowej refundowana jest tylko standardowa chemioterapia skojarzona. Jedyna refundowana w Polsce terapia celowana molekularnie, skierowana do pacjentów z obecnością rearanżacji w genie ALK to kryzotylinb (produkt Xalkori), który finansowany jest tylko w II lub III linii leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące leków stosowanych w katalogu chemioterapii przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Przegląd interwencji refundowanych w katalogu chemioterapii w kodzie ICD-10: C34 na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym			
Karboplatyna	Carbomedac	1005.0, Carboplatinum	bezpłatne
	Carboplatin – Ebewe		
	Carboplatin Accord		
	Carboplatin Pfizer		
Cisplatyna	Cisplatin Teva	1008.0, Cisplatinum	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe		
	Cisplatinum Accord		
Cyklofosfamid	Endoxan	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	bezpłatne
		1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	
Docetaksel	Camitotic	1013.0, Docetaxelum	bezpłatne
	Docetaxel - Ebewe		

	Docetaxel Accord		
Dokсорubicyna	Adr blastina PFS	1014.1, Doxorubicinum	bezpлатne
	Doxorubicin – Ebewe		
	Doxorubicin medac		
	Doxorubicinum Accord		
Epirubicyna	Epimedac	1015.0, Epirubicinum	bezpлатne
	Epirubicin – Ebewe		
	Epirubicin Accord		
	Episindan		
	Farmorubicin PFS		
Etopozyd	Etoposid - Ebewe	1016.0, Etoposidum	bezpлатne
	Etoposid Actavis		
	Etopozyd Accord		
Gemcytabina	Gemcit	1020.0, Gemcitabinum	bezpлатne
	Gemcitabinum Accord		
	Gemsol		
Ifosfamid	Holoxan	1023.0, Ifosfamidum	bezpлатne
Irynotekan	Campto	1025.0, Irinotecanum	bezpлатne
	Irinotecan Accord		
	Irinotecan Fresenius		
	Irinotecan medac		
	Irinotecan-Ebewe		
Lanreotyd	Somatuline Autogel	1026.0, analogi somatostatyny	bezpлатne
	Somatuline PR		
Metotreksat	Methotrexat – Ebewe	1028.2, Methotrexatum inj.	bezpлатne
		1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpлатne
	Trexan	1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpлатne
Mitomycyna	Mitomycin Accord	1029.0, Mitomycinum	bezpлатne
	Mitomycin C Kyowa		
Oktreotyd	Sandostatin	1026.0, analogi somatostatyny	bezpлатne
	Sandostatin LAR		
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi	1032.0, Paclitaxelum	bezpлатne
	Paclitaxel-Ebewe		
	Paclitaxelum Accord		
	Sindaxel		
Pemetreksed	Pemetreksed Adamed	1034.0, Pemetreksed	bezpлатne
	Pemetreksed Alvogen		
	Pemetreksed Fresenius Kabi		
	Pemetreksed Glenmark		
	Pemetreksed Sandoz		
	Pemetreksed Zentiva		

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
pemetreksed i cisplatyna / karboplatyna – główny komparator	„W leczeniu raka płuca wytyczne kliniczne zalecają podanie terapii skojarzonej opartej na platynach (cisplatyna/karboplatyna) z etopozydem, winorelbina, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetreksedem. Opcje te są obecnie finansowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii. Mogą one zatem stanowić komparator dla certynibu w rozpatrywanej populacji docelowej.”	Wybór poprawny.
cisplatyna/karboplatyna w skojarzeniu z jednym z wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel		Ze względu na odnalezienie bezpośredniego porównania CER vs PEM + CIS/KAR, Wnioskodawca nie przeprowadził dodatkowego przeszukiwania baz w celu odnalezienia badań umożliwiających pośrednie porównanie certynibu względem dodatkowych schematów chemioterapii.
Kryzotynib – komparator dodatkowy		Kryzotynib jest zalecaną opcją terapeutyczną u wnioskowanej populacji pacjentów, jednak nie jest aktualnie refundowany w Polsce w I linii leczenia, co tym samym oznacza, że nie stanowi w Polsce praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca w ramach dodatkowych informacji przedstawił wyniki pośredniego porównania CER vs KRYZ
Alektynib* – komparator dodatkowy	„Technologie zalecane w I linii w leczeniu chorych z mutacją w genie ALK, ale obecnie nier refundowane w Polsce”	Wnioskodawca nie przeprowadził dodatkowego przeszukiwania baz w celu odnalezienia badań umożliwiających pośrednie porównanie certynibu względem alektynibu. Wnioskodawca nie uwzględnił wyników raportu EUnetHTA, w którym przedstawiono porównanie pośrednie ALC vs CER.

* Agencja zwraca uwagę, że potencjalną technologią alternatywną dla certynibu jest również **alektynib** (produkt Alecensa), który jest obecnie technologią niefinansowaną w Polsce ze środków publicznych, jednakże wniosek o refundację alektynibu w pierwszej linii leczenia NDRP otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w październiku 2018 r.³ Alektynib (ALC) jest, analogicznie do certynibu, zarejestrowany m.in. w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP. Z tego też powodu w raporcie EUnetHTA z 2018 roku, oceniającym stosowanie ALC w monoterapii ALK-dodatniego NDRP u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów, certynib został wymieniony jako odpowiedni komparator dla alektynibu. **W raporcie EUnetHTA przedstawiono porównanie pośrednie ALC vs CER**, którego podsumowanie oraz ograniczenia znajdują się w rozdziale 4.2.2. *Informacje na podstawie innych źródeł* niniejszego opracowania.

Kategoria dostępności refundacyjnej alektynibu obejmuje leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

³ Rekomendacja nr 94/2018 z dnia 12 października 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu Alecensa (alektynib) kapsułki twarde, 150 mg, 224 kaps., w ramach programu lekowego "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)".

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/149/REK/RP_94_2018_Alecensa_I_linia.PDF

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca. Włączano publikacje, w których przedstawione wyniki dotyczyły grupy chorych, z których co najmniej połowę stanowiła populacja docelowa.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca.	-
Interwencja	Certynib w dawce 450 mg, przyjmowany doustnie raz na dobę z pożywieniem oraz certynib w dawce 750 mg przyjmowany doustnie raz na dobę na czczo (zgodnie z <i>ChPL Zykadia</i>)* Włączano publikacje, w których przedstawione wyniki dotyczyły grupy chorych, z których co najmniej połowę stanowiła populacja docelowa.	Niezgodna z kryteriami włączenia	Pierwotne analizy wnioskodawcy dotyczyły dawki 750 mg certynibu przyjmowanego na czczo. W ramach uzupełnienia treści analiz zgodnie z wymaganiami minimalnymi, wnioskodawca zmienił założenia analizy zgodnie z zapisami aktualizacyjnymi w ChPL i nowe wersje uwzględniają również stosowanie leku w mniejszej dawce, tj. maksymalnie 450 mg/dobę przyjmowanego z pożywieniem. Należy zaznaczyć, że główne badanie włączone do analizy (ASCEND-4) oceniało skuteczność i bezpieczeństwo CER w dawce 750 mg na czczo. Szczegóły dotyczące dawkowania certynibu i stosowania w rozdziale 3.1.1. <i>Informacje podstawowe</i> .
Komparatory	Główny komparator: <ul style="list-style-type: none"> Cisplatyna/karboplatyna w skojarzeniu z jednym z wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed Dodatkowy komparator: <ul style="list-style-type: none"> Alektynib i kryzotyn b (technologie zalecane w I linii w leczeniu chorych na NDRP z mutacją w genie ALK, ale obecnie nier refundowane w Polsce) – komparator dodatkowy. Dowolny w przypadku badań randomizowanych. Jeśli konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego, tj. w przypadku nieodnalezienia żadnego badania bezpośrednio porównującego CER z refundowanym komparatorem. Brak w przypadku badań jednoramiennych. 	Niezgodny z założeniami.	Uwagi do oceny wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i>
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:	Niezgodne z założeniami.	-

	<ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • czas przeżycia całkowitego; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji), w tym przedłużenia badań włączonych do analizy • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje pełnotekstowe. • Publikacje w językach: polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opracowania pogładowe, opisy przypadków, badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie. • Badania nieopublikowane w pełnym tekście. • Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. 	-
Inne kryteria	-	-	-

* W aktualizacji ChPL Zykadia opublikowanej 2018 roku, **wprowadzono zmiany odnośnie dawkowania certynibu**. Wskazano, iż zalecana maksymalna dawka produktu leczniczego Zykadia wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem (w pierwotnej wersji ChPL oraz badaniu rejestracyjnym ASCEND-4 założono dawkę 750 mg przyjmowaną na czczo). W zaktualizowanej wersji ChPL zamieszczono również informację, iż w przypadku osób z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia z pożywieniem, lek Zykadia może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia. Maksymalna dopuszczalna dawka na czczo wynosi 750 mg.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library,
- *Centre for Reviews and Dissemination*,
- *National Institutes of Health*,
- *EU Clinical Trials Register*.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dnia 30.08.2018 r. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo, choć pewne zastrzeżenie mogą budzić fakt, iż wnioskodawca uznał za zasadne nieprzeprowadzanie „dodatkowego przeszukiwania baz w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie certynibu względem pozostałych komparatorów zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego (w tym alektynibu, który obecnie nie jest w Polsce refundowany)”.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli najnowsze wyniki drugiej części badania ASCEND-8 (z datą odcięcia: 27 marca 2018 r.), dot. skuteczności certynibu w zmodyfikowanej dawce zostały zaprezentowane w postaci posteru na kongresie ESMO 2018, który odbył się 19-23 października 2018 r. (Cho 2018 poster).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (*ASCEND-4*, publikacja główna *Soria 2017*), bezpośrednio porównujące certynib w dawce 750 mg względem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną/karboplatiną (CER vs PEM + CIS/KAR).

Ze względu na opublikowaną w 2018 r aktualizację ChPL Zykadia, wprowadzającą zmiany w dawkowaniu certynibu (**zmieniono dawkę 750 mg przyjmowaną na czczo na dawkę 450 mg przyjmowaną wraz pożywieniem**), w analizie przedstawiono wyniki badania ASCEND-8, mającego na celu ustalenie optymalnej dawki leku.

W charakterze analizy dodatkowej Wnioskodawca przedstawił również pośrednie porównanie ocenianej interwencji względem kryzotyningu (technologia zalecana w I linii w leczeniu chorych na NDRP z mutacją w genie ALK, ale obecnie nierefundowana w Polsce – komparator dodatkowy). W tym celu do analizy włączono dodatkowo jedno badanie randomizowane porównujące KRYZ vs PEM + CIS/KAR (badanie *PROFILE 1014*), na podstawie którego możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego z wynikami z badania *ASCEND-4*. Wyniki pośredniego porównania przedstawiono w rozdziale 4.2.2. *Informacje na podstawie innych źródeł*.

Porównanie CER 450 mg vs CER 750 mg (ASCEND-8)

Produkt leczniczy Zykadia podawany w dawce 450 mg z pożywieniem oceniano w randomizowanym, otwartym badaniu mającym na celu ustalenie optymalnej dawki leku (*ASCEND-8*), z udziałem zarówno wcześniej leczonych, jak i nieleczonych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym NDRP. W trwającym nadal badaniu poddano ocenie gólnoustrojową ekspozycję na lek, skuteczność i ogólny profil bezpieczeństwa certynibu podawanego w dawce 450 mg z pożywieniem. Celem badania było ustalenie, czy certynib podawany z posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczu może zwiększać tolerancję przewodu pokarmowego u pacjentów z NDRP przy zachowaniu podobnej ekspozycji ogólnoustrojowej w stanie stacjonarnym.

Badanie składało się z dwóch części:

- część 1: ocena farmakokinetyki i bezpieczeństwa certynibu w dawkach 450 mg po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu i 600 mg po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu w porównaniu z certynibem w dawce 750 mg na czczo;
- część 2: ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa w dodatkowym okresie obserwacji w aktualnie trwającym randomizowanym przydziale chorych uprzednio nieleczonych inhibitorem ALK-dodatnim NDRP.

Porównanie bezpośrednie – CER 750 mg vs CTH (ASCEND-4)

Porównanie CER z głównym komparatorem było możliwe na podstawie otwartego badania randomizowanego *ASCEND-4* (główna publikacja *Soria 2017*), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo certynibu z chemioterapią (PEM + CIS/KAR). Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *ASCEND-4* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*).

W badaniu tym uczestniczyli dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca. Ogółem 376 chorych wzięło udział w badaniu. W wyniku randomizacji do grupy stosującej CER przydzielonych zostało 189 chorych, natomiast do grupy CTH – 187 chorych, z czego 87 chorych leczono PEM + CIS, a 88 PEM + KAR.

Interwencję badaną stanowił CER podawany na czczo p.o. w dawce 750 mg/dobę w 21-dniowych cyklach. Interwencję kontrolną stanowiła chemioterapia podawana i.v.

W ramieniu komparatora badanie zostało podzielone na dwie fazy:

- faza indukcyjna: PEM w dawce 500 mg/m² + CIS w dawce 75 mg/m² lub KAR 5-6 mg/ml/min. Chemioterapia podawana i.v. w czterech 21-dniowych cyklach w 1. dniu każdego cyklu;
- faza podtrzymująca: PEM w dawce 500 mg/m² podawany w cyklach 21-dniowych w 1. dniu każdego cyklu.

Leczenie w obydwu grupach prowadzono do momentu:

- doświadczenia progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1 w opinii zaślepionej niezależnej komisji;
- zgonu;
- wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, która uniemożliwia dalsze leczenie;
- ciąży;
- rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej;
- przerwania leczenia wg uznania chorego lub badacza;
- utraty z okresu obserwacji;
- zakończenia badania przez sponsora.

Chorzy zakwalifikowani do przyjmowania chemioterapii mieli możliwość zmiany leczenia na CER.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy: ASCEND-4 oraz ASCEND-8

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie ASCEND-4</p> <p>(główna publikacja Soria 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>Typ badania: RCT, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Zaślepienie: chorzy oraz badacze nie byli zaślepieni, natomiast niezależna komisja oceniająca była zaślepiena względem randomizacji chorych do grup</p> <p>Typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>Okres obserwacji: na podstawie danych estymowanych przedstawionych na wykresach Kaplana-Meiera założono, że maksymalny okres obserwacji to 32 miesiące (data odcięcia – 24.06.2016 r.).</p> <p>Interwencja: CER podawany na czczo p.o. w dawce 750 mg/dobę w 21-dniowych cyklach.</p> <p>Komparator: chemioterapia podawana i.v. w podziale na dwie fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Faza indukcyjna: PEM w dawce 500 mg/m² + CIS w dawce 75 mg/m² lub KAR – AUC 5-6 mg/ml/min. Chemioterapia podawana i.v. w 4 cyklach 21-dniowych w 1. dniu każdego cyklu*; Faza podtrzymująca: PEM w dawce 500 mg/m² podawany w cyklach 21-dniowych w 1. dniu każdego cyklu*. <p>Cross-over: dozwolony. Chorzy przydzieleni do grupy otrzymującej chemioterapię mogli przejść do grupy otrzymujących CER jeśli zaślepiena niezależna komisja stwierdziła progresję choroby definiowaną wg kryteriów RECIST1.1.</p> <p>Kontynuacja leczenia: w grupie CER leczenia pomimo progresji było dopuszczalne, jeśli chory odnosił kliniczne korzyści z leczenia.</p>	<p>Dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy ≥ 18. roku życia; potwierdzony histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy niepłaskonabłonkowy AKL-dodatni rak płuca; chorzy nieleczeni uprzednio terapią przeciwnowotworową, tj. leki cytotoksyczne, przeciwciała monoklonalne, kryzotynib lub inne inhibitory ALK lub inne terapie celowane zarówno eksperymentalne jak i nieeksperymentalne (za wyjątkiem systemowej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy choroba nawróciła >12 miesięcy od zakończenia terapii); chory posiada przynajmniej jedną mierzalną zmianę zdefiniowaną za pomocą kryteriów RECIST, włączając w to miejsce, które było uprzednio naświetlone, pod warunkiem, że istnieje wyraźna oznaka progresji od momentu naświetlenia; stan sprawności chorego 0-2 w skali WHO; bezbobjawowe lub neurologiczne stabilne przerzuty do mózgu (od ≥ 2 tygodni); rearanżacja w genie ALK została zidentyfikowana przy pomocy immunohistochemicznego testu VENTANA anty ALK (D5F3) przeprowadzonego w ośrodkach laboratoryjnych wyznaczonych przez Novartis; uprzednia radioterapia mózgu została ukończona na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii certynibem; odpowiednie wyniki badań laboratoryjnych; przewidywany czas życia chorego ≥ 12 tygodni. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z nadwrażliwością na jakąkolwiek substancję obecną w badanym leku; w wywiadzie poważna reakcja nadwrażliwości na leki zawierające platynę, pemetreksed lub na jakąkolwiek znaną substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku; chorzy przyjmujący wcześniej terapię przeciwnowotworową (z wyjątkiem chemioterapii okołoperacyjnej); w wywiadzie śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc, włączając w to klinicznie istotne popromienne zapalenie płuc; niestabilne neurologicznie lub wymagające zwiększenia dawki steroidów objawowe przerzuty do mózgu występujące w ciągu 2 tygodni przed fazą przesiewową; w wywiadzie nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; współistniejący nowotwór lub inna choroba nowotworowa niż NDRP w wywiadzie, która została zdiagnozowana lub wymagała leczenia w ciągu ostatnich 3 lat (za wyjątkiem całkowicie usuniętego nowotworu podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego nowotworu skóry oraz całkowicie wycięty dowolny rak <i>in situ</i>); 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS), prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oraz częstość występowania zdarzeń); przeżycie całkowite (OS, prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oraz częstość występowania zdarzeń); wskaźnik korzyści klinicznych – analiza <i>post hoc</i>; wskaźnik kontroli choroby; całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), w tym CR i PR; stabilizacja choroby; progresja choroby; najlepsza zmiana względem wartości początkowych sumy średnic mierzalnych zmian; czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR); czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy PRO: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, LCSS i EQ-5D-5L – eksploracyjny punkt końcowy; profil bezpieczeństwa.

		<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotna, niekontrolowana choroba serca lub wystąpienie zdarzenia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, tj: <ul style="list-style-type: none"> ○ niestabilnej dusznicy bolesnej w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową; ○ zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed fazą przesiewową; ○ udokumentowana zastoinowa niewydolność serca (NYHA⁴ III-IV) w wywiadzie; ○ niekontrolowane nadciśnienie definiowane jako ciśnienie skurczowe SBP (ang. <i>systolic blood pressure</i>) ≥ 160 mm Hg i/lub ciśnienie rozkurczowe DBP (ang. <i>diastolic blood pressure</i>) ≥ 100 mm Hg przy użyciu lub bez leków hipotensyjnych. Rozpoczęcie lub dopasowanie leków jest dozwolone przed fazą przesiewową; ○ komorowe zaburzenia rytmu serca; ○ nadkomorowe i węzłowe zaburzenia rytmu serca niekontrolowane lekami; ○ inne zaburzenia rytmu serca niekontrolowane lekami; ○ skorygowany odstęp QT (QTcF) > 470 ms; • zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego lub choroba układu pokarmowego, która mogłaby istotnie wpłynąć na wchłanianie certynibu; • radioterapia ≤ 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej radioterapii (dozwolona była paliatywna radioterapia kości); • radioterapia na obszar klatki piersiowej – płaty płuca ≤ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej radioterapii; • chorzy, którzy przeszli poważną operację w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (2 tygodni w przypadku usunięcia przerzutów do mózgu) lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej operacji; przy czym operacja toratoskopowa VATS (ang. <i>video-assited thoracic surgery</i>) i wziernikowanie śródpiersia nie były uważane za poważne operacje i chorzy mogli mieć je przeprowadzone w ciągu ≥ 1 tygodnia przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; • chorzy przyjmujący leki, które nie mogą zostać odstawione na co najmniej 1 tydzień przed przyjęciem pierwszej dawki leku w badaniach i spełniające poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ silne inh bitory lub induktory CYP3A4/5; ○ leki z niskim indeksem terapeutycznym, które są metabolizowane w pierwszej kolejności przez CYP3A4/5, CYP2C8 i lub CYP2C9; ○ leki mogące wydłużać odstęp QT⁵ lub indukować powstanie <i>Torsades de Pointes</i>⁶; • chorzy przyjmujący warfarynę lub inne koagulanty będące pochodną kumaryny; • chorzy otrzymujące zmienne lub zwiększające się dawki kortykosteroidów – dawki powinny być stałe lub zmniejszać się na co najmniej 5 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leków w badaniu; • chorzy przyjmujący przeciwdrgawkowe leki indukujące enzymy, w przypadku gdy leki te nie mogą zostać odstawione na co najmniej 1 tydzień przed otrzymanej pierwszej dawki leków w badaniu. Chorzy przyjmujący przeciwdrgawkowe leki nie indukujące enzymów mogą uczestniczyć w badaniu; 	
--	--	--	--

⁴ ang. *New York Health Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

⁵ **odstęp QT w EKG** jest to graficzny zapis depolaryzacji i repolaryzacji komór serca

⁶ tzw. balet serca, polimorficzna (wielokształtna) tachykardia komorowa o zmiennej amplitudzie

		<ul style="list-style-type: none"> kobiety w ciąży lub karmiące piersią, przy czym ciążę definiuje się jako stan kobiety od momentu poczęcia; chorzy w wieku rozrodczym, chyba że stosują wysoce skuteczną metodę antykoncepcji; inne poważne, ostre lub przewlekłe stany chorobowe lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub mogą zakłócać interpretację wyników badania.> <p><u>Liczba pacjentów</u> Populacja ogółem: N=376 CER: N=189 CHEM: N=187, w tym: PEM + CIS: N=87 PEM + KAR: N=88</p>	
<p>Badanie ASCEND-8</p> <p>(główna publikacja Cho 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>Typ badania: randomizowane, otwarte, I fazy, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Liczba ośrodków: 49 ośrodków w 18 krajach</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Typ hipotezy: nie zdefiniowano w badaniu</p> <p>Okres obserwacji: mediana 4,1 mies. (zakres: 0,1; 13,9).</p> <p>Interwencja: certynib w dawkach 450 mg po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu i 600 mg po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu⁷ w 21-dniowych cyklach**</p> <p>Komparator: certyn b w dawce 750 mg na czczo w 21-dniowych cyklach**</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy ≥ 18. roku życia; potwierdzony histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy ALK-dodatni rak płuca; chorzy nieleczeni uprzednio terapią przeciwnowotworową (za wyjątkiem systemowej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy choroba nawróciła >12 miesięcy od zakończenia terapii, jednak z wyjątkiem terapii zawierających inhibitor ALK) oraz chorzy leczeni uprzednio kryzotybinem (dodatkowo co najmniej jedna terapia przeciwnowotworowa, tj. chemioterapia, leczenie biologiczne lub inne leczenie eksperymentalne); co najmniej jedna mierzalna zmiana zdefiniowaną za pomocą kryteriów RECIST wersję 1.1; stan sprawności chorego 0-2 w skali ECOG; bezbobjawowe lub neurologiczne stabilne przerzuty do mózgu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie inhibitorem ALK innym niż kryzotylin b; chorzy z nadwrażliwością na jakąkolwiek substancję obecną w badanym leku; śródmiażdżowa choroba płuca lub śródmiażdżowe zapalenie płuca w wywiadzie; nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie; współistniejący nowotwór lub inna choroba nowotworowa niż NDRP w wywiadzie, która została zdiagnozowana lub wymagała leczenia w ciągu ostatnich 3 lat (za wyjątkiem całkowicie usuniętego nowotworu podstawnkomórkowego lub płaskonabłonkowego nowotworu skóry oraz całkowicie wycięty dowolny rak <i>in situ</i>); klinicznie istotna, niekontrolowana choroba serca lub wystąpienie zdarzenia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy; zaburzenia funkcjonowania układu pokarmowego lub choroba układu pokarmowego, która mogłaby istotnie wpłynąć na wchłanianie certynibu; radioterapia na obszar klatki piersiowej – płaty płuca ≤ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej radioterapii; 	<ul style="list-style-type: none"> Parametry farmakokinetyczne; Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR); Czas trwania odpowiedzi; Czas do odpowiedzi, Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS), Bezpieczeństwo.

⁷ CER w dawce 600 mg nie jest analizowaną interwencją, dlatego nie zostaną przedstawione dane demograficzne oraz wyniki dla chorych przyjmujących tę dawkę

		<ul style="list-style-type: none"> • chorzy, którzy przeszli poważną operację w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia (2 tygodni w przypadku usunięcia przerzutów do mózgu) lub utrzymujące się objawy toksyczności po przebytej operacji; • chorzy przyjmujący leki, które nie mogą zostać odstawione na co najmniej 1 tydzień przed przyjęciem pierwszej dawki leku w badaniu i spełniające poniższe kryteria: • leki z niskim indeksem terapeutycznym, które są metabolizowane w pierwszej kolejności przez CYP3A4/5 i/lub CYP2C9; • leki mogące wydłużyć odstępek QT lub indukować powstanie <i>Torsades de Pointes</i>; • przeciwdrgawkowe leki indukujące enzymy. • chorzy przyjmujący warfarynę lub inne koagulanty będące pochodną kumaryny; • chorzy otrzymujące zmienne lub zwiększające się dawki kortykosteroidów; • spożywanie alkoholu (więcej niż 1 napój alkoholowy/dzień) na 3 dni poprzedzające pobranie próbek krwi do oceny farmakokinetyki. <p><u>Liczba pacjentów</u> Populacja ogółem: N=306 CER 750 mg: N=111 CER 450 mg: N=108</p>	
--	--	--	--

* Premedykacja: chorzy powinni otrzymywać kwas foliowy p.o. 400-1000 µg/dobę rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką PEM, kontynuując przez cały czas trwania terapii 21 dni po jej zakończeniu. Chorzy powinni przyjmować także witaminę B12 i.m. 1 mg rozpoczynając 7 dni przed pierwszą dawką PEM, kontynuując suplementację co 3 cykle. Zalecane jest także przyjmowanie deksametazonu p.o. 4 mg/2 razy na dobę, dzień przed, w dniu podania PEM oraz dzień po.

Leczenie dodatkowe: podczas stosowania związków platyny zalecane jest standardowe postępowanie: nawadnianie i leki przeciwwymiotne, zgodnie z lokalną praktyką.

** U chorych przyjmujących CER w dawce 450 mg po posiłku o niskiej zawartości tłuszczu możliwe było stopniowe obniżenie dawki do 150 mg, natomiast u chorych otrzymujących CER w dawce 750 mg na czczo dopuszczalne było obniżenie dawki do 300 mg/dobę.

Leczenie trwało do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego lub według uznania badacza. Kontynuowanie leczenia pomimo progresji było dopuszczalne, jeśli chory odnosił kliniczne korzyści z leczenia.

Tabela 19. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania ASCEND-4

Cecha	ASCEND-4, n (%)		
	Grupa badana (CER)	Grupa kontrolna (PEM + CIS/KAR)	
Liczba chorych	189	187*	
		CIS – 87	KAR – 88
Mężczyźni, n (%)	87 (46,0)	73 (39,0)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	55 (22-81)	54 (22-80)	
Rasa, n (%)	Azjatycka	76 (40,2)	82 (43,9)
	Kaukaska	104 (55,0)	98 (52,4)
	Inna	9 (4,8)	7 (3,7)
Stan sprawności wg skali WHO (ECOG), n %	0 lub 1	176 (93,1)	175 (93,6)
	2	13 (6,9)	11 (5,9)
Zasięg nowotworu / stopień zaawansowania nowotworu, n (%)	Miejscowo zaawansowany / IIIB	9 (4,8)	5 (2,7)
	Przerzutowy / IV	180 (95,2)	182 (97,3)
Obecność przerzutów do mózgu, n (%)	59 (31,2)	62 (33,2)	
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy	108 (57,1)	122 (65,2)
	Pałacy w przeszłości	66 (34,9)	50 (26,7)
	Obecnie	15 (7,9)	15 (8,0)
Gruczolakorak, n (%)	180 (95,2)	183 (97,9)	

* Ze 187 pacjentów włączonych do randomizacji, chemioterapię otrzymało 175 pacjentów

Tabela 20. Punkty końcowe oceniane w badaniu ASCEND-4

Punkt końcowy	ASCEND-4
	Skuteczność
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)	Czas do zdarzenia oceniano w czasie około 32 mies. Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 i 27 mies. Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
Przeżycie całkowite (OS)	Czas do zdarzenia oceniano w czasie około 32 mies. Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 24 mies. Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
ICBR	Częstość występowania zdarzeń oceniano w czasie ≥ 12 tyg. i ≥ 24 tyg.
DCR	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
IDCR	
ORR	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej) oraz w czasie 12 tyg. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 15, 18 i 21 mies.
OIRR	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
CR i ICR	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
PR	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
IPR	
SDi	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
ISDi	
PD i IPD	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).

Odpowiedź nieznana	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
Najlepsza zmiana względem wartości początkowych sumy średnic mierzalnych zmian	Częstość występowania zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
TTR	Mediany zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
DOR	Mediany zdarzeń oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
DOIR	
Jakość życia (kwestionariusz EORCT QLQ-C30)	Różnicę średnich zmian względem wartości początkowych oceniano do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
Jakość życia (kwestionariusz EORCT QLQ-LC13)	Czas do zdarzenia oceniano w czasie około 32 mies. Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 18 mies. Różnicę średnich zmian względem wartości początkowych do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
Jakość życia (kwestionariusz LCSS)	Czas do zdarzenia oceniano w czasie około 32 mies. Prawdopodobieństwo niewystąpienia zdarzenia oceniano w czasie 24 mies.
Jakość życia (kwestionariusz EQ-5D-5L)	Różnicę średnich zmian względem wartości początkowych do momentu wystąpienia progresji lub zgonu (16,6 i 8,1 mies. odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej).
Bezpieczeństwo	
Profil bezpieczeństwa	Oceniano częstość występowania zdarzeń – czas leczenia w grupie CER to 66,4 tyg. + 30 dni, a w grupie CTH – 26,9 tyg. + 30 dni. Częstość występowania zdarzeń oceniono także dla grupy, która zmieniła leczenie z CTH na CER.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W badaniu ASCEND-4 ryzyko błędu systematycznego wynikającego z losowego przydziału do grup oceniono jako niskie pomimo tego, że nie podano danych na temat zastosowanej metody randomizacji, a alokacja do grupy stosującej CIS lub KAR została przeprowadzona wg uznania badacza. Kod randomizacji został ukryty prawidłowo, jednak ze względu na fakt, że zmiana leczenia była dozwolona po udokumentowaniu progresji choroby, niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego możliwe było do określania tylko w przypadku PFS, ponieważ przejście chorych do grupy badanej znosiło efekt randomizacji, a tym samym utajnienie kodu.

Ryzyko błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji było wysokie w odniesieniu do punktów końcowych ocenianych przez INV (ang. *inventors* – badacze), a niskie w przypadku punktów końcowych ocenianych przez IRC (ang. *independent review committee* – niezależna komisja oceniająca), ponieważ w badaniu nie zastosowano zaślepienia chorych i badaczy, a zaślepiono jedynie niezależną komisję oceniającą.

Ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych oceniono jako wysokie w przypadku INV, natomiast w odniesieniu do IRC jego określenie było niemożliwe, ze względu na brak szczegółowych informacji na temat sposobu zaślepienia niezależnej komisji oceniającej.

W badaniu tym nie przedstawiono punktów końcowych dotyczących farmakokinetyki, natomiast przedstawiono niezaplanowane punkty końcowe (analiza *post hoc* wskaźnika korzyści klinicznych), zatem ryzyko błędu systematycznego związanego z raportowaniem oceniono jako średnie.

Ryzyko błędu związane z wykluczeniem określono jako średnie, ponieważ odnotowano znaczny i nierównomierny odsetek utraty chorych z badania, w tym utrata związana była z ocenianymi punktami końcowymi. Dodatkowo średnie ryzyko błędu systematycznego stwierdzono w przypadku punktów końcowych innych niż PFS z uwagi na ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia (ang. *carry-over*) spowodowane tym, że zmiana interwencji była dozwolona

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań ASCEND-4 wg Cochrane Collaboration

Domena		ASCEND-4 (publikacja Soria 2017)	
		Uzasadnienie oceny	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)			
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)		Brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji. Chorzy przydzieleni do dwóch grup stosujących CER lub CTH w stosunku 1:1 przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi. Alokacja do CIS lub KAR została jednak przeprowadzona wg uznania badacza.	
		<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	PFS	Chorzy zostali automatycznie losowo przypisani do numerów z listy randomizacyjnej, następnie numery z listy zostały przyporządkowane do numeru interwencji zastosowanej w badaniu. Kolejno, numery z listy randomizacyjnej zostały umieszczone na opakowaniach leku. Kod randomizacji został więc ukryty prawidłowo. Zmiana leczenia była dozwolona po udokumentowaniu progresji choroby.	
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu		
	Pozostałe punkty końcowe	Chorzy zostali automatycznie losowo przypisani do numerów z listy randomizacyjnej, następnie numery z listy zostały przyporządkowane do numeru interwencji zastosowanej w badaniu. Kolejno, numery z listy randomizacyjnej zostały umieszczone na opakowaniach leku. Kod randomizacji został więc ukryty prawidłowo. Zmiana leczenia była dozwolona po udokumentowaniu progresji choroby.	
<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu			
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)			
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>)	Punkty końcowe oceniane przez INV	Badanie otwarte. Chorzy oraz badacze nie byli zaślepieni.	
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu		
	Punkty końcowe oceniane przez IRC	Badanie otwarte. Niezależna komisja oceniająca była zaślepiena względem randomizacji chorych do grup, a większość personelu medycznego sponsora pozostała zaślepiena do zamknięcia baz danych w celu wstępnej analizy.	
<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu			
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)			
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i>).	Punkty końcowe oceniane przez INV	Badanie otwarte. Badacze oceniający wyniki badania nie byli zaślepieni.	
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Wysokie ryzyko błędu		
	Punkty końcowe oceniane przez IRC	Badanie otwarte. Nie podano szczegółowych informacji na temat zaślepienia niezależnej komisji oceniającej wyniki badania.	
<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Ryzyko niemożliwe do określenia			
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)			
Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)		Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona i można określić ją jako nierównomierną – łączna liczba chorych utraconych z badania wynosiła 251 (66,8%) z 376 zrandomizowanych chorych, w tym 94 (49,7%) z 189 chorych w grupie CER oraz 157 (84,0%) z 187 chorych w grupie CTH. Utrata chorych związana jest ściśle z ocenianymi punktami końcowymi, m. in. występowaniem zgonów, zdarzeń niepożądanych czy progresji choroby. Wyniki przedstawiono jednak dla większości chorych zrandomizowanych do badania.	
<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu			
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)			
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)		Nie przedstawiono wszystkich punktów końcowych (brak wyników dotyczących farmakokinetyki), natomiast przedstawiono niezaplanowane punkty końcowe (analiza <i>post hoc</i>).	
<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu			
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)			
Inne źródła błędów	PFS	Brak	
	<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Niskie ryzyko błędu		
	Pozostałe punkty końcowe	Istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia efektu przeniesienia (ang. <i>carry-over</i>)	
<u>Ocena ryzyka błędu:</u> Średnie ryzyko błędu			

Komentarz AOTMiT

W opinii Agencji ryzyko błędu systematycznego wynikającego z losowego przydziału do grup w badaniu ASCEND-4 należy uznać jako średnie/wysokie ze względu na brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji oraz alokację do CIS lub KAR przeprowadzoną wg uznania badacza.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na odniesienie uzyskanych wyników z badaniami eksperymentalnych do praktyki klinicznej;*
- *analizowane badania zostały przeprowadzone w trybie otwartym, co wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego; należy jednak zauważyć, że ocena części punktów końcowych została wykonana przez niezależną komisję, która została zaślepiona; wyniki, które nie zostały poddane ocenie niezależnej mogą być obarczone błędem systematycznym;*
- *w badaniach włączonych do analizy leczenie prowadzono do wystąpienia progresji lub zgonu i znaczna część punktów końcowych została zaprezentowana w okresach obserwacji różniących się pomiędzy grupami;*
- *obserwowano znaczną i nierównomierną utratę chorych w analizowanych badaniach;*
- *w obydwu badaniach alokacja chorych do grup przyjmujących CIS lub KAR została przeprowadzona według uznania badacza w danym ośrodku;*
- *w badaniu ASCEND-4 skuteczność i bezpieczeństwo certynibu zostały porównane względem PEM+CIS/KAR, wyniki dla PEM+CIS i PEM+KAR podano łącznie, więc ocena skuteczności i bezpieczeństwa CER względem chemioterapii opiera się na założeniu, że wyniki przedstawione dla PEM+CIS i PEM+KAR oddzielnie były by zbliżone;*
- *w badaniu ASCEND-4 dwóch chorych przyjmujących CTH naruszyło protokół badania;*
- *szacuje się, że w Polsce około 50% chorych diagnozowanych jest w IV stadium zaawansowania choroby, a w badaniach ASCEND-4 i PROFILE 1014 udział brali chorzy w większości w IV stadium (ponad 95%), co należy uwzględnić podczas ekstrapolacji wyników na warunki polskiej praktyki klinicznej, gdzie można się spodziewać, że skuteczność tych terapii będzie większa;*
- *niemal połowa chorych uczestnicząca w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie była rasy azjatyckiej, co może stanowić utrudnienie podczas odnoszenia wyników do polskiej praktyki klinicznej, należy jednak zaznaczyć, że udowodniono, że rasa nie ma wpływu na ekspozycję na lek;*
- *w grupach przyjmujących CTH zastosowano odmienny schemat podawania cykli leczenia (4 cykle terapii indukcyjnej i terapia podtrzymująca w badaniu ASCEND-4 oraz 6 cykli leczenia w badaniu PROFILE 1014), co może budzić wątpliwości odnośnie homogeniczności wspólnej referencji; porównanie pośrednie metodą Buchera wykonano przyjmując założenie, że wspólna referencja dla badań włączonych do analizy jest wystarczająco homogeniczna, jednak wyniki porównań wskazują, iż może istnieć czynnik zakłócający wyniki; z tego powodu wykonano porównanie pośrednie także techniką MAIC;*
- *technika MAIC posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego;*
- *w grupach przyjmujących CTH dozwolona była zmiana leczenia na terapię celowaną (odpowiednio CER lub KRYZ), jednak w badaniach dla wielu punktów końcowych nie przedstawiono wyników przed przejściem do grupy badanej, mogą więc być one obarczone efektem przeniesienia;*
- *dane dla OS w obydwu badaniach nie są dojrzałe, wnioskowanie na ich podstawie może być więc obarczone pewnym ryzykiem;*
- *autorzy badania ASCEND-4 podają, że dane dla PFS są dojrzałe, jednocześnie podano, że według niezależnej komisji oceniającej w momencie odcięcia danych wystąpiły 202 zdarzenia, podczas gdy projekt badania zakładał, że do osiągnięcia 90% mocy testu statystycznego wymaganych jest 205 zdarzeń;*
- *w badaniu ASCEND-4 zaplanowano przeprowadzenie analizy farmakokinetycznej CER, a dla OS przewidziano analizę w podgrupach jednak nie przedstawiono takich wyników, można się spodziewać, że dane te będą dostępne w przyszłości podczas publikacji bardziej dojrzałych wyników;*

- *niektóre wyróżnione podgrupy chorych były zbyt małe, by można było interpretować wyniki bez ryzyka niepewności;*
- *w obydwu badaniach włączonych do analizy zaprezentowano niepełne dane dotyczące jakości życia – wyniki w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-LC13 nie przedstawiają wszystkich przewidzianych domen; ponadto, w badaniu ASCEND-4 przedstawiono jedynie różnicę średnich zmian między grupami, a w badaniu PROFILE 1014 średnią zmianę dla każdej z grup (bez miar rozrzutu);*
- *istnieje niewielkie ryzyko przedstawienia niepełnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania opiniowanej technologii medycznej względem wskazanych komparatorów ze względu np. na ograniczenia wyszukiwania do języka polskiego lub angielskiego.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Uwagi AOTMiT dotyczące porównania CER 450 mg vs CER 750 mg (ASCEND-8)

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa certynibu z podstawowym komparatorem, jakim jest w polskiej praktyce klinicznej schemat chemioterapii PEM + CIS/KAR, oparto na podstawie badania ASCEND-4. Należy podkreślić, że w powyższym badaniu certynib oceniano w podaniu na czczo w dawce 750 mg, natomiast zgodnie z opublikowaną w 2018 r. aktualizacją *ChPL Zykadia*, certynib należy stosować w dawce **450 mg przyjmowanej wraz z pożywieniem**, ze względu na wzrost biodostępności certynibu w sytuacji jednoczesnego spożywania posiłku.

Dawkowanie certynibu zostało zmodyfikowane na podstawie wyników badania ASCEND-8, którego celem było ustalenie, czy certynib w dawce 450 mg podawany z posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczu może zwiększać tolerancję przewodu pokarmowego u pacjentów z NDRP przy zachowaniu podobnej ekspozycji ogólnoustrojowej w stanie stacjonarnym, w porównaniu do dawki 750 mg przyjmowanej na czczo. Przesłanką do przeprowadzenia badania ASCEND-8 były dane z badań I-III fazy, które wykazały, że zaburzenia żołądkowo-jelitowe, przede wszystkim biegunka, nudności i wymioty, są najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi po leczeniu certynibem. Autorzy publikacji Cho 2017 (badanie ASCEND-8) powołali się również na wyniki wcześniejszych badań potwierdzających pozytywny efekt podawania certynibu wraz z pożywieniem, na podstawie których wysunięto przypuszczenia, że zwiększona absorpcja certynibu w stanie po posiłku wynika ze zwiększonego wydzielania soli żółciowych w jelicie co prowadzi do zwiększonej szybkości rozpuszczania leku. Z kolei obniżenie dawki początkowej wiązano ze zmniejszonym prawdopodobieństwem występowania toksyczności zależnej od ekspozycji na lek.

W pełnotekstowej publikacji do badania ASCEND-8 (Cho 2017) przedstawione zostały wyniki farmakokinetyki i bezpieczeństwa certynibu 450 mg, natomiast ocena skuteczności klinicznej przewidziana została w trwającej aktualnie 2 części badania. Wyniki zakończonej I części badania wykazały, że produkt Zykadia podawany w zalecanej dawce 450 mg z pożywieniem (n=89) był spójny z profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zykadia podawanym na czczo w dawce 750 mg (n=90), z wyjątkiem zmniejszenia liczby działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, przy uzyskaniu porównywalnej ekspozycji w stanie stacjonarnym.

Najnowsze wyniki 2 części badania ASCEND-8 (data odcięcia: 27 marca 2018 r.), dot. skuteczności certynibu w zmodyfikowanej dawce zostały zaprezentowane w postaci posteru na kongresie ESMO 2018, który odbył się 19-23 października 2018 r. Zaprezentowane dane wykazały, że certynib podawany w dawce 450 mg z pokarmem w porównaniu do 750 mg na czczo:

- zmniejsza częstość redukcji dawki i przerywania leczenia;
- ogranicza częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego;
- wykazuje zbliżoną skuteczność pod względem ogólnej odpowiedzi, kontroli choroby i czasu do odpowiedzi,
- klinicznie istotnie wydłuża czas trwania odpowiedzi i przeżycia wolnego od progresji.

Autorzy badania ASCEND-8 podkreślają, że długofalowe wyniki bezpieczeństwa i skuteczności certynibu w zmodyfikowanej dawce możliwe będą do określenia po zakończeniu drugiej części badania. Aktualnie brak jest więc wiarygodnych danych umożliwiających pełną ocenę efektywności klinicznej certynibu w dawce 450 mg stosowanego wraz z pożywieniem.

Pomimo wstępnych wyników drugiej części badania ASCEND-8 świadczących o korzystnym kierunku zmian w profilu bezpieczeństwa i skuteczności certynibu w zmodyfikowanej dawce 450 mg, należy zwrócić uwagę na obserwowane rozbieżności pomiędzy efektem stosowania certynibu w dawce 450 mg, a 750 mg, które wskazują, że podstawowe założenie wnioskodawcy o takim samym profilu bezpieczeństwa i skuteczności obu dawek jest obarczone niepewnością.

Tym samym badanie ASCEND-4, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo certynibu w dawce 750 mg tylko w ograniczonym zakresie może stanowić podstawę do określenia efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii. Nie powinno zaś stanowić źródła do przyjmowania założeń związanych z dawkowaniem leku, takich jak względna intensywność dawki.

Wyniki dostępnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa porównania CER 450 mg vs CER 750 mg (badanie ASCEND-8) przedstawiono w rozdziale 4.2.1 *Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy*.

Uwagi AOTMiT dotyczące porównania pośredniego CER vs KRYZ

Wnioskodawca przedstawił pośrednie porównanie wnioskowanej technologii z kryzotynibem, uzasadniając to europejskimi wytycznymi praktyki klinicznej. Kryzotynib nie jest jednak aktualnie refundowany w Polsce w I linii leczenia, co tym samym oznacza, że nie stanowi w Polsce praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.

Należy ponadto podkreślić, że przedstawione porównanie obarczone jest dużym ryzykiem błędu, ze względu na niejednorodność przyjętego wspólnego komparatora, mianowicie w badaniu ASCEND-4 zastosowano 4 cykle leczenia pemetreksedem z dodatkiem cisplatyny lub karboplatyny, a następnie leczenie podtrzymujące pemetreksedem, podczas gdy w badaniu PROFIL 1014 możliwe było stosowanie 6 cykli tego samego schematu, bez terapii podtrzymującej z pemetreksedem.

Porównanie pośrednie CER vs KRYZ, zostało przedstawione w rozdziale 4.2.2. *Informacje na podstawie innych źródeł*.

Uwagi AOTMiT dotyczące badania ASCEND-4 (CER 750 mg vs CHEM)

- Leczenie certynibem w badaniu ASCEND-4 mogło być kontynuowane po stwierdzonej progresji choroby. Protokół do badania zakłada, że leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne. W rekomendacji NICE 2018 zawarto informację, że ponad trzy czwarte pacjentów w ramieniu CER w badaniu ASCEND-4 miało podaną co najmniej 1 dawkę certynibu po progresji choroby. Ponadto, pacjenci, u których choroba postępowała w trakcie przyjmowania certynibu, mogliby przejść na inne aktywne terapie (kryzotynib, docetaksel lub chemioterapię na bazie platyny).
- Zgodnie z protokołem badania, pacjenci przydzieleni losowo do ramienia chemioterapii mogliby zmienić terapię na certynib lub KRYZ, gdy ich choroba postępowała (105/145 – 72% pacjentów po progresji leczenia CTH rozpoczęła inną terapię, w tym 80 pacjentów CER).
- W raporcie EMA zwrócono uwagę, że przewaga przeżycia wolnego od progresji powinna przełożyć się na dłuższy czas przeżycia u pacjentów leczonych certynibem w pierwszej linii. Jednak pomimo pozytywnego trendu obserwowanego w analizie OS (HR 0,73 95% [CI: 0,50; 1,08], p=0,056), wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Zwrócono również uwagę, że względu na przejście na kolejne terapie przeciwnowotworowe po progresji, zarówno w ramieniu CER jak i CHEM, statystycznie istotne różnice w końcowej analizie OS nie są oczekiwane.
- W rekomendacji NICE 2018 zwrócono uwagę, że trudno jest ustalić wielkość korzyści z przeżycia dla certynibu, ponieważ dane z badań są niedojrzałe (mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta w ramieniu certynibu). Komitet NICE stwierdził, że powinno się uwzględnić tę niepewność w procesie decyzyjnym. Brak jest wystarczających dowodów na to, aby określić jak długo certynib wydłuża życie w porównaniu z chemioterapią.
- Ze względu na uwzględnienie efektu *cross over* dotyczącego zmiany leków w przypadku progresji w badaniu ASCEND-4 – przynajmniej częściowo wyniki badań nie dotyczą stosowania omawianego leku w ramach terapii I rzutu, ale II rzutu (po nieskuteczności chemioterapii lub certynibu).
- Podsumowując, Komitet NICE wyraził obawy, że dane dotyczące przeżycia całkowitego mogą być obciążone błędem, ze względu na:
 - kontynuowanie leczenia CER przez pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby, jeśli obserwowane są korzyści kliniczne.
 - możliwość zmiany terapii u pacjentów leczonych CER w przypadku stwierdzenia progresji choroby na inne aktywne terapie (kryzotynib, docetaksel lub chemioterapię opartą na związkach platyny),
 - możliwość rozpoczęcia terapii CER u pacjentów, których wystąpiła progresja choroby po leczeniu CTH.
- W badaniu ASCEND-4, 127/175 pacjentów (73%) w ramieniu chemioterapii (PEM +CIS/KAR) stosowało terapię podtrzymującą co jest niezgodne z polską praktyką kliniczną. Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ, w ramach katalogu chemioterapii w ramach której finansowany jest pemetreksed, nie określono dopuszczalnej liczby stosowanych cykli terapii, jednak według aktualnych

wytucznych Polskiej Unii Onkologii leczenie pemetreksedem powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowo 2 cykle (łącznie 6 cykli chemioterapii).

- W badaniu schemat PEM+CIS stosowano u 87/187, natomiast schemat PEM+KAR stosowano u 88/187 pacjentów w ramieniu CTH. Brak jest danych, które potwierdzałyby przełożenie struktury stosowanej chemioterapii w badaniu na warunki polskiej praktyki klinicznej.
- W analizie wnioskodawcy wyniki dla PEM+CIS i PEM+KAR podano łącznie, więc ocena skuteczności i bezpieczeństwa CER względem chemioterapii opiera się na założeniu, że wyniki przedstawione dla PEM+CIS i PEM+KAR oddzielnie byłyby zbliżone, co nie zostało udowodnione.
- Zdarzenia niepożądane wymagające przerwania leczenia dawki bądź zmniejszenia dawki certynibu występowały u 80% w grupie CER i u 45% pacjentów w grupie CTH. W grupie leczonej certynibem najczęściej zgłaszanym powodem przerwania leczenia lub zmniejszenia dawek leku były działania niepożądane (95,3%), przede wszystkim związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych i toksycznym wpływem leku na przewód pokarmowy.
- W badaniu ASCEND-4 uczestniczyli pacjenci (31-33%) z bezobjawowymi lub neurologicznie stabilnymi przerzutami do mózgu (≥ 2 tygodni przed włączeniem do badania), natomiast proponowany program lekowy nie umożliwia włączenia pacjentów z przerzutami do OUN (poza pacjentami z nieobecnością „cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu”).
- W badaniu udział brali chorzy w większości w IV stadium NDRP (95-97%), co należy uwzględnić podczas ekstrapolacji wyników na warunki polskiej praktyki klinicznej, gdzie można się spodziewać wyższego odsetka pacjentów w stadium III. Na podstawie publikacji Barni 2015 i Wójcik 2009 można stwierdzić, że średni odsetek pacjentów w IV stadium zaawansowania NDRP wynosi 47,7%. W badaniu nie uczestniczyli również chorzy ze stopniem zaawansowania nowotworu IIIA, których może uwzględniać program lekowy – patrz Rozdział 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*
- Dominującym podtypem histologicznym nowotworu w badaniu był gruczolakorak (95-98%). Inne typy niedrobnokomórkowego raka płuca, takie jak rak wielkomórkowy, nowotwór o nieustalonym podtypie nie zostały wyodrębnione w charakterystyce bazowej pacjentów. Brak jest tym samym danych o skuteczności i bezpieczeństwie alektynibu w populacji pacjentów z typem nowotworu innym niż o podtypie gruczolowym.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

Obliczenia wykonywano jedynie w uzasadnionych przypadkach, czyli dla danych przedstawionych dla zbliżonego okresu obserwacji.

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. średni wynik w kwestionariuszu EQ-5D-5L) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia wraz z parametrem hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*)⁸ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych

⁸ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera, uwzględniającą wspólną referencję oraz techniką MAIC, w której wspólna referencja nie jest brana pod uwagę, a wykonywane jest dostosowanie wyników. Wykorzystano dwie metody dla zwiększenia wiarygodności porównania pośredniego, ponieważ różnice w schemacie podawania chemioterapii mogły mieć wpływ na otrzymane wyniki.

Technikę MAIC wykorzystano także podczas porównania CER względem PEM+CIS/KAR, gdy zastosowano korektę grupy kontrolnej.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Komentarz AOTMiT:

Ograniczenia dotyczące porównania CER 450 mg vs CER 750 mg (badanie ASCEND-8) przedstawiono w rozdziale 4.1.2.3 *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki oceny skuteczności CER 450 mg vs CER 750 mg

Przedstawione dane wykazały, że brak jest istotnych statystycznie różnic w całkowitym wskaźniku odpowiedzi pomiędzy stosowaniem certynibu podawanym w dawce 450 mg z pokarmem w porównaniu do 750 mg na czczo

Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie ASCEND-8 (ChPL Zykadia)

OBS: mediana czasu leczenia [mies.]	Punkt końcowy	CER 450 mg		CER 750 mg		OR (95% CI) ^{****}	RD (95% CI) ^{^^}	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Całkowity wskaźn k odpowiedzi	32 (78,0)*	41	28 (70,0)**	40	1,52 (0,56; 4,15)	0,08 (-0,11; 0,27)	NIE

*95% przedział ufności: 62,4; 89,4

**95% przedział ufności: 53,5; 83,4

***ang. *confidence interval* – przedział ufności

^ang. *odds ratio* – iloraz szans

^^ang. *risk difference* – różnica ryzyka

Tabela 23. Częstość występowania zgonów na podstawie ASCEND-8 (Cho 2017)

OBS: mediana czasu leczenia [mies.]	Punkt końcowy	CER 450 mg		CER 750 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Zgony odnotowane w czasie leczenia	5 (11,4)	44	3 (6,7)	45	1,79 (0,40; 8,01)	0,05 (-0,07; 0,17)	NIE

Komentarz AOTMiT – aktualizacja wyników badania ASCEND-8

Poniżej przedstawiono najnowsze wyniki dotyczące skuteczności certynibu (data odcięcia: 27 marca 2018 r.) w dawce 450 mg zostały zaprezentowane w postaci posteru (publikacja Cho 2018) na konferencji ESMO 2018, która odbyła się 19-23 października 2018 r. Wyniki skuteczności przedstawiono tylko dla uprzednio nieleczonych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ALK+. Dane stanowią 2 część badania ASCEND-8 przedstawionego przez wnioskodawcę.

Mediana czasu trwania follow-up wyniosła 19,6 msc dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (N=306) i 14,3 msc dla pacjentów wcześniej nieleczonych (N=198).

W momencie odcięcia danych, wśród pacjentów uprzednio nieleczonych stosujących certynib w dawce 450 mg, leczenie przerwało 31,5 % pacjentów oraz 29,7% pacjentów w grupie stosującej CER w dawce 750 mg. Głównym powodem zakończenia leczenia była progresja choroby, która wystąpiła u 19,2% pacjentów w grupie CER 450 mg i 18,8% pacjentów w grupie CER 750 mg.

Przedstawione w tabeli poniżej dane wykazały, że CER podawany w dawce 450 mg z pokarmem wykazuje zbliżoną skuteczność pod względem ogólnej odpowiedzi, kontroli choroby i czasu do odpowiedzi w porównaniu do dawki 750 mg na czczo.

Tabela 24. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie ASCEND-8 w populacji FAS, uprzednio nieleczonej (poster Cho 2018)

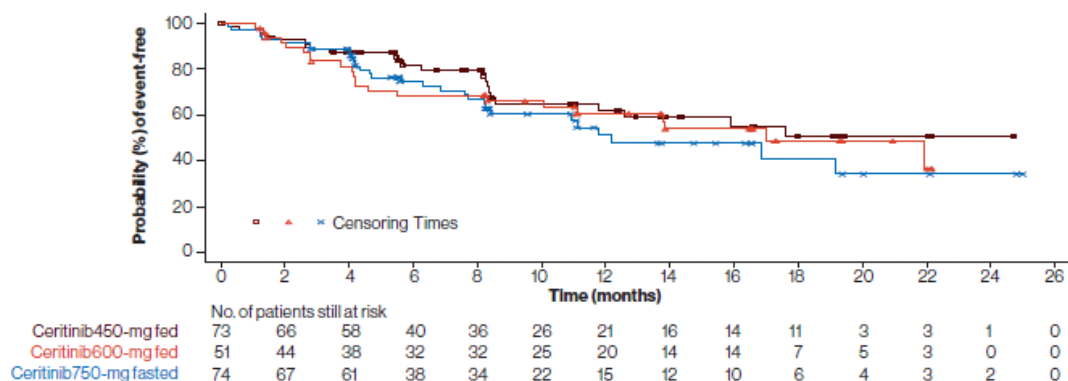
	Certynib 450 mg z pożywieniem (N = 73)	Certynib 750 mg na czczo (N = 74)
ORR, n (%) (95% CI)	57 (78.1) (66.9-86.9)	56 (75.7) (64.3-84.9)
Odpowiedź całkowita (CR)	0	1 (1.4)
Odpowiedź częściowa (PR)	57 (78.1)	55 (74.3)
Choroba stabilna (SD)	9 (12.3)	11 (14.9)
Progresja choroby (PD)	3 (4.1)	3 (4.1)
DCR, n (%) (95% CI)	66 (90.4) (81.2-96.1)	67 (90.5) (81.5-96.1)
	M† = 57	M† = 56
Mediana DOR (u odpowiadających), miesiące (95% CI)	NE (11.2-NE)	15.4 (8.3-NE)
Szacowane 18-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzeń, % (95% CI)	52.9 (30.9-70.8)	36.7 (14.5-59.4)
Mediana TTR, tygodnie (95% CI)	6.3 (6.1-6.9)	6.3 (6.1-7.1)

† M to liczba pacjentów włączonych do analizy DOR, **FAS** – ang. *full analysis set* – cała analizowana populacja, **ORR** - całkowity odsetek odpowiedzi, w tym **CR** (odpowiedź całkowita) i **PR** (odpowiedź częściowa), **DCR** – wskaźnik kontroli choroby, **TTR** - czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie, **DOR** - czas trwania odpowiedzi

Źródło: Cho 2018

Mediana PFS dla grupy pacjentów stosujących CER w dawce 450 mg nie była możliwa do oszacowania (95% CI: 11,8-NE), natomiast w grupie stosującej CER 750 mg na czczo wyniosła 12,2 miesięcy (95% CI: 8,2-NE).

Szacowane prawdopodobieństwo PFS dla grupy pacjentów stosujących CER w dawce 450 mg wyniosło 50,8%, natomiast w grupie stosującej CER 750 mg na czczo wyniosło 40,9%.



	Ceritinib 450 mg fed (N = 73)	Ceritinib 600 mg fed (N = 51)	Ceritinib 750 mg fasted (N = 74)
Events, n (%)	23 (31.5)	22 (43.1)	30 (40.5)
Patients censored, n (%)	50 (68.5)	29 (56.9)	44 (59.5)
Ongoing without event or death	42 (57.5)	23 (45.1)	39 (52.7)
Median PFS, months (95% CI)	NE (11.8-NE)	17.0 (10.1-NE)	12.2 (8.2-NE)
Estimated 18-months event-free probability, % (95% CI)	50.8 (33.7-65.7)	48.6 (30.7-64.3)	40.9 (23.3-57.8)

Rysunek 1. Przeżycie wolne od progresji choroby dla CER 450 mg, 600 mg oraz 750 mg dla populacji pacjentów uprzednio nieleczonych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ALK+

Źródło: Cho 2018

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności CER 750 mg względem CTH

Na podstawie danych estymowanych przedstawionych na wykresach Kaplana-Meiera założono, że maksymalny okres obserwacji to 32 miesiące (data odcięcia – 24.06.2016 r.).

Progresja choroby

- **Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu**

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu był istotnie statystycznie dłuższy w populacji ogólnej u chorych leczonych CER w porównaniu do chorych stosujących PEM + CIS/KAR (faza indukcyjna i podtrzymująca). Spójne wyniki otrzymano podczas analizy zarówno w ocenie badacza, jak i w ocenie niezależnej komisji, a także uwzględniając populację FAS i PPS.

Tabela 25. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) na podstawie badania ASCEND-4

Podgrupa	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS	
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS)								
Ogółem	IRC (populacja FAS)	16,6 (12,6; 27,2)	189	8,1 (5,8; 11,1)	187	0,55 (0,42; 0,73)	TAK p<0,00001	
	IRC (populacja PPS)	16,6 (12,6; 27,2)	186	8,1 (5,8; 11,1)	167	0,56 (0,42; 0,75)	TAK p<0,0001	
	INV (populacja FAS)	16,8 (13,5; 25,2)	189	7,2 (5,8; 9,7)	187	0,49 (0,37; 0,64)	TAK p<0,00001	
	INV (populacja PPS)	16,8 (13,5; 25,2)	186	7,2 (5,8; 9,7)	167	0,50 (0,38; 0,65)	TAK p<0,001	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – analiza w podgrupach								
Przerzuty do mózgu podczas fazy przesiewowej	Brak	IRC (populacja FAS)	26,3 (15,4; 27,7)	b/d [#]	8,3 (6,0; 13,7)	b/d [#]	0,48 (0,33; 0,69) ^{##}	TAK
		IRC (populacja PPS)	26,3 (15,4; 27,7)	129	8,2 (5,8; 12,8)	117	0,45 (0,32; 0,64)	TAK
		IRC (wg analityków EMA)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,45 (0,32; 0,64)	TAK
		INV (populacja FAS)	25,2 (13,9; n/o)	130	8,3 (5,8; 11,1)	125	0,44 (0,31; 0,63)	TAK
		INV (populacja FAS)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,42 (0,30; 0,59)	TAK
	Obecne	IRC (populacja FAS)	10,7 (8,1; 16,4)	59	6,7 (4,1; 10,6)	62	0,70 (0,44; 1,12)	NIE
		IRC (populacja PPS)	10,7 (6,8; 16,4)	57	7,0 (4,2; 11,1)	50	0,85 (0,52; 1,37)	NIE
		IRC (wg analityków EMA)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,80 (0,50; 1,28)	NIE

		INV (populacja FAS)	13,5 (9,0; 16,7)	59	6,7 (4,2; 10,6)	62	0,58 (0,36; 0,92)	TAK
		INV (populacja FAS)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,66 (0,41; 1,05)	NIE
Przerzuty do mózgu na początku badania	Brak	IRC (populacja FAS)	25,2 (b/d)	b/d [^]	8,2 (b/d)	b/d [^]	0,47 (b/d)	TAK
	Obecne		11,0 (b/d)	b/d [^]	6,7 (b/d)	b/d [^]	0,79 (b/d)	NIE
Chorzy, którzy otrzymali terapię podtrzymującą		IRC (populacja SAS^{**})	16,6 (12,6; 27,2)	189	11,1 (7,6; 13,8)	127	0,68 (0,50; 0,92)	TAK
Chorzy, którzy nie kwalifikowali się do terapii podtrzymującej			16,6 (12,6; 27,2)	189	1,7 (1,4; 3,1)	48	b/d	b/d

IRC – ang. *independent review committee* – niezależna komisja oceniająca, INV – ang. *inventors* – badacze, SAS – ang. *safety analysis set* – populacja, w której analizowano bezpieczeństwo, FAS – ang. *full analysis set* – cała analizowana populacja, PPS - ang. *per protocol analysis set* – analizowana populacja pacjentów zgodna z protokołem badania, do którego zostali przypisani podczas procedury randomizacji

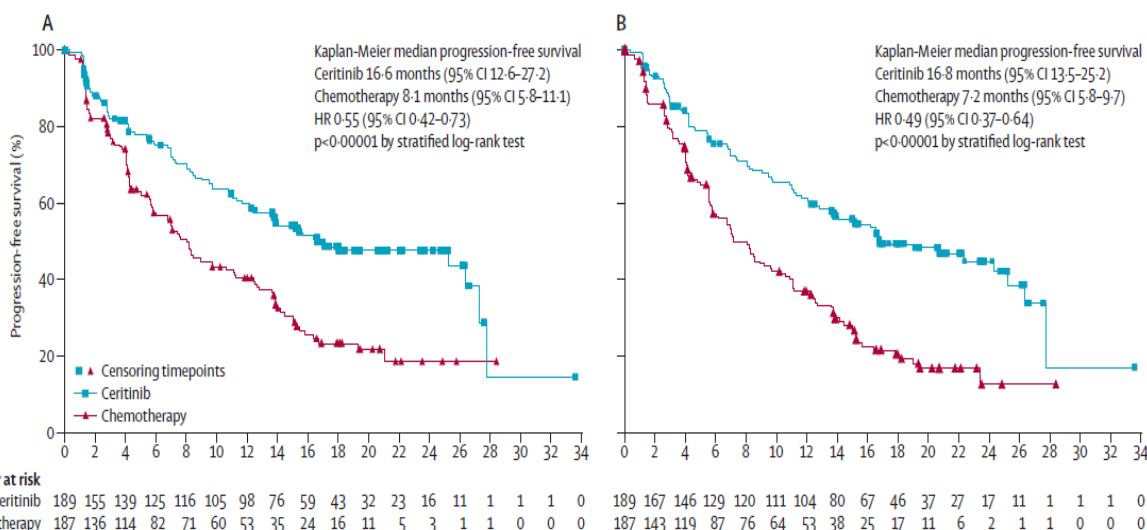
* 98,5% zdarzeń wymaganych do ostatecznej oceny

** ang. *safety analysis set* – populacja, w której analizowano bezpieczeństwo

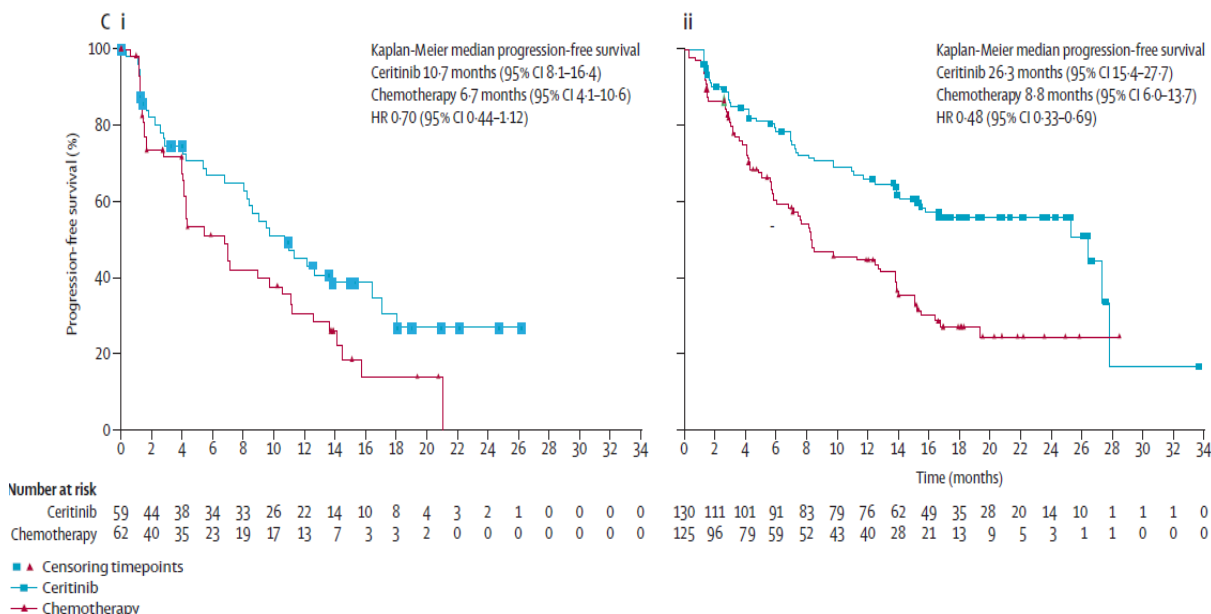
[^] według informacji w publikacji liczba chorych w obu grupach łącznie wynosiła 272 osoby z nieobecnyymi oraz 104 chorych z obecnymi przerzutami do mózgu (nie podano liczby N dla poszczególnych grup)

[#] według informacji w publikacji liczba chorych w obu grupach łącznie ocenionych przez niezależną komisję wynosiła 126 osób (nie podano liczby N dla poszczególnych grup)

^{##} na wykresie w publikacji podano wartość 0,48 (95% CI: 0,34; 0,69)



Rysunek 2. Krzywa K-M dla PFS, populacja FAS, w ocenie niezależnej komisji (A) oraz badacza (B)



Rysunek 3. Krzywa K-M dla PFS, populacja FAS w ocenie niezależnej komisji dla pacjentów z obecnością przerzutów do mózgu podczas rekrutacji do badania (Ci) oraz bez przerzutów do mózgu podczas rekrutacji do badania (Cii)

Przeżycie całkowite

- o **Czas przeżycia całkowitego**

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną CER a grupą leczoną PEM + CIS/KAR w populacji ogólnej. Należy zauważyć, że dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) dla ramienia CER nie były dojrzałe (nie osiągnięto mediany OS), natomiast w grupie kontrolnej mediana została osiągnięta.

Wynik ten należy jednak traktować ze znaczną ostrożnością, ponieważ chorzy w grupie kontrolnej, po progresji choroby, mieli możliwość rozpoczęcia leczenia certynibem, co mogło mieć znaczny wpływ na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego. Ponadto pacjenci w grupie CER mieli również możliwość kontynuacji leczenia po progresji choroby

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości z dostosowaniem o chorych zmieniających leczenie z PEM+CIS/KAR na CER, która jednak również nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami. Na taki wynik może mieć wpływ niedojrzałość danych.

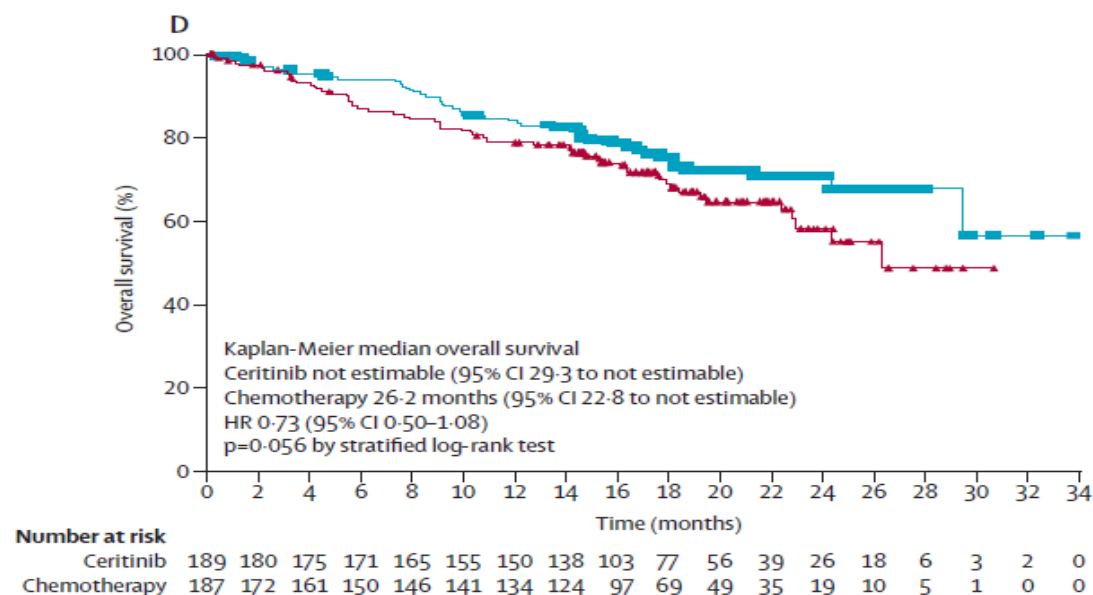
W każdej z analiz obserwowano jednak, że stosowanie certynibu wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia zgonu od 19% do 27% w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię.

Tabela 26. Czas przeżycia całkowitego (OS) na podstawie badania ASCEND-4

Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia całkowitego (OS)						
Populacja FAS	n/o (29,3; n/o)	189	26,2 (22,8; n/o)	187	0,73 (0,50; 1,08)	NIE p=0,056
Analiza wrażliwości z dostosowaniem o chorych zmieniających leczenie	b/d	b/d	b/d	b/d	0,73 (0,49; 1,10)	NIE
Populacja PPS	b/d	186	b/d	176	0,81 (0,55; 1,20)	NIE p=0,144

FAS – ang. *full analysis set* – cała analizowana populacja, PPS – ang. *per protocol analysis set* – analizowana populacja pacjentów zgodna z protokołem badania, do którego zostali przypisani podczas procedury randomizacji

* 42,3% zdarzeń wymaganych do ostatecznej oceny



Rysunek 4. Krzywa K-M dla OS, populacja FAS

- Częstość występowania zgonów

Częstość występowania zgonów ogółem w czasie trwania badania była wyższa w grupie chorych leczonych PEM + CIS/KAR w porównaniu do CER. Natomiast podczas leczenia częstość występowania zgonów była liczbowo wyższa w grupie CER.

W trakcie trwania badania nie zgłoszono w żadnej grupie zgonu o podejrzanym związku z badanym lekiem.

Tabela 27. Częstość występowania zgonów na podstawie badania ASCEND-4

Okres obserwacji	Punkt końcowy	CER		PEM+CIS/ KAR		
		n (%)	N	n (%)	N	
Zgony						
Maksymalny OBS: około 32 mies. Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	48 (25,4)	189	59 (31,6)	187	
		48 (25,4)	189	56 (32,0)	175	
Mediana leczenia [tyg.]: CER: 66,4 (IQR: 30,0; 83,7), PEM+CIS/KAR: 26,9 (IQR: 13,0; 62,3) + 30 dni Data odcięcia: 24.06.2016	W trakcie trwania leczenia*	Ogółem	11 (5,8)	189	6 (3,4)	175
		O podejrzanym związku z badanym lekiem	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Zgony spowodowane nowotworami łagodnymi, złośliwymi i nieokreślonymi (w tym torbielami i polipami)***	7 (3,7)	189	5 (2,9)	175
		Zgony z powodu progresji choroby	7 (3,7)	189	5 (2,9)	175
		Zgony z powodu stanu zapalnego płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	1 (0,5)**	189	0 (0,0)	175
		Zgony z nieznaney przyczyny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
		Zgony z powodu zakażenia dróg oddechowych	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
		Zgony z powodu zawału mięśnia sercowego	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175

		Zgony z powodu zakażenia płuc (ang. lung infection)	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
--	--	--	---------	-----	---------	-----

* zgony, które wystąpiły po 30 dniach od podania ostatniej dawki leku nie zostały uwzględnione

** u chorego odnotowano ciężki stan zapalny płuc (ang. *pneumonitis*) o 3. stopniu nasilenia w dniu 272., zaprzestano u niego podawania leku, a chory zmarł 2 dni później w dniu 274. badania. Zgodnie z opinią badacza, zdarzenie nie było związane ze stosowaniem CER

*** wszystkie nowotwory to NDRP

Odpowiedź na leczenie

Jako składowe odpowiedzi na leczenie, oceniano następujące punkty końcowe:

- ICBR, ang. *intracranial benefit rate* – wskaźnik korzyści klinicznych – ocena w obrębie czaszki;
- DCR, ang. *disease control rate* – wskaźnik kontroli choroby;
- IDCR, ang. *intracranial disease control rate* – wskaźnik kontroli choroby – ocena w obrębie czaszki;
- ORR, ang. *overall response rate* – całkowity odsetek odpowiedzi;
- OIRR, ang. *overall intracranial response rate* – całkowity odsetek odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki;
- CR, ang. *complete response* – odpowiedź całkowita;
- ICR, ang. *intracranial complete response* – odpowiedź całkowita – ocena w obrębie czaszki;
- PR, ang. *partial response* – odpowiedź częściowa;
- IPR, ang. *intracranial partial response* – odpowiedź częściowa – ocena w obrębie czaszki;
- SDi, ang. *stable disease* – stabilizacja choroby;
- ISDi, ang. *intracranial stable disease* – stabilizacja choroby odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki;
- utrata odpowiedzi;
- PD, ang. *progressive disease* – progresja choroby;
- IPD, ang. *intracranial progressive disease* – progresja choroby – ocena w obrębie czaszki;
- odpowiedź nieznana (w tym ocena w obrębie czaszki);
- najlepsza zmiana względem wartości początkowych sumy średnic mierzalnych zmian;
- TTR, ang. *time to treatment response* – czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie;
- DOR, ang. *duration of response* – czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- DOIR, ang. *duration of intracranial response* – czas trwania odpowiedzi na leczenie – ocena w obrębie czaszki.

Ocenę istotności statystycznej między grupami przeprowadzono jedynie w przypadku, gdy dane zostały zaprezentowane w konkretnym punkcie czasowym. W pozostałych przypadkach wykonano jedynie zestawienie danych.

Podczas analizy wskaźnika korzyści klinicznych oraz całkowitego odsetka odpowiedzi (w tym ocena w obrębie czaszki) odnotowano większą częstość występowania zdarzeń w grupie otrzymującej CER niż w grupie leczonej chemioterapią. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie była znamienne statystycznie wyższa w podgrupach chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem (ICBR oceniany przez IRC w czasie ≥ 24 tyg.) oraz chorych z ORR (ORR oceniany przez IRC w czasie 12 tyg.).

Obserwowano wyższy wskaźnik kontroli choroby wśród chorych przyjmujących certynib względem chorych leczonych chemioterapią, także w podziale na podgrupy. Wyniki te nie były jednak spójne z oceną wykonaną na podstawie badań wykonanych w obrębie czaszki, gdzie obserwowano zbliżony lub wyższy wskaźnik kontroli choroby u pacjentów stosujących chemioterapię w porównaniu do grupy otrzymującej certynib.

Odpowiedź całkowita była uzyskana jedynie w grupie przyjmującej certynib (1 pacjent w ocenie IRC i 5 pacjentów w ocenie INV). Jednak podczas oceny CR w obrębie czaszki odpowiedź na leczenie stwierdzano także w grupie kontrolnej, przy czym wyższa częstość zdarzeń obserwowana była wśród chorych przyjmujących CER. Nie określono istotności statystycznej dla różnicy między grupami w tych wynikach.

Z kolei odpowiedź częściowa odnotowywana była znacznie częściej u chorych leczonych certynibem (także podczas oceny w obrębie czaszki). Nie określono istotności statystycznej dla różnicy między grupami w tych wynikach.

Stabilizacja choroby oraz utrata odpowiedzi obserwowana była częściej u chorych zakwalifikowanych do leczenia chemioterapią. Nie określono istotności statystycznej dla różnicy między grupami w tych wynikach.

Progresja choroby ogółem występowała częściej u chorych otrzymujących chemioterapię. Ocena w obrębie czaszki w podgrupach odbiegała od wyników w populacji ogólnej i wskazywała na zbliżony odsetek

progresji choroby u pacjentów w porównywanych grupach. Nie określono istotności statystycznej dla różnicy między grupami w tych wynikach.

Odsetek pacjentów, którzy z utratą odpowiedzi na leczenie (pacjenci, którzy uprzednio uzyskali ORR) był większy w grupie otrzymującej chemioterapię. Nie określono istotności statystycznej dla różnicy między grupami w tych wynikach.

Tabela 28. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST (populacja FAS) na podstawie badania ASCEND-4

Okres obserwacji	Podgrupa [^]	Ocena	CER		PEM+CIS/KAR		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wskaźnik korzyści klinicznych – ocena w obrębie czaszki (ICBR)[#]										
≥12 tyg. ^{##}	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	43 (79,6)	54	39 (75,0)	52	1,30 (0,52; 3,25)	0,05 (-0,11; 0,21)	n/d	NIE
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		19 (86,4)	22	15 (68,2)	22	2,96 (0,65; 13,41)	0,18 (-0,06; 0,42)	n/d	NIE
≥24 tyg. ^{##}	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem		38 (70,4)	54	29 (55,8)	52	1,88 (0,85; 4,19)	0,15 (-0,04; 0,33)	n/d	NIE
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		19 (86,4)	22	11 (50,0)	22	6,33 (1,45; 27,73)	0,36 (0,11; 0,62)	3 (2; 10)	TAK
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)										
Maksymalny OBS: około 32 mies.	Ogółem	IRC	160 (84,7)	189	138 (73,8)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
		INV	169 (89,4)	189	142 (75,9)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
Wskaźnik kontroli choroby – ocena w obrębie czaszki (IDCR)										
do 32 mies.	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	48 (88,9)	54	48 (92,3)	52	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		29 (90,6)	32	30 (96,8)	31	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		19 (86,4)	22	20 (90,9)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		12 (92,3)	13	17 (94,4)	18	n/d	n/d	n/d	b/d
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)										
do 32 mies.	Ogółem	IRC	137 (72,5)	189	50 (26,7)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
		INV	139 (73,5)	189	60 (32,1)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
12 tyg. ^{##}	Chorzy z ORR	IRC	124 (90,5)	137	16 (32,0)	50	20,27 (8,89; 46,22)	0,59 (0,45; 0,72)	2 (2; 3)	TAK
Całkowity odsetek odpowiedzi – ocena w obrębie czaszki (OIRR)										
do 32 mies.	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	25 (46,3)	54	11 (21,2)	52	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		15 (46,9)	32	9 (29,0)	31	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		16 (72,7)	22	6 (27,3)	22	n/d	n/d	n/d	b/d

	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		9 (69,2)	13	5 (27,8)	18	n/d	n/d	n/d	b/d
Odpowiedź całkowita (CR)										
do 32 mies.	Ogółem	IRC	1 (0,5)	189	0 (0,0)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
		INV	5 (2,6)	189	0 (0,0)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
Odpowiedź całkowita – ocena w obrębie czaszki (ICR)										
do 32 mies.	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	11 (20,4)	54	7 (13,5)	52	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		8 (25,0)	32	6 (19,4)	31	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		2 (9,1)	22	2 (9,1)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		2 (15,4)	13	2 (11,1)	18	n/d	n/d	n/d	b/d
Odpowiedź częściowa (PR)										
do 32 mies.	Ogółem	IRC	136 (72,0)	189	50 (26,7)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
		INV	134 (70,9)	189	60 (32,1)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
Odpowiedź częściowa – ocena w obrębie czaszki (IPR)										
do 32 mies.	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	14 (25,9)	54	4 (7,7)	52	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		7 (21,9)	32	3 (9,7)	31	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		14 (63,6)	22	4 (18,2)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		7 (53,8)	13	3 (16,7)	18	n/d	n/d	n/d	b/d
Stabilizacja choroby (SDi)										
do 32 mies.	Ogółem	IRC	23 (12,2)*	189	88 (47,1)**	187	n/d	n/d	n/d	b/d
		INV	30 (15,9)	189	82 (43,9)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
Stabilizacja choroby – ocena w obrębie czaszki (ISDi)										
do 32 mies.	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	23 (42,6)***	54	37 (71,1)^^	52	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		14 (43,8)^	32	21 (67,7)**	31	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		3 (13,6)	22	14 (63,6)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		3 (23,1)	13	12 (66,7)	18	n/d	n/d	n/d	b/d

Utrata odpowiedzi										
do 32 mies.	Chorzy z ORR	IRC	54 (39,4)	137	22 (44,0)	50	n/d	n/d	n/d	b/d
Progresja choroby (PD)										
do 32 mies.	Ogółem	IRC	19 (10,1)	189	26 (13,9)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
		INV	11 (5,8)	189	21 (11,2)	187	n/d	n/d	n/d	b/d
Progresja choroby – ocena w obrębie czaszki (IPD)										
do 32 mies.	Chorzy z przerzutami do mózgu ogółem	IRC	3 (5,6)	54	3 (5,8)	52	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		3 (9,4)	32	0 (0,0)	31	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu ogółem		1 (4,5)	22	1 (4,5)	22	n/d	n/d	n/d	b/d
	Chorzy z mierzalnymi przerzutami do mózgu bez wcześniejszej radioterapii		1 (7,7)	13	0 (0,0)	18	n/d	n/d	n/d	b/d

IRC – ang. *independent review committee* – niezależna komisja oceniająca, INV – ang. *inventors* – badacze, SAS - ang. *safety analysis set* – populacja, w której analizowano bezpieczeństwo, FAS – ang. *full analysis set* – cała analizowana populacja, PPS - ang. *per protocol analysis set* – analizowana populacja pacjentów zgodna z protokołem badania, do którego zostali przypisani podczas procedury randomizacji.

* analiza 3 chorych; u których nie odnotowano odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej dotyczy chorych bez mierzalnej choroby

** analiza 9 chorych; u których nie odnotowano odpowiedzi całkowitej lub progresji choroby dotyczy chorych bez mierzalnej choroby

*** analiza 20 chorych, u których nie odnotowano odpowiedzi całkowitej lub progresji choroby dotyczy chorych bez mierzalnej choroby

^ populacja chorych z przerzutami do mózgu oraz chorych z mierzalnymi przerzutami do mózgu obejmowała chorych; u których wykonano co najmniej jeden pomiar oprócz oceny na początku badania

^^ analiza 11 chorych; u których nie odnotowano odpowiedzi całkowitej lub progresji choroby dotyczy chorych bez mierzalnej choroby

^^^ analiza 23 chorych, u których nie odnotowano odpowiedzi całkowitej lub progresji choroby dotyczy chorych bez mierzalnej choroby

analiza *post-hoc*

prawdopodobieństwo określono w danych punktach czasowych (ang. *time point analysis*)

Jakość życia

Jakość życia w badaniu ASCEND-4 oceniono wykorzystując kwestionariusze LCSS, EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 oraz EQ-5D-5L.

Według autorów publikacji stosowanie CER wiązało się z poprawą wyników wszystkich domen kwestionariusza LCSS dotyczących objawów w porównaniu do stosowania CHEM, z czego przypadkiem czterech (tj.: ból w klatce piersiowej, kaszel, spływanie oddechu i zmęczenie) na sześć ocenianych domen poprawa była istotna. Średni wskaźnik obciążenia chorobą, całkowity niepokój związany z objawami oraz normalne funkcjonowanie, jak również ogólny wynik i ogólna jakość życia uległy znamiennej poprawie. Nie zaobserwowano natomiast różnic między grupami w przypadku domen dotyczących zmniejszenia łaknienia i krwioplucia.

Czas do pogorszenia objawów oceniany na podstawie kwestionariuszy LCSS i QLQ-LC13 w populacji FAS był znamienne statystycznie wyższy w grupie CER niż w grupie kontrolnej. Ocenie poddano najbardziej znaczące objawy, tj. ból w klatce piersiowej, kaszel i spływanie oddechu. Ryzyko wystąpienia pogorszenia tych objawów było zredukowane odpowiednio o 39% do 52% po zastosowaniu CER zamiast CTH.

Tabela 29. Czas do pogorszenia objawów – ocena na podstawie skali LCSS, QLQ-LC13 (populacja FAS) na podstawie badania ASCEND-4

Punkt końcowy	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas do pogorszenia objawów						
Komponenta złożona skali LCSS (ból w klatce piersiowej, kaszel, spływanie oddechu)	n/o (20,9; n/o)	189	18,4 (13,9; n/o)	187	0,61 (0,41; 0,90)	TAK p=0,0055

Punkt końcowy	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Komponenta złożona skali QLQ-LC13 (ból w klatce piersiowej, kaszel, spływanie oddechu)	23,6 (20,7; n/o)	189	12,6 (8,9; 14,9)	187	0,48 (0,34; 0,69)	TAK p<0,0001

FAS – ang. *full analysis set* – cała analizowana populacja.

Istotną statystycznie różnicę dla zmiany względem wartości początkowych na korzyść CER zaobserwowano w ogólnym wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L, jednak nie w skali VAS tego kwestionariusza.

W niemal wszystkich domenach dotyczących funkcjonowania kwestionariusza QLQ-C30 (z wyjątkiem funkcjonowania poznawczego) obserwowano statystycznie istotną przewagę CER nad CTH. Zmiana wyniku na plus świadczy o skutecznym działaniu leku. Większą skuteczność CER stwierdzono także w wielu domenach kwestionariusza QLQ-C30 dotyczących objawów (z wyjątkiem nudności i wymiotów, zmniejszenia łaknienia oraz biegunki), gdzie zmiana wyniku na minus świadczy o skuteczności terapii.

W prawie wszystkich ocenianych domenach kwestionariusza QLQ-LC13 dotyczących objawów charakterystycznych dla raka płuca (z wyjątkiem bólu ramienia lub barku i krwioplucia) wykazano statystycznie istotną przewagę CER nad CTH. Zmiana wyniku na minus świadczy o skutecznym leczeniu.

Tabela 30. Zmiana wyników dot. jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L, QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 (populacja FAS) na podstawie badania ASCEND-4

Punkt końcowy	CER		PEM+CIS/KAR		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Kwestionariusz EQ-5D-5L						
Wynik ogółem	b/d	189	b/d	187	0,04 (0,02; 0,07)	TAK p=0,0006
Skala EQ-5D-5L – VAS						
Wynik ogółem	b/d	189	b/d	187	2,3 (-0,03; 4,59)	NIE p=0,053
Kwestionariusz QLQ-C30 – domeny funkcjonowania						
Ogólna ocena stanu zdrowia	b/d	189	b/d	187	4,49 (1,98; 6,85)*	TAK p<0,001
Funkcjonowanie fizyczne	b/d	189	b/d	187	5,63 (3,12; 8,07)*	TAK p<0,001
Funkcjonowanie emocjonalne	b/d	189	b/d	187	3,90 (1,46; 6,34)*	TAK p<0,05
Funkcjonowanie społeczne	b/d	189	b/d	187	3,57 (0,09; 6,96)*	TAK p<0,05
Funkcjonowanie poznawcze	b/d	189	b/d	187	1,68 (-0,53; 4,05)*	NIE
Funkcjonowanie w rolach społecznych	b/d	189	b/d	187	7,41 (3,93; 10,80)*	TAK p<0,001
Kwestionariusz QLQ-C30 – domeny objawowe						
Zmęczenie	b/d	189	b/d	187	-5,00 (-7,78; -2,11)*	TAK p<0,001
Nudności i wymioty	b/d	189	b/d	187	3,44 (1,22; 5,67)*	TAK p<0,001
Ból	b/d	189	b/d	187	-2,78 (-5,33; -0,33)*	TAK p<0,05
Duszność	b/d	189	b/d	187	-7,33 (-10,00; -4,67)*	TAK p<0,001
Bezsenna	b/d	189	b/d	187	-4,67 (-7,56; -1,78)*	TAK p<0,05

Zmniejszenie łaknienia	b/d	189	b/d	187	-1,33 (-4,33; 1,78)*	NIE
Zaparcie	b/d	189	b/d	187	-4,44 (-6,56; -2,22)*	TAK p<0,001
Biegunka	b/d	189	b/d	187	22,1 (19,4; 24,8)*	TAK p<0,001
Trudności finansowe	b/d	189	b/d	187	-4,56 (-8,67; -0,44)*	TAK p<0,05
Kwestionariusz QLQ-LC13						
Duszność	b/d	189	b/d	187	-6,32 (-8,75; -3,82)*	TAK p<0,001
Ból w klatce piersiowej	b/d	189	b/d	187	-2,94 (-5,15; -0,74)*	TAK p<0,05
Ból ramienia lub barku	b/d	189	b/d	187	-2,35 (-4,78; 0,07)*	NIE
Ból w innych częściach ciała	b/d	189	b/d	187	-2,65 (-5,15; -0,07)*	TAK p<0,05
Kaszel	b/d	189	b/d	187	-7,72 (-10,2; -5,29)*	TAK p<0,001
Ból w jamie ustnej	b/d	189	b/d	187	-4,34 (-5,74; -2,94)*	TAK p<0,001
Zaburzenia połykania	b/d	189	b/d	187	-1,84 (-3,31; -0,44)*	TAK p<0,05
Neuropatia obwodowa	b/d	189	b/d	187	-5,59 (-8,09; -3,09)*	TAK p<0,001
Łysienie	b/d	189	b/d	187	-7,50 (-9,85; -5,07)*	TAK p<0,001
Krwioplucie	b/d	189	b/d	187	-0,52 (-1,18; 0,15)*	NIE

*dane odczytane z wykresu

Ocena skuteczności CER vs CTH – korekta grupy kontrolnej

W warunkach polskiej praktyki klinicznej w opiniowanej populacji chorych pemetreksed stosowany był do końca 2017 r. w ramach programu lekowego leczenia NDRP, który obejmował finansowaniem maksymalnie 6 cykli pemetreksedem w skojarzeniu z cisplatyną, bez leczenia podtrzymującego. Od 1 stycznia 2018 roku, pemetreksed został przeniesiony do katalogu chemioterapii. Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ, w ramach katalogu chemioterapii nie określono dopuszczalnej liczby stosowanych cykli pemetreksedu, jednakże można założyć, że forma leczenia nieuwzględniająca leczenia podtrzymującego jest kontynuowana.

Według aktualnych wytycznych Polskiej Unii Onkologii leczenie pemetreksedem powinno być ograniczone do 3-4 cykli, przy czym u chorych z postępującą odpowiedzią w kolejnych badaniach można zastosować dodatkowe 2 cykle (łącznie 6 cykli chemioterapii).

W związku z powyższym zdecydowano o pozostawieniu w raporcie wyników korekty danych pod kątem 6 cykli chemioterapii (w ramach analizy dodatkowej).

W związku z tym, aby odniesienie wyników badania *ASCEND-4* do praktyki klinicznej w Polsce było bardziej miarodajne, wnioskodawca przedstawił zastosowaną korektę kluczowych wyników wspomnianego badania. Korekta polegała na porównaniu wyników dla grupy otrzymującej CER względem CTH przedstawionych w badaniu *PROFILE 1014*, gdzie stosowano do 6 cykli chemioterapii (bez leczenia podtrzymującego).

Wyniki zaprezentowano przed i po zastosowaniu dopasowania o czynniki, które mogłyby zakłócać wyniki.

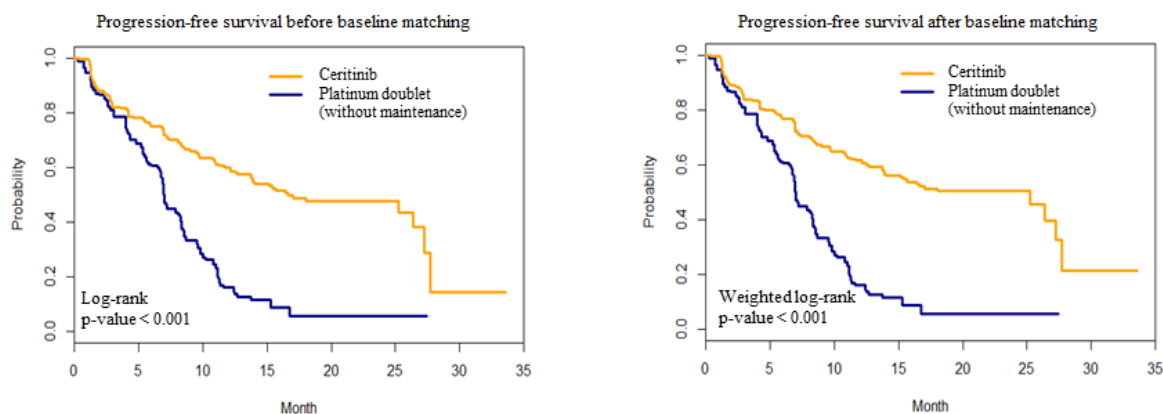
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Wyniki porównania wskazują na istotną statystycznie przewagę CER względem CTH (zarówno przed jak i po dostosowaniu wyników).

Tabela 31. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – porównanie pośrednie techniką MAIC

Analiza	Badanie ASCEND-4		Badanie PROFILE 1014		Wynik porównania pośredniego	
	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Przed dostosowaniem wyników	Populacja FAS		Populacja ITT		Okres obserwacji: około 32 mies.	
	16,6 (12,6; 27,2)	189	7,0 (6,7; 8,2)	171	0,34 (0,25; 0,45)	TAK p<0,001
Po dostosowaniu wyników	25,2 (13,9; n/o)	171*	7,0 (6,7; 8,2)	171	0,31 (0,23; 0,42)	TAK p<0,001

* efektywna próba po dostosowaniu wyników

Rysunek 5. Porównanie CER względem CTH bez podtrzymania dla PFS przed oraz po dostosowaniu wyników *before baseline matching* – przed dostosowaniem wyników; *after baseline matching* – po dostosowaniu wyników; *probability* – prawdopodobieństwo; *ceritinib* – CER; *platinum doublet (without maintenance)* – CTH bez podtrzymania; *month* – miesiąc

Czas przeżycia całkowitego

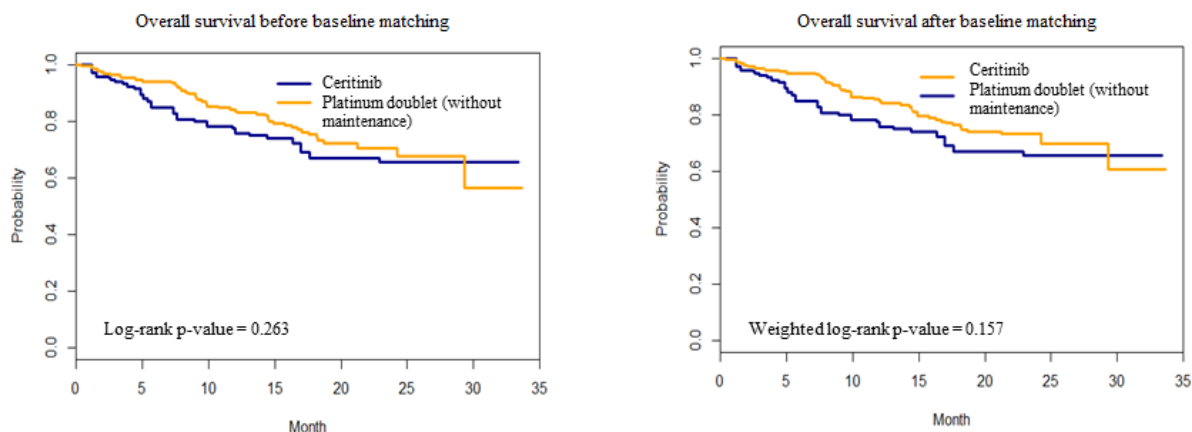
Odnotowano brak statystycznie istotnych różnic między grupami w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia zgonu.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej w tabeli i na rysunku.

Tabela 32. Czas przeżycia całkowitego (OS) – porównanie pośrednie techniką MAIC

Analiza	Badanie ASCEND-4		Badanie PROFILE 1014		Wynik porównania pośredniego	
	CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Przed dostosowaniem wyników	Populacja FAS		Populacja ITT		Okres obserwacji: około 32 mies.	
	n/o	189	n/o	171	0,79 (0,53; 1,19)	NIE p=0,259
Po dostosowaniu wyników	n/o	171*	n/o	171	0,74 (0,48; 1,12)	NIE p=0,155

* efektywna próba po dostosowaniu wyników



Rysunek 6. Porównanie CER względem CTH bez podtrzymania dla OS przed oraz po dostosowaniu wyników
before baseline matching – przed dostosowaniem wyników; *after baseline matching* – po dostosowaniu wyników; *probability* – prawdopodobieństwo; *ceritinib* – CER; *platinum doublet (without maintenance)* – CTH bez podtrzymania; *month* – miesiąc

Komentarz AOTMiT:

Wykres K-P dla porównania CER względem CTH bez podtrzymania dla OS przed dostosowaniem wyników (z lewej) sugeruje błędne (odwrotne) oznaczenie krzywych CER i CTH.

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa CER 450 mg vs CER 750

Tabela 33. Ocena profilu bezpieczeństwa certynibu stosowanego w dawce 450 mg z posiłkiem i w dawce 750 mg na czczo na podstawie ASCEND-8 (Cho 2017)

OBS: mediana czasu leczenia [mies.]	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER 450 mg		CER 750 mg		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)*	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem										
CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	2 (4,5)	44	2 (4,4)	45	1,02 (0,14; 7,61)	0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE
		3. lub 4.	2 (4,5)	44	1 (2,2)	45	2,10 (0,18; 23,98)	0,02 (-0,05; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit o podejrzanym związku z badanym lekiem										
CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	23 (52,3)	44	29 (64,4)	45	0,60 (0,26; 1,41)	-0,12 (-0,33; 0,08)	n/d	NIE
		3. lub 4.	0 (0,0)	44	3 (6,7)	45	0,13 (0,01; 1,30)	-0,07 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem										
CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	37 (84,1)	44	38 (84,4)	45	0,97 (0,31; 3,05)	-0,004 (-0,15; 0,15)	n/d	NIE
		3. lub 4.	18 (40,9)	44	12 (26,7)	45	1,90 (0,78; 4,65)	0,14 (-0,05; 0,34)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	6 (13,6)	44	7 (15,6)	45	0,86 (0,26; 2,79)	-0,02 (-0,17; 0,13)	n/d	NIE
		3. lub 4.	5 (11,4)	44	6 (13,3)	45	0,83 (0,23; 2,96)	-0,02 (-0,16; 0,12)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane										
CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	44 (100,0)	44	45 (100,0)	45	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		3. lub 4.	24 (54,5)	44	18 (40,0)	45	1,80 (0,78; 4,17)	0,15 (-0,06; 0,35)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
CER 450 mg: 3,1		Dowolny	12 (27,3)	44	10 (22,2)	45	1,31 (0,50; 3,45)	0,05 (-0,13; 0,23)	n/d	NIE

CER 750 mg: 3,7	Zmniejszenie łaknienia	3. lub 4.	0 (0,0)	44	0 (0,0)	45	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Zmniejszenie masy ciała	Dowolny	9 (20,5)	44	9 (20,0)	45	1,03 (0,37; 2,89)	0,00 (-0,16; 0,17)	n/d	NIE
		3. lub 4.	0 (0,0)	44	0 (0,0)	45	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Ogółem	Dowolny	29 (65,9)	44	36 (80,0)	45	0,48 (0,19; 1,26)	-0,14 (-0,32; 0,04)	n/d	NIE
		3. lub 4.	0 (0,0)	44	4 (8,9)	45	0,13 (0,02; 0,95)	-0,09 (-0,18; 0,002)	n/d	NIE
	Biegunka	Dowolny	21 (47,7)	44	29 (64,4)	45	0,50 (0,22; 1,18)	-0,17 (-0,37; 0,04)	n/d	NIE
		3. lub 4.	0 (0,0)	44	0 (0,0)	45	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Nudności	Dowolny	20 (45,5)	44	28 (62,2)	45	0,51 (0,22; 1,18)	-0,17 (-0,37; 0,04)	n/d	NIE
		3. lub 4.	0 (0,0)	44	3 (6,7)	45	0,13 (0,01; 1,30)	-0,07 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE
	Ból brzucha	Dowolny	10 (22,7)	44	14 (31,1)	45	0,65 (0,25; 1,68)	-0,08 (-0,27; 0,10)	n/d	NIE
		3. lub 4.	0 (0,0)	44	0 (0,0)	45	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
	Wymioty	Dowolny	10 (22,7)	44	19 (42,2)	45	0,40 (0,16; 1,01)	-0,19 (-0,39; -0,005)	6 (3; 200)	TAK
		3. lub 4.	0 (0,0)	44	3 (6,7)	45	0,13 (0,01; 1,30)	-0,07 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Zmęczenie	Dowolny	5 (11,4)	44	12 (26,7)	45	0,35 (0,11; 1,10)	-0,15 (-0,31; 0,01)	n/d	NIE
		3. lub 4.	0 (0,0)	44	1 (2,2)	45	0,14 (0,003; 6,98)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
CER 450 mg: 3,1 CER 750 mg: 3,7	Zwiększona aktywność AIAT	Dowolny	12 (27,3)	44	7 (15,6)	45	2,04 (0,72; 5,78)	0,12 (-0,05; 0,29)	n/d	NIE
		3. lub 4.	5 (11,4)	44	2 (4,4)	45	2,76 (0,51; 15,03)	0,07 (-0,04; 0,18)	n/d	NIE
	Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	11 (25,0)	44	7 (15,6)	45	1,81 (0,63; 5,20)	0,09 (-0,07; 0,26)	n/d	NIE
		3. lub 4.	1 (2,3)	44	1 (2,2)	45	1,02 (0,06; 16,89)	0,00 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	Dowolny	11 (25,0)	44	12 (26,7)	45	0,92 (0,35; 2,37)	-0,02 (-0,20; 0,17)	n/d	NIE
		3. lub 4.	8 (18,2)	44	6 (13,3)	45	1,44 (0,46; 4,57)	0,05 (-0,10; 0,20)	n/d	NIE

*ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego

Komentarz AOTMiT – aktualizacja wyników badania ASCEND-8

Poniżej przedstawiono najnowsze wyniki dotyczące skuteczności certynibu (data odcięcia: 27 marca 2018 r.) w dawce 450 mg, które zostały zaprezentowane w postaci posteru (publikacja Cho 2018) na kongresie ESMO 2018. Wyniki skuteczności przedstawiono dla zarówno wcześniej leczonych KRYZ jak i uprzednio nieleczonych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ALK+. Dane stanowią 2 część badania ASCEND-8 przedstawionego przez wnioskodawcę.

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli ≥ 1 zdarzenia niepożądanego niezależnie od związku badanego leku był taki sam w ramieniu 450 mg i w ramieniu 750 mg - 99,1%. Zdarzenia niepożądane ogółem, związane z przyjmowanym lekiem występowały nieznacznie rzadziej w ramieniu CER 450 mg (88,9% vs 92,9%). Zdarzenia niepożądane wymagające dostosowania dawki leku bądź przerwania leczenia występowały częściej w grupie pacjentów stosujących CER 750 mg.

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane ogółem na podstawie ASCEND-8 w populacji FAS (poster Cho 2018)

	Certynib 450 mg z pożywieniem N = 108		Certynib 750 mg na czczo N = 110	
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3/4 n (%)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3/4 n (%)
Zdarzenia niepożądane Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem	107 (99,1) 96 (88,9)	70 (64,8) 44 (40,7)	109 (99,1) 102 (92,7)	68 (61,8) 51 (46,4)
Ciężkie zdarzenia niepożądane Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem	31 (28,7) 7 (6,5)	26 (24,1) 5 (4,6)	30 (27,3) 10 (9,1)	25 (22,7) 9 (8,2)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania	8 (7,4)	7 (6,5)	8 (7,3)	6 (5,5)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do konieczności dostosowania dawki	19 (17,6)	9 (8,3)	44 (40,0)	14 (12,7)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	49 (45,4)	33 (30,6)	77 (70,0)	44 (40,0)

FAS – ang. *full analysis set* – cała analizowana populacja

Źródło: Cho 2018

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia układu pokarmowego (biegunka, wymioty i nudności). W grupie otrzymującej CER 450 mg raportowano mniej przypadków toksycznego wpływu badanego leku na przewód pokarmowy (wszystkie stopnie) w porównaniu z ramieniem stosującym CER 750 mg na czczo.

Tabela 35. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (≥35%) na podstawie ASCEND-8 w populacji FAS (poster Cho 2018)

	Certynib 450 mg z pożywieniem N = 108		Certynib 750 mg na czczo N = 110	
	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3/4 n (%)	Wszystkie stopnie n (%)	Stopień 3/4 n (%)
Biegunka	62 (57,4)	1 (0,9)	87 (79,1)	10 (9,1)
Wymioty	42 (38,9)	2 (1,9)	70 (63,6)	4 (3,6)
Nudności	45 (41,7)	0	63 (57,3)	6 (5,5)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	44 (40,7)	19 (17,6)	45 (40,9)	25 (22,7)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	38 (35,2)	8 (7,4)	41 (37,3)	11 (10,0)

FAS – ang. *full analysis set* – cała analizowana populacja

Źródło: Cho 2018

Stosowanie CER 450 mg związane było z mniejszą liczbą działań niepożądanych przewodu pokarmowego związanych z przerywaniem leczenia i dostosowywaniem dawki w porównaniu do CER 750 mg.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane związane z układem pokarmowym na podstawie ASCEND-8 w populacji FAS (poster Cho 2018)

	Certynib 450 mg z pożywieniem, N = 108		Certynib 750 mg na czczo, N = 110	
	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień 3/4, n (%)	Wszystkie stopnie, n (%)	Stopień 3/4, n (%)
Toksyczność dla żołądka wymagająca przerwania leczenia				
Biegunka	0	0	0	0
Wymioty	0	0	0	0
Nudności	0	0	0	0
Toksyczność dla układu pokarmowego wymagająca dostosowania dawki				
Biegunka	0	0	7 (6,4)	2 (1,8)
Wymioty	0	0	9 (8,2)	3 (2,7)
Nudności	1 (0,9)	1 (0,9)	5 (4,5)	1 (0,9)

Toksyczność dla układu pokarmowego wymagająca przerwania leczenia				
Biegunka	7 (6,5)	0	20 (18,2)	4 (3,6)
Wymioty	1 (0,9)	0	12 (10,9)	4 (3,6)
Nudności	1 (0,9)	0	10 (9,1)	3 (2,7)

FAS – ang. *full analysis set* – cała analizowana populacja

Źródło: Cho 2018

W sumie 11 pacjentów (10,2%) w ramieniu stosującym CER 450 mg, 12 pacjentów (14,0%) w ramieniu CER 600 mg i 8 pacjentów (7,3%) w ramieniu CER 750 mg zmarło podczas okresu leczenia. Spośród nich 22 pacjentów zmarło z przyczyn związanych ze wskazaniem do badania, a 9 pacjentów zmarło z innych przyczyn.

4.2.1.4. Wyniki oceny bezpieczeństwa CER 750 mg vs CTH

Na podstawie wyników badania *ASCEND-4* dokonano oceny bezpieczeństwa certynibu w porównaniu z pemetreksesem stosowanym łącznie z cisplatyną lub karboplatiną. Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem;
- zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- ciężkie zdarzenie niepożądane
- zdarzenia niepożądane.

Mediana czasu ekspozycji na CER wynosiła 66,4 tygodnia (IQR: 30,0; 83,7), natomiast w przypadku PEM+CIS/KAR – 26,9 tyg. (IQR: 13,0; 62,3). Profil bezpieczeństwa monitorowano do 30 dni po zakończeniu leczenia. Grupa badana była więc obserwowana ponad dwukrotnie dłużej niż kontrolna, co należy mieć na względzie podczas interpretacji wyników.

Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem

Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem zgłaszano z podobną częstością w grupie chorych stosujących CER i w grupie chorych stosujących PEM + CIS/KAR zarówno w przypadku zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia (odpowiednio 15,9% vs 15,4%), jak i 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 12,2% vs 12,6%).

Tabela 37. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	30 (15,9)	189	27 (15,4)	175
			3. lub 4.	23 (12,2)	189	22 (12,6)	175

Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem

Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem zgłaszano częściej w grupie CER niż PEM + CIS/KAR. Dotyczy to zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem o dowolnym nasileniu (odpowiednio 97,4% vs 89,1%) oraz 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 65,1% vs 40,0%).

Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem							
<i>ASCEND-4 (Soria 2017)</i>	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	184 (97,4)	189	156 (89,1)	175
			3. lub 4.	123 (65,1)	189	70 (40,0)	175
Zaburzenia krwi i układu chłonnego o podejrzanym związku z badanym lekiem							
<i>ASCEND-4 (EMA 2017)</i>	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Leukopenia	Dowolny	3 (1,6)	189	15 (8,6)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Niedokrwistość	Dowolny	13 (6,9)	189	50 (28,6)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	10 (5,7)	175
		Neutropenia	Dowolny	6 (3,2)	189	36 (20,6)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	18 (10,3)	175
		Trombocytopenia	Dowolny	2 (1,1)	189	16 (9,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	5 (2,9)	175
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania o podejrzanym związku z badanym lekiem							
<i>ASCEND-4 (EMA 2017)</i>	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Obrzęk obwodowy	Dowolny	4 (2,1)	189	12 (6,9)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Zmniejszenie masy ciała	Dowolny	29 (15,3)	189	17 (9,7)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	1 (0,6)	175
		Zmniejszenie łaknienia	Dowolny	48 (25,4)	189	42 (24,0)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia żołądka i jelit o podejrzanym związku z badanym lekiem							
<i>ASCEND-4 (EMA 2017)</i>	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Biegunka	Dowolny	152 (80,4)	189	12 (6,9)	175
			3. lub 4.	8 (4,2)	189	2 (1,1)	175
		Ból brzucha	Dowolny	39 (20,6)	189	3 (1,7)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175
		Ból w nadbrzuszu	Dowolny	33 (17,5)	189	6 (3,4)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
		Nudności	Dowolny	121 (64,0)	189	89 (50,9)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	8 (4,6)	175
		Niestrawność	Dowolny	9 (4,8)	189	5 (2,9)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Wymioty	Dowolny	108 (57,1)	189	51 (29,1)	175
			3. lub 4.	9 (4,8)	189	8 (4,6)	175
		Zaparcie	Dowolny	18 (9,5)	189	23 (13,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	7 (3,7)	189	17 (9,7)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej o podejrzanym związku z badanym lekiem							
<i>ASCEND-4 (EMA 2017)</i>	CER: 66,4 (30,0; 83,7)	Łysienie	Dowolny	3 (1,6)	189	16 (9,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175

	PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Wysypka	Dowolny	21 (11,1)	189	8 (4,6)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Astenia	Dowolny	21 (11,1)	189	28 (16,0)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	4 (2,3)	175
		Zmęczenie	Dowolny	42 (22,2)	189	39 (22,3)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	3 (1,7)	175
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zmniejszenie stężenie hemoglobiny	Dowolny	5 (2,6)	189	11 (6,3)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	3 (1,7)	175
		Zmniejszenie liczby białych krwinek	Dowolny	6 (3,2)	189	31 (17,7)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	7 (4,0)	175
		Zmniejszenie liczby neutrofilii	Dowolny	5 (2,6)	189	26 (14,9)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	9 (5,1)	175
		Zmniejszenie liczby płytek krwi	Dowolny	2 (1,1)	189	10 (5,7)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Dowolny	37 (19,6)	189	14 (8,0)	175
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	0 (0,0)	175
		Wydłużenie odcinka QT w EKG	Dowolny	19 (10,1)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	1 (0,6)	175
		Zmniejszony klirens kreatyniny	Dowolny	11 (5,8)	189	6 (3,4)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175
		Zwiększona aktywność amylazy	Dowolny	14 (7,4)	189	6 (3,4)	175
			3. lub 4.	6 (3,2)	189	2 (1,1)	175
		Zwiększona aktywność AlAT	Dowolny	112 (59,3)	189	30 (17,1)	175
			3. lub 4.	56 (29,6)	189	2 (1,1)	175
		Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	96 (50,8)	189	26 (14,9)	175
			3. lub 4.	30 (15,9)	189	2 (1,1)	175
		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	Dowolny	47 (24,9)	189	5 (2,9)	175
			3. lub 4.	12 (6,3)	189	1 (0,6)	175
		Zwiększona aktywność GGT	Dowolny	66 (34,9)	189	12 (6,9)	175
			3. lub 4.	50 (26,5)	189	3 (1,7)	175

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów)

- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

W kategorii zaburzeń metabolizmu i odżywiania, jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, co do których istniało podejrzenie, że mają związek z badanym lekiem zgłaszano cukrzycę, w tym typu II, hiperglikemię i zdarzenia związane z hiperglikemią ogółem. Wszystkie występowały z niewielką i zbliżoną częstością w obydwu grupach. Spośród nich, jako ciężkie zakwalifikowano kilka przypadków hiperglikemii i zdarzenia związane z hiperglikemią ogółem.

Tabela 39. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Hiperglikemia	Dowolny	21 (11,1)	189	13 (7,4)	175
			3. lub 4.	12 (6,3)	189	5 (2,9)	175
		Zdarzenia związane z hiperglikemią ogółem	Dowolny	24 (12,7)	189	17 (9,7)	175
			3. lub 4.	15 (7,9)	189	9 (5,1)	175

- Zaburzenia żołądka i jelit**

Ogółem zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit występowały częściej w grupie badanej niż kontrolnej (92% vs 58%). Jako zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w kategorii zaburzeń żołądka i jelit o podejrzanym związku z badanym lekiem zgłaszano biegunkę, nudności i wymioty (zaburzenia te występowały częściej w grupie CER, także w ujęciu ogólnym). Ciężkie zdarzenia w tej kategorii raportowane były jednak u niewielkiego i zbliżonego odsetka chorych.

Zaburzenia żołądka i jelit były jednymi z najczęściej zgłaszanych w badaniu zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania.

Tabela 40. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit ogółem	Dowolny	175 (92,6)	189	102 (58,3)	175
		Biegunka	Dowolny	152 (80,4)	189	12 (6,9)	175
		Nudności	Dowolny	121 (64,0)	189	89 (50,9)	175
		Wymioty	Dowolny	108 (57,1)	189	51 (29,1)	175
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit ogółem	Dowolny	12 (6,3)	189	10 (5,7)	175
		Biegunka	Dowolny	3 (1,6)	189	3 (1,7)	175
		Nudności	Dowolny	6 (3,2)	189	5 (2,9)	175
		Wymioty	Dowolny	7 (3,7)	189	6 (3,4)	175
Zaburzenia żołądka i jelit							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zdarzenia związane z zaburzeniami żołądka i jelit ogółem	Dowolny	179 (94,7)	189	113 (64,6)	175
			3. lub 4.	21 (11,1)	189	14 (8,0)	175
		Biegunka	Dowolny	160 (84,7)	189	19 (10,9)	175
			3. lub 4.	10 (5,3)	189	2 (1,1)	175
		Nudności	Dowolny	130 (84,7)	189	97 (55,4)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	9 (5,1)	175
		Wymioty	Dowolny	125 (66,1)	189	63 (36,0)	175
			3. lub 4.	10 (5,3)	189	10 (5,7)	175

- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w kategorii zaburzenia wątroby i dróg żółciowych o podejrzanym związku z badanym lekiem zgłaszano częściej wśród chorych przyjmujących CER niż CTH (67% vs 23%).

Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zdarzenia związane z hepato-toksycznością ogółem	Dowolny	126 (66,7)	189	41 (23,4)	175
		Zapalenie wątroby	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Ostre zapalenie wątroby	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
		Uszkodzenie komórek wątroby	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zdarzenia związane z hepato-toksycznością ogółem	Dowolny	130 (68,8)	189	53 (30,3)	175
			3. lub 4.	93 (49,2)	189	10 (5,7)	175
		Cholestaza	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Hepato-toksyczność	Dowolny	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
		Hipertransaminazemia	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Hiperbilirubinemia	Dowolny	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Nieprawidłowa czynność wątroby	Dowolny	3 (1,6)	189	1 (0,6)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
		Ostre zapalenie wątroby	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
		Uszkodzenie komórek wątroby	Dowolny	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
Uszkodzenie wątroby	Dowolny	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		
	3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175		

Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

Jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania zgłaszano przypadki zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych o podejrzanym związku z badanym lekiem. Najczęściej odnotowywano zwiększenie aktywności AlAT (u 59,3% vs 17,1% chorych). Ciężkie zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych zgłoszono tylko u pojedynczych chorych. W ujęciu ogólnym najczęściej zgłaszano zwiększenie aktywności AlAT, AspAT oraz GGT. Zdarzenia te obserwowano częściej u chorych przyjmujących opiniowaną technologię medyczną jednak należy uwzględnić fakt, że czas na ich raportowanie był dwukrotnie dłuższy niż w grupie chorych przyjmujących CTH.

Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych szczególnego zainteresowania

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych o podejrzanym związku z badanym lekiem							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7)	Wydłużenie odcinka QT w EKG	Dowolny	19 (10,1)	189	2 (1,1)	175

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
	PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zwiększona aktywność AIAT	Dowolny	112 (59,3)	189	30 (17,1)	175
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Wydłużenie odcinka QT w EKG	Dowolny	21 (11,1)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	1 (0,6)	175
		Zdarzenia związane z wydłużeniem odcinka QT w EKG ogółem	Dowolny	21 (11,1)	189	5 (2,9)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	3 (1,7)	175
		Zwiększona aktywność AIAT	Dowolny	114 (60,3)	189	38 (21,7)	175
			3. lub 4.	58 (30,7)	189	5 (2,9)	175
		Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	100 (52,9)	189	34 (19,4)	175
			3. lub 4.	32 (16,9)	189	3 (1,7)	175
		Zwiększona aktywność GGT	Dowolny	70 (37,0)	189	18 (10,3)	175
			3. lub 4.	54 (28,6)	189	3 (1,7)	175

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem zgłaszano z porównywalną częstością w obydwu grupach.

Tabela 43. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	70 (37,0)	189	62 (35,4)	175
			3. lub 4.	59 (31,2)	189	53 (30,3)	175

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym wymagające dodatkowego leczenia) zgłaszano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (odpowiednio 100% vs 97,1% i 95,2% vs 91,4%).

Z kolei zdarzenia niepożądane wymagające zmiany dawki leku lub przerwania podawania leku odnotowywano znacznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (80% vs 45%).

Tabela 44. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS: mediana czasu leczenia (IQR) [tyg.] + 30 dni	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	CER		PEM+CIS/KAR	
				n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane							
ASCEND-4 (Soria 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	189 (100,0)	189	170 (97,1)	175
			3. lub 4.	148 (78,3)	189	108 (61,7)	175
Wymagające zmiany dawki leku / przerwania podawania leku*		Dowolny	152 (80,4)	189	78 (44,6)	175	
		3. lub 4.	108 (57,1)	189	46 (26,3)	175	
ASCEND-4 (EMA 2017)		Zdarzenia niepożądane wymagające dodatkowego leczenia	Dowolny	180 (95,2)	189	160 (91,4)	175
			3. lub 4.	83 (43,9)	189	82 (46,9)	175

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	93 (49,2)	189	80 (45,7)	175		
			3. lub 4.	15 (7,9)	189	16 (9,1)	175		
		Grypa	Dowolny	11 (5,8)	189	10 (5,7)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175		
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	18 (9,5)	189	16 (9,1)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175		
		Zapalenie nosa i gardła	Dowolny	12 (6,3)	189	9 (5,1)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
		Zapalenie płuc	Dowolny	11 (5,8)	189	9 (5,1)	175		
			3. lub 4.	6 (3,2)	189	5 (2,9)	175		
		Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
		ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	43 (22,8)	189	87 (49,7)	175
3. lub 4.	6 (3,2)				189	34 (19,4)	175		
Leukopenia	Dowolny			6 (3,2)	189	16 (9,1)	175		
	3. lub 4.			0 (0,0)	189	1 (0,6)	175		
ASCEND-4 (Soria 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Niedokrwistość		Dowolny	28 (14,8)	189	62 (35,4)	175	
				3. lub 4.	4 (2,1)	189	13 (7,4)	175	
		Neutropenia		Dowolny	9 (4,8)	189	38 (21,7)	175	
				3. lub 4.	1 (0,5)	189	19 (10,9)	175	
Trombocytopenia		Dowolny	3 (1,6)	189	18 (10,3)	175			
		3. lub 4.	1 (0,5)	189	6 (3,4)	175			
Zaburzenia układu immunologicznego									
ASCEND-4 (EMA 2017)		CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	5 (2,6)	189	4 (2,3)	175	
	3. lub 4.			0 (0,0)	189	1 (0,6)	175		
	Obrzęk twarzy		Dowolny	2 (1,1)	189	10 (5,7)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	95 (50,3)	189	85 (48,6)	175		
			3. lub 4.	26 (13,8)	189	20 (11,4)	175		
Hiperglikemia		Dowolny	21 (11,1)	189	13 (7,4)	175			
		3. lub 4.	12 (6,3)	189	5 (2,9)	175			
Hipofosfatemia		Dowolny	8 (4,2)	189	0 (0,0)	175			
		3. lub 4.	3 (1,6)	189	0 (0,0)	175			
ASCEND-4 (Soria 2017)		CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Hipokaliemia	Dowolny	11 (5,8)	189	9 (5,1)	175	
				3. lub 4.	4 (2,1)	189	5 (2,9)	175	
			Hiponatremia	Dowolny	11 (5,8)	189	11 (6,3)	175	
				3. lub 4.	8 (4,2)	189	6 (3,4)	175	
Obrzęk obwodowy			Dowolny	10 (5,3)	189	26 (14,9)	175		
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175		
Zmniejszenie łaknienia			Dowolny	64 (33,9)	189	55 (31,4)	175		
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	2 (1,1)	175		
Zmniejszenie masy ciała			Dowolny	45 (23,8)	189	26 (14,9)	175		
			3. lub 4.	7 (3,7)	189	1 (0,6)	175		

Zaburzenia psychiczne							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	34 (18,0)	189	30 (17,1)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	6 (3,4)	175
Zaburzenia układu nerwowego							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	78 (41,3)	189	65 (37,1)	175
			3. lub 4.	7 (3,7)	189	8 (4,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Bezsenność	Dowolny	17 (9,0)	189	17 (9,7)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ból głowy	Dowolny	31 (16,4)	189	21 (12,0)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Lęk (ang. <i>anxiety</i>)	Dowolny	5 (2,6)	189	5 (2,9)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Parestezja	Dowolny	11 (5,8)	189	9 (5,1)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zaburzenia smaku	Dowolny	17 (9,0)	189	10 (5,7)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)	Dowolny	22 (11,6)	189	17 (9,7)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia oka							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	21 (11,1)	189	29 (16,6)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia serca							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	28 (14,8)	189	18 (10,3)	175
			3. lub 4.	8 (4,2)	189	5 (2,9)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Duszność	Dowolny	29 (15,3)	189	35 (20,0)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	11 (6,3)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Tachykardia typu <i>torsade de pointes</i>	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (FDA 2017)		Wysięk osierdziowy i zapalenie osierdzia	Dowolny	8 (4,2)	189	4 (2,3)	175
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	2 (1,1)	175
Zaburzenia naczyniowe							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	16 (8,5)	189	31 (17,7)	175
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	10 (5,7)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Nadciśnienie	Dowolny	2 (1,1)	189	12 (6,9)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	4 (2,3)	175
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	100 (52,9)	189	93 (53,1)	175
			3. lub 4.	14 (7,4)	189	22 (12,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Kaszel	Dowolny	46 (24,3)	189	28 (16,0)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Kaszel mokry (produktywny)	Dowolny	10 (5,3)	189	8 (4,6)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175

		Katar	Dowolny	10 (5,3)	189	5 (2,9)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Niekardiologiczny ból w klatce piersiowej	Dowolny	38 (20,1)	189	17 (9,7)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Śródmiąższowa choroba płuc / stan zapalny płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	Dowolny	4 (2,1)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)		Wysięk opłucnowy	Dowolny	12 (6,3)	189	6 (3,4)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	2 (1,1)	175
		Zatorowość płucna	Dowolny	4 (2,1)	189	10 (5,7)	175
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	7 (4,0)	175
Zaburzenia żołądka i jelit							
ASCEND-4 (EMA 2017)		Ogółem	Dowolny	181 (95,8)	189	137 (78,3)	175
			3. lub 4.	29 (15,3)	189	16 (9,1)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Biegunka	Dowolny	160 (84,7)	189	19 (10,9)	175
			3. lub 4.	10 (5,3)	189	2 (1,1)	175
		Ból brzucha	Dowolny	47 (24,9)	189	13 (7,4)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175
		Ból jamy ustnej i gardła	Dowolny	11 (5,8)	189	6 (3,4)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Ból w nadbrzuszu	Dowolny	39 (20,6)	189	10 (5,7)	175		
	3. lub 4.	3 (1,6)	189	0 (0,0)	175		
ASCEND-4 (FDA 2017)		Ból brzucha lub nadbrzusza, dyskomfort w obrębie brzucha lub nadbrzusza	Dowolny	76 (40,2)	189	23 (13,1)	175
			3. lub 4.	7 (3,7)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)		Niestrawność	Dowolny	16 (8,5)	189	9 (5,1)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (FDA 2017)		Niestrawność, żołądkowo- przełykowa choroba refluksowa, zaburzenia połykania	Dowolny	28 (14,8)	189	14 (8,0)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Nudności	Dowolny	130 (68,8)	189	97 (55,4)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	9 (5,1)	175
		Wymioty	Dowolny	125 (66,1)	189	63 (36,0)	175
			3. lub 4.	10 (5,3)	189	10 (5,7)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)		Wzdęcie brzucha	Dowolny	15 (7,9)	189	4 (2,3)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
		Zapalenie jamy ustnej	Dowolny	10 (5,3)	189	19 (10,9)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zapalenie trzustki	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zaparcie	Dowolny	36 (19,0)	189	38 (21,7)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7)	Ogółem	Dowolny	13 (6,9)	189	4 (2,3)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	1 (0,6)	175

ASCEND-4 (Soria 2017)	PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Uszkodzenie wątroby według reguły Hy'a	Dowolny	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	74 (39,2)	189	53 (30,3)	175
			3. lub 4.	6 (3,2)	189	1 (0,6)	175
		Łysienie	Dowolny	9 (4,8)	189	16 (9,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Suchość skóry	Dowolny	7 (3,7)	189	7 (4,0)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Świąd	Dowolny	19 (10,1)	189	8 (4,6)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
		Wysypka	Dowolny	28 (14,8)	189	11 (6,3)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (FDA 2017)		Wysypka, trądzikowe zapalenie skóry, wysypka grudkowo- plamkowa	Dowolny	40 (21,2)	189	14 (8,0)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	93 (49,2)	189	77 (44,0)	175
			3. lub 4.	6 (3,2)	189	10 (5,7)	175
		Ból karku	Dowolny	7 (3,7)	189	3 (1,7)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
		Ból mięśni	Dowolny	7 (3,7)	189	9 (5,1)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,5)	175
		Ból mięśniowo- szkieletowy	Dowolny	21 (11,1)	189	11 (6,3)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	1 (0,6)	175
		Ból mięśniowo- szkieletowy w klatce piersiowej	Dowolny	12 (6,3)	189	6 (3,4)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Ból pleców	Dowolny	36 (19,0)	189	32 (18,3)	175
			3. lub 4.	3 (1,6)	189	4 (2,3)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)		Ból stawów	Dowolny	18 (9,5)	189	17 (9,7)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
		Ból w kończynie	Dowolny	21 (11,1)	189	13 (7,4)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	0 (0,0)	175
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	19 (10,1)	189	13 (7,4)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	1 (0,6)	175
		Zmniejszony klirens kreatyniny	Dowolny	13 (6,9)	189	6 (3,4)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7)	Ogółem	Dowolny	132 (69,8)	189	118 (67,4)	175
			3. lub 4.	21 (11,1)	189	15 (8,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)	PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Astenia	Dowolny	33 (17,5)	189	36 (20,6)	175
			3. lub 4.	5 (2,6)	189	6 (3,4)	175
		Gorączka	Dowolny	34 (18,0)	189	24 (13,7)	175

			3. lub 4.	0 (0,0)	189	2 (1,1)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)		Krwioplucie	Dowolny	10 (5,3)	189	13 (7,4)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zmęczenie	Dowolny	55 (29,1)	189	52 (29,7)	175
			3. lub 4.	8 (4,2)	189	5 (2,9)	175
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
ASCEND-4 (EMA 2017)		Ogółem	Dowolny	149 (78,8)	189	102 (58,3)	175
			3. lub 4.	108 (57,1)	189	33 (18,9)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Wydłużenie odcinka QT w EKG	Dowolny	21 (11,1)	189	2 (1,1)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)		Zmniejszona bezwzględna liczba limfocytów	3.	15 (7,9)	189	31 (17,7)	175
			4.	5 (2,6)	189	3 (1,7)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zmniejszenie liczby białych krwinek	Dowolny	7 (3,7)	189	31 (17,7)	175
			3. lub 4.	0 (0,0)	189	7 (4,0)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)		Zmniejszenie liczby neutrofilii	Dowolny	5 (2,6)	189	26 (14,9)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	9 (5,1)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)		Zmniejszenie liczby płytek krwi	Dowolny	4 (2,1)	189	10 (5,7)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	2 (1,1)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Dowolny	6 (3,2)	189	11 (6,3)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	3 (1,7)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zwiększona aktywność AIAT	Dowolny	114 (60,3)	189	38 (21,7)	175
			3. lub 4.	58 (30,7)	189	5 (2,9)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zwiększona aktywność AspAT	Dowolny	100 (52,9)	189	34 (19,4)	175
			3. lub 4.	32 (16,9)	189	3 (1,7)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zwiększona aktywność GGT	Dowolny	70 (37,0)	189	18 (10,3)	175
			3. lub 4.	54 (28,6)	189	3 (1,7)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	Dowolny	55 (29,1)	189	8 (4,6)	175
			3. lub 4.	14 (7,4)	189	1 (0,6)	175
ASCEND-4 (Soria 2017)		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Dowolny	42 (22,2)	189	17 (9,7)	175
			3. lub 4.	4 (2,1)	189	0 (0,0)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)		Zwiększona aktywność amylazy	Dowolny	19 (10,1)	189	9 (5,1)	175
			3. lub 4.	9 (4,8)	189	3 (1,7)	175
ASCEND-4 (EMA 2017)		Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	Dowolny	11 (5,8)	189	1 (0,6)	175
			3. lub 4.	1 (0,5)	189	0 (0,0)	175
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
ASCEND-4 (EMA 2017)	CER: 66,4 (30,0; 83,7) PEM+CIS/KAR: 26,9 (13,0; 62,3) Data odcięcia: 24.06.2016	Ogółem	Dowolny	18 (9,5)	189	11 (6,3)	175
			3. lub 4.	2 (1,1)	189	0 (0,0)	175

* główną przyczyną była toksyczność żołądkowo-jelitowa i zaburzenia funkcji wątroby

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie – CER vs KRYZ

W celu porównania ocenianej interwencji i do analizy włączono również randomizowane, otwarte badanie *PROFILE 1014* (główna publikacja *Solomon 2014*) porównujące KRYZ względem CTH.

W badaniu *PROFILE 1014* uczestniczyli dorośli chorzy wcześniej nieleczeni na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca. W badaniu uczestniczyło ogółem 343 chorych. W wyniku randomizacji do grupy stosującej KRYZ przydzielonych zostało 172 chorych, natomiast do grupy CTH – 171 chorych. Ostatecznie leczenie otrzymało odpowiednio 171 i 169 chorych, z czego 91 chorych leczono PEM + CIS, a 78 PEM + KAR.

Interwencję badaną stanowił KRYZ podawany p.o. w dawce 250 mg 2 razy dziennie. Interwencję kontrolną stanowiła chemioterapia podawana i.v. (PEM w dawce 500 mg/m² + CIS w dawce 75 mg/m² lub KAR – AUC 5-6 mg/ml/min) co 3 tygodnie w maksymalnie 6. cyklach.

W obydwu badaniach w grupie kontrolnej chorzy przyjmowali dwuskładnikową chemioterapię opartą na związkach platyny. Założono, że terapia ta (PEM+CIS/KAR) może stanowić wspólną referencję – przeprowadzono więc porównanie pośrednie metodą Buchera. W badaniu *ASCEND-4* chorzy przyjmowali CTH w czterech cyklach, a w badaniu *PROFILE 1014* w sześciu, czas ekspozycji na lek także różnił się w obu badaniach. Różnice te budzą wątpliwości co do homogeniczności w tym zakresie

Przeżycie wolne od progresji

Analiza HR dla PFS nie wykazała jednak statystycznie istotnych różnic między CER a KRYZ, co więcej wynik świadczy o przewadze KRYZ, co wnioskodawca uzasadnia brakiem spójności wspólnej referencji, niedojrzałymi danymi lub istnieniem innych czynników zakłócających.

Tabela 45. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – porównanie pośrednie metodą Buchera

Badanie <i>ASCEND-4</i> (<i>Soria 2017, EMA 2017</i>)					Badanie <i>PROFILE 1014</i> (<i>Solomon 2014</i>)					Wynik porównania pośredniego	
CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	KRYZ		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
Ocena IRC (populacja FAS)					Ocena IRC (populacja ITT)						
16,6 (12,6; 27,2)	189	8,1 (5,8; 11,1)	187	0,55 (0,42; 0,73)	10,9 (8,3; 13,9)	172	7,0 (6,8; 8,2)	171	0,45 (0,35; 0,60)	1,22 (0,83; 1,80)	NIE

* Okres obserwacji: około 32 mies.

Czas przeżycia całkowitego

Mediany przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w obydwu grupach przyjmujących terapię celowaną, co może świadczyć o znacznej skuteczności obydwu terapii. W grupach kontrolnych widoczna jest jednak rozbieżność danych, ponieważ w badaniu *ASCEND-4* mediana została osiągnięta i wyniosła 26,2 miesiąca, z kolei w badaniu *PROFILE 1014* ponad połowa chorych pozostawała nadal przy życiu w analizowanym czasie. Ocena ryzyka zgonu wskazuje, że stosowanie CER może wiązać się z większą redukcją tego ryzyka w porównaniu do KRYZ, różnica nie jest jednak statystycznie istotna, a wyniki należy traktować z ostrożnością.

Tabela 46. Czas przeżycia całkowitego (OS) – porównanie pośrednie metodą Buchera

Badanie <i>ASCEND-4</i> (<i>Soria 2017, EMA 2017</i>)					Badanie <i>PROFILE 1014</i> (<i>Solomon 2014</i>)					Wynik porównania pośredniego	
CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	KRYZ		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
Populacja FAS					Populacja ITT						

n/o (29,3; n/o)	189	26,2 (22,8; n/o)	187	0,73 (0,50; 1,08)	n/o	172	n/o	171	0,82 (0,54; 1,26)	0,89 (0,50; 1,58)	NIE
--------------------	-----	---------------------	-----	----------------------	-----	-----	-----	-----	----------------------	----------------------	-----

* Okres obserwacji: około 32 mies.

Jakość życia

Na podstawie badań ASCEND-4 i PROFILE 1014 oceniono ryzyko wystąpienia pogorszenia objawów bólu w klatce piersiowej, kaszlu i spłycenia oddechu (ocena z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-LC13). Wykazano, że zastosowanie CER zamiast KRYZ wiąże się z 23% obniżeniem ryzyka wystąpienia tych objawów, różnica nie jest jednak statystycznie istotna.

Tabela 47. Czas do pogorszenia objawów – ocena na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-LC13 (komponenta złożona: ból w klatce piersiowej, kaszel, spłycenie oddechu) – porównanie pośrednie metodą Buchera*

Badanie ASCEND-4 (Soria 2017)					Badanie PROFILE 1014 (Solomon 2014)					Wynik porównania pośredniego	
CER		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	KRYZ		PEM+CIS/KAR		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N			
Kwestionariusze PRO (EORTC QLQC30/LC13 i LCSS) ⁹											
23,6 (20,7; n/o)	189	12,6 (8,9; 14,9)	187	0,48 (0,34; 0,69)	b/d	166	b/d	163	0,62 (0,47; 0,80)	0,77 (0,50; 1,21)	NIE

* Okres obserwacji: około 32 mies.; **PRO** – Patient-Reported Outcome

Ocena skuteczności CER vs KRYZ – porównanie 2

Porównanie pośrednie CER względem KRYZ wykonano także techniką MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*). Uzasadnieniem dla zastosowania tej techniki jest brak pewności odnośnie spójności wspólnej referencji w badaniach ASCEND-4 i PROFILE 1014. Analiza homogeniczności obydwu badań wykazała wysoką homogeniczność odnośnie populacji chorych włączonych do badań czy uwzględnionych w ocenie skuteczności punktów końcowych, jednak wątpliwości wzbudza rozbieżność w schemacie podawania chemioterapii (z podtrzymaniem w badaniu ASCEND-4 oraz bez podtrzymania w badaniu PROFILE 1014). Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera mogą potwierdzać, że wspólna referencja może nie być w pełni homogeniczna lub istnieje inny czynnik zakłócający wyniki.

Porównanie CER względem KRYZ z wykorzystaniem techniki MAIC zrealizowano po dostosowaniu wyników o możliwe czynniki zakłócające.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż zastosowanie certynibu w porównaniu do kryzotylibu wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym PFS (uwzględniając wyniki zarówno przed jak i po dostosowaniu).

Tabela 48. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) – porównanie pośrednie techniką MAIC

Analiza	Badanie ASCEND-4		Badanie PROFILE 1014		Wynik porównania pośredniego	
	CER		KRYZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Przed dostosowaniem wyników	Populacja FAS		Populacja ITT		Okres obserwacji: około 32 mies.	
	16,6 (12,6; 27,2)	189	10,8 (8,5; 13,8)	172		
Po dostosowaniu wyników	25,2 (13,9; n/o)	171*	10,8 (8,5; 13,8)	172	0,64 (0,47; 0,87)	TAK p=0,004

* efektywna próba po dostosowaniu wyników

Czas przeżycia całkowitego

⁹ EORTC QLQ-C30 – European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life core questionnaire, EORTC QLQ-LC13 – EORTC quality-of-life core questionnaire the corresponding lung cancer module, LCSS – Lung Cancer Symptom Scale

W odniesieniu do OS nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między ocenianymi grupami (przy ocenie wyników zarówno przed jak i po dostosowaniu).

Tabela 49. Czas przeżycia całkowitego (OS) – porównanie pośrednie techniką MAIC

Analiza	Badanie ASCEND-4		Badanie PROFILE 1014		Wynik porównania pośredniego	
	CER		KRYZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Przed dostosowaniem wyników	Populacja FAS		Populacja ITT		Okres obserwacji: około 32 mies.	
	n/o	189	n/o	172	0,89 (0,59; 1,35)	NIE p=0,590
Po dostosowaniu wyników	n/o	171*	n/o	172	0,82 (0,54; 1,27)	NIE p=0,376

* efektywna próba po dostosowaniu wyników

Wyniki skuteczności porównania alektynib vs certynib – metaanaliza sieciowa

W raporcie EUnetHTA z 2018 roku oceniającym stosowanie ALC u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, kryzotynib i certynib zostały uznane za najbardziej odpowiednie komparatory dla alektynibu ze względu na rejestrację obu preparatów w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego NDRP z dodatnim wynikiem testu ALK.

Należy jednak podkreślić, że **kryzotynib (produkt Xalkori) nie jest aktualnie refundowany w Polsce w I linii leczenia** (finansowany jest tylko w II lub III linii leczenia), co tym samym oznacza, że **nie stanowi w Polsce praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu**.

Ponadto Agencja zwraca uwagę, że **potencjalną technologią alternatywną dla certynibu jest również alektynib** (produkt Alecensa), który jest obecnie technologią niefinansowaną w Polsce ze środków publicznych, jednakże wniosek o refundację certynibu podlega aktualnie ocenie AOTMiT. Alektynib jest, analogicznie do certynibu, zarejestrowany m.in. w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK-dodatnim NDRP. **W raporcie EUnetHTA przedstawiono porównanie pośrednie ALC vs CER**, którego wyniki przedstawiono w niniejszym opracowaniu

Do metaanalizy sieciowej włączono 3 RCT:

- ALEX (ALC vs CRZ),
- PROFILE 1014 (CRZ vs PEM + P),
- ASCEND-4 (CER vs PEM + P).

Ograniczenia zidentyfikowane w raporcie EUnetHTA 2018

Autorzy raportu EUnetHTA zwrócili uwagę, że model metaanalizy sieciowej przedstawiony przez podmiot odpowiedzialny nie uwzględnia niejednorodności między badaniami, dlatego też zaobserwowane wyniki należy uznać za niepewne. W badaniu ASCEND-4 zastosowano 4 cykle leczenia pemetrekse dem z dodatkiem cisplatyny lub karboplatyny, a następnie leczenie podtrzymujące pemetrekse dem, podczas gdy w badaniu PROFIL 1014 możliwe było stosowanie 6 cykli tego samego schematu, bez terapii podtrzymującej z pemetrekse dem. Dodatkowymi ograniczeniami zidentyfikowanymi przez autorów raportu były potencjalne zakłócenia wyników OS z powodu *cross-over*, które były dozwolone w badaniach PROFIL 1014 i ASCEND-4, także niedojrzałość danych OS.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALEX (ALC vs KRYZ) wynosiła 18,6 mies. w grupie ALC oraz 17,6 mies. w grupie KRYZ, natomiast mediana okresu obserwacji w badaniu ASCEND-4 (CER vs PEM + P) wynosiła 19,7 mies. dla wszystkich pacjentów.

Analiza wykazała, że stosowanie ALC w porównaniu z CER przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji. Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji wykazała również istotną statystycznie przewagę ALC nad CER wśród pacjentów z przerzutami do OUN.

Mediana przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa w grupie ALC niż w grupie CER (25,7 mies. vs 16,6 mies.).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie, w tym ogólnej odpowiedzi na leczenie i wskaźnika kontroli choroby

W grupie ALC w porównaniu z CER wykazano istotne statystycznie mniejsze ryzyko zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, przy porównywalnym ryzyku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki lub przerwania terapii.

Tabela 50. Skuteczność terapii dla porównania ALC vs CER – metaanaliza sieciowa

Punkt końcowy	ALC vs CER	
	HR [95% CI]	OR [95% CI]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)*	0,41 [0,25; 0,67] ^a	ND
Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji pacjentów z przerzutami do OUN*	0,30 [0,13; 0,71] ^a	ND
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)*	ND	0,69 [0,30; 1,61]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)*	ND	0,72 [0,26; 1,95]
Przeżycie całkowite (OS)	0,85 [0,41; 1,73]	ND

* Ocena niezależnej komisji.

a) Efekt może być zawyżony ze względu na włączenie do analizy leczenia podtrzymującego PEM w badaniu ASCEND-4 (ramie PEM + P).

Tabela 51. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa w badaniach ALEX (ALC vs KRYZ) oraz ASCEND-4 (CER vs PEM + P)

Punkt końcowy	ALC	KRYZ	CER
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Zgony ogółem	35/152 (23%)	40/151 (27%)	48/189 (25%)
AE ogółem ^a	147/152 (97%)	146/151 (97%)	189/189 (100%)
SAE ogółem	43/152 (28%)	44/151 (29%)	70/189 (37%)
AE związane z leczeniem	117/152 (77%)	134/151 (89%)	184/189 (97%)
AE prowadzące do zaprzestania terapii	17/152 (11%)	19/151 (13%)	21/189 (11%)
AE prowadzące do redukcji dawki	24/152 (16%)	31/151 (21%)	152/189 (80%) ^b
AE prowadzące do przerwania terapii	29/152 (19%)	38/151 (25%)	131/189 (69%)
AE prowadzące do wycofania zgody przez pacjenta	0/152 (0%)	2/151 (1%)	bd
AE ≥3. stopnia	63/152 (41%)	76/151 (50%)	148/189 (78%) ^c
AE prowadzące do zgonu (5. stopnia)	5/152 (3%)	7/151 (5%)	11/189 (6%)

a) Całkowita liczba AE wyniosła odpowiednio dla grup: ALC: 1196, KRYZ: 1365, CER: 6d.

b) Zmiana dawkowania lub przerwanie terapii.

c) 3. lub 4. stopnia.

Tabela 52. Bezpieczeństwo terapii dla porównania ALC vs CER – metaanaliza sieciowa

Punkt końcowy	ALC vs CER
	OR [95% CI]
AE 3. lub 4. stopnia	0,36 [0,16; 0,79]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	0,62 [0,19; 2,05]
AE prowadzące do redukcji dawki lub przerwania terapii	1,02 [0,30; 4,68]

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

Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Zykadia

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane z uwzględnieniem częstości ich występowania, zgłaszane u pacjentów leczonych dawką 750 mg produktu leczniczego Zykadia podawaną na czczo (n=925) w siedmiu badaniach klinicznych. Częstość występowania wybranych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunki, nudności i wymiotów) opiera się na danych od pacjentów leczonych dawką 450 mg podawaną raz na dobę z pożywieniem (n=89).

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdego układu działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od działań najczęstszych. Ponadto, przy każdym działaniu niepożądanym zaznaczono kategorię częstości występowania zgodnie z następującą konwencją (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 53. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia

Klasyfikacja układów i narządów Terminologia zalecana	Zykadia, n=925 %	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	15,2	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszony apetyt	39,5	Bardzo często
Hiperglikemia	9,4	Często
Hipofosfatemia	5,3	Często
Zaburzenia oka		
Zaburzenia widzenia	7,0	Często
Zaburzenia serca		
Zapalenie osierdzia	5,8	Często
Bradykardia	2,3	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zapalenie płuc	2,1	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	56,2	Bardzo często
Nudności	44,9	Bardzo często
Wymioty	34,8	Bardzo często
Ból w jamie brzusznej	46,1	Bardzo często
Zaparcie	24,0	Bardzo często
Zaburzenia przelyku	14,1	Bardzo często
Zapalenie trzustki	0,5	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby	2,2	Często
Hepatotoksyczność	1,1	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka	19,6	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Niewydolność nerek	1,8	Często
Zaburzenia czynności nerek	1,0	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Uczucie zmęczenia	48,4	Bardzo często

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku Zykadia na podstawie ChPL Zykadia

- Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych przypadki hepatotoksyczności występowały u 1,1% pacjentów otrzymujących certynib. Wzrost aktywności AIAT do stopnia 3. lub 4. obserwowano u 25% pacjentów. W większości przypadków wystarczającym działaniem było wstrzymanie podawania leku i (lub) zmniejszenie dawki. Niewiele zdarzeń wymagało przerwania leczenia.

Należy monitorować stan pacjentów wykonując badania laboratoryjne wątroby (w tym oznaczenie AIAT, AspAT i bilirubiny całkowitej) przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszych trzech miesiącach leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz, należy wprowadzić częstsze monitorowanie aktywności aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny całkowitej, w zależności od wskazań klinicznych. Należy zachować szczególną ostrożność lecząc pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, u których należy dostosować dawkę. Ograniczone doświadczenie z leczeniem tych pacjentów wykazało pogorszenie choroby podstawowej (encefalopatia wątrobowa) u 2 z 10 pacjentów narażonych na pojedyncze dawki 750 mg certynibu podawane na czczo. Inne czynniki oprócz badanego leczenia mogły mieć wpływ na obserwowane zdarzenia encefalopatii wątrobowej, jednak nie można całkowicie wykluczyć związku między badanym leczeniem a wspomnianymi zdarzeniami. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

- Śródmiąższowa choroba płuc / Zapalenie płuc

W badaniach klinicznych obserwowano ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne przypadkiILD/zapalenia płuc u pacjentów leczonych certynibem. W większości tych ciężkich/zagrażających życiu przypadków przerwanie leczenia spowodowało poprawę lub ustąpienie objawów.

Należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia objawów płucnych wskazujących naILD/zapalenie płuc. Należy wykluczyć inne potencjalne przyczynyILD/zapalenia płuc, a u pacjentów z rozpoznaniem dowolnego stopniaILD/zapalenia płuc związanego z leczeniem, stosowanie produktu leczniczego Zykadia należy przerwać na stałe.

- Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych certynibem obserwowano wydłużenie odstępu QTc, mogące powodować zwiększone ryzyko tachyarytmii komorowych (np. *torsade de pointes*) lub nagłego zgonu.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Zykadia u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT. Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć korzyści i możliwe ryzyko związane ze stosowaniem certynibu u pacjentów ze współistniejącą bradykardią (częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę [bpm]), pacjentów z wydłużeniem QTc w wywiadzie lub skłonnością do wydłużenia QTc, pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne lub inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT oraz u pacjentów z istotną współistniejącą chorobą serca i (lub) zaburzeniami elektrolitów. Zaleca się okresowe monitorowanie stanu pacjenta badaniem EKG oraz okresową kontrolę stężenia elektrolitów (np. potasu) u tych pacjentów. W przypadku wystąpienia wymiotów, biegunki, odwodnienia lub zaburzeń czynności nerek, należy skorygować stężenie elektrolitów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms lub zmiany o >60 ms względem wartości początkowych i tachykardii typu *torsade de pointes* lub polimorficznej tachykardii komorowej bądź przedmiotowych lub podmiotowych objawów poważnej niemierności należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zykadia na stałe. U pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia QTc >500 ms w co najmniej dwóch oddzielnych badaniach EKG należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia do czasu powrotu do wartości początkowych lub do uzyskania QTc ≤480 ms, a następnie wznowić leczenie dawką zmniejszoną o 150 mg.

- Bradykardia

U 21 z 925 (2,3%) pacjentów leczonych certynibem w badaniach klinicznych obserwowano bezobjawowe przypadki bradykardii (częstość akcji serca poniżej 60 bpm).

O ile to możliwe, należy unikać stosowania produktu leczniczego Zykadia jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wywołują bradykardię (np. lekami beta-adrenolitycznymi, niedihydropirydynowymi blokerami kanału wapniowego, klonidyną i digoksyną). Należy regularnie kontrolować częstość akcji serca i ciśnienie krwi. W przypadku objawów bradykardii niestanowiącej zagrożenia życia, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zykadia do chwili uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca wyniesie 60 bpm lub więcej, należy dokonać oceny jednocześnie stosowanych produktów leczniczych i w razie konieczności dostosować dawkę produktu leczniczego Zykadia. W przypadku bradykardii stanowiącej zagrożenie życia, produkt leczniczy Zykadia należy na trwałe odstawić, jeśli nie ustalono, który z jednocześnie

przyjmowanych produktów leczniczych mógł powodować bradykardię; jeśli, jednak, występowanie bradykardii ma związek z jednocześnie przyjmowanym produktem leczniczym, o którym wiadomo, że wywołuje bradykardię lub niedociśnienie, podawanie produktu leczniczego Zykadia należy wstrzymać do uzyskania bradykardii bezobjawowej lub do czasu, gdy częstość akcji serca będzie wynosiła 60 bpm lub więcej. Jeśli istnieje możliwość przerwania leczenia lub zmodyfikowania dawki jednocześnie stosowanego leku, leczenie produktem leczniczym Zykadia należy wznowić w dawce zmniejszonej o 150 mg po powrocie do bradykardii bezobjawowej lub gdy częstość akcji serca wróci do wartości co najmniej 60 bpm, monitorując często stan pacjenta.

- Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Biegunka, nudności lub wymioty występowały u 74,2% z 89 pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w zalecanej dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem w badaniu nad ustaleniem optymalnej dawki i były to zazwyczaj zdarzenia w 1. stopniu nasilenia (49,4%). U jednego pacjenta (1,1%) wystąpiła biegunka w 3. stopniu nasilenia. U siedmiu pacjentów (7,9%) było konieczne przerwanie podawania leku badanego z powodu biegunki lub nudności. Częstość i intensywność działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego była większa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 750 mg na czczo (biegunka 76%, nudności 50%, wymioty 56%, 12% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3/4) w porównaniu do pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 450 mg przyjmowanej z pożywieniem (biegunka 56%, nudności 45%, wymioty 35%, 1,1% pacjentów zgłosiło zdarzenia stopnia 3/4).

U żadnego pacjenta nie było konieczne zmniejszenie dawki lub zakończenie podawania produktu leczniczego Zykadia z powodu biegunki, nudności lub wymiotów.

Należy monitorować stan pacjentów i wdrożyć standardowe postępowanie, w tym podawanie leków przeciwbiegunkowych, przeciwwymiotnych lub uzupełnianie płynów, w zależności od wskazań klinicznych. W razie konieczności należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zykadia lub zmniejszyć jego dawkę. Jeśli podczas leczenia wystąpią wymioty, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale kontynuować leczenie przyjmując kolejną zaplanowaną dawkę produktu leczniczego.

- Hiperglikemia

Przypadki hiperglikemii (wszystkich stopni) były zgłaszane u mniej niż 10% pacjentów leczonych certynibem w badaniach klinicznych; hiperglikemię stopnia 3.-4. zgłaszano u 5,4% pacjentów. Ryzyko wystąpienia hiperglikemii było większe u pacjentów z cukrzycą i (lub) u pacjentów stosujących jednocześnie sterydy.

Należy kontrolować glikemię na czczo przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia, a następnie okresowo, według wskazań klinicznych. Należy rozpocząć lub zoptymalizować leczenie lekami hipoglikemizującymi według wskazań.

- Wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy

U pacjentów leczonych certynibem w badaniach klinicznych wystąpił wzrost aktywności lipazy i (lub) amylazy. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia wzrostu aktywności lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zykadia, a następnie okresowo, w zależności od wskazań klinicznych. U pacjentów leczonych certynibem zgłaszano przypadki zapalenia trzustki.

Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

- **Komunikaty FDA**

HPI 2017

Odnaleziono dokument *Highlights of prescribing information* wydany w 2014 roku (ze zmianami z 2017 roku), dotyczący produktu leczniczego Zykadia. Zwrócono w nim uwagę na możliwość wystąpienia:

- ciężkich lub trwałych objawów toksycznego działania na układ pokarmowy – produkt leczniczy Zykadia może powodować ciężkie objawy toksycznego działania na układ pokarmowy. U 36% chorych konieczna była modyfikacja dawki w związku z wystąpieniem biegunki, nudności, wymiotów i bólu brzucha. Podawanie leku należy wstrzymać, jeśli objawy utrzymują się, mimo zastosowania leków przeciwwymiotnych lub przeciwbiegunkowych;
- hepatotoksyczności – produkt leczniczy Zykadia może powodować objawy hepatotoksyczności. Każdego miesiąca należy monitorować poziom enzymów wątrobowych, a w przypadku braku poprawy, należy wstrzymać podawanie, zredukować dawkę leku lub całkowicie go odstawić;

- śródmiażdżowej choroby płuc / stanu zapalnego płuc – w badaniach klinicznych wystąpiła u 2,4% chorych przyjmujących produkt leczniczy Zykadia. W przypadku, wystąpienia tych zdarzeń i oceny ich jako związanych ze stosowanym leczeniem, lek ten należy całkowicie odstawić;
- wydłużenia odstępu QT – produkt leczniczy Zykadia może powodować wydłużenie odstępu QTc. Należy monitorować wyniki EKG i stężenie elektrolitów u chorych na zastoinową niewydolność serca, z bradykardią, z nieprawidłowymi wartościami stężeń elektrolitów lub przyjmujących inne leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, a w przypadku braku poprawy, należy wstrzymać podawanie, zredukować dawkę leku lub całkowicie go odstawić;
- hiperglikemii – produkt leczniczy Zykadia może powodować hiperglikemię. Należy monitorować glikemię na czczo przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie jego stosowania, jeśli istnieją ku temu wskazania. Należy również, zgodnie ze wskazaniami, włączyć do terapii leki hipoglikemizujące lub zmodyfikować ich dawkę, a w przypadku braku poprawy, należy wstrzymać podawanie, zredukować dawkę leku lub całkowicie go odstawić;
- bradykardii – produkt leczniczy Zykadia może powodować bradykardię. Należy regularnie monitorować tętno i ciśnienie krwi, a w przypadku braku poprawy, należy wstrzymać podawanie, zredukować dawkę leku lub całkowicie go odstawić;
- zapalenia trzustki – produkt leczniczy Zykadia może powodować nieprawidłowości w aktywności lipazy i /lub amylazy bądź zapalenia trzustki. Należy monitorować aktywność lipazy i amylazy przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie jego stosowania, jeśli istnieją ku temu wskazania;
- embriotoksyczności i fetotoksyczności – produkt leczniczy Zykadia może powodować uszkodzenie płodu. Należy poinformować o możliwym ryzyku dla płodu kobiety, które mogą zająć w ciąży i zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Podano również wyniki bezpieczeństwa pochodzące z badań klinicznych. Opisano interakcje lekowe, w jakie wchodzi certynib oraz zastosowanie w szczególnych populacjach chorych (kobiety w ciąży i karmiące piersią, chorzy w wieku rozrodczym, dzieci, chorzy w podeszłym wieku oraz chorzy z niewydolnością wątroby).

W dokumencie opisano szczegółowo redukcję dawkowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych – nie zaleca się więcej niż trzykrotnego obniżania dawki CER, każdorazowo o 150 mg. U chorych nietolerujących dawki 300 mg zaleca się całkowite odstawienie leku.

Modyfikację dawkowania zaleca się w przypadku wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- działania toksyczne na układ pokarmowy – podwyższenie aktywności lipazy lub amylazy o ponad dwukrotność GGN (górną granicy normy) oraz wystąpienie wymiotów, nudności i biegunki o ciężkim nasileniu lub uniemożliwiających normalne funkcjonowanie, pomimo stosowania leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych;
- hiperglikemia – przewlekła hiperglikemia (>250 mg/dl), pomimo zastosowania leków hipoglikemizujących;
- stany zapalne płuc – związana z przyjmowanym lekiem śródmiażdżowa choroba płuc i stany zapalne płuc o dowolnym stopniu nasilenia;
- arytmie – wydłużenie odstępu QTc większe niż 500 ms stwierdzone w dwóch badaniach EKG wykonanych w odpowiednim odstępie czasowym, wydłużenie odstępu QTc z torsade de pointes, wielopostaciową komorową tachykardią lub objawami poważnej arytmii, objawowa bradykardia niezagrażająca życiu, klinicznie istotna bradykardia wymagająca interwencji medycznej lub zagrażająca życiu bradykardia występująca u chorych, o których wiadomo, że przyjmują leki powodujące bradykardię lub działają hipotensyjnie, zagrażająca życiu bradykardia występująca u chorych, o których wiadomo, że nie przyjmują leków powodujących bradykardię i nie działają hipotensyjnie;
- hepatotoksyczność – stężenie AlAT lub AspAT przewyższające więcej niż pięciokrotnie GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej mniejsze bądź równe dwukrotnej GGN; stężenie AlAT lub AspAT przewyższające więcej niż trzykrotnie GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej przewyższające dwukrotnie GGN przy braku cholestazy lub hemolizy.

Autorzy dokumentu zalecają unikanie stosowania silnych inhibitorów CYP3A, a jeśli ich użycie jest konieczne – obniżenie dawki CER.

- **Komunikaty EMA**

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących leku Zykadia nie związanych z dokumentami rejestracyjnymi oraz ChPL Zykadia.

- **Komunikaty URPL**

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących leku Zykadia.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków raportowano przypadki zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lekiem Zykadia, które zostały wskazane w tabeli poniżej. Dane te zbierano do września 2017 roku. Jak podano na stronie internetowej bazy, zamieszczone informacje dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 54. Zgłoszenia z bazy ADRReports

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków	Najczęściej raportowane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	24	zapalenie płuc, zakażenie, zapalenie wyrostka robaczkowego
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	171	progresja nowotworu złośliwego, niedrobnokomórkowy rak płuca, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	13	limfadenopatia, niedokrwistość, powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	5	reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość, nadwrażliwość na lek
Zaburzenia endokrynologiczne	2	nadczynność tarczycy, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	56	zmniejszenie łaknienia, odwodnienie, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	11	zaburzenia odżywiania, bezsenność, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	34	bóle głowy, zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, drgawki
Zaburzenia oka	5	nieostre widzenie, wada wzroku, ślepota
Zaburzenia ucha i błędnika	4	ból ucha, niedosłuch, szumy uszne
Zaburzenia serca	39	zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	5	zakrzepica, widoczne żyły powierzchniowe, uderzenie gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	54	duszność, zapalenie płuc, wysięki opłucnowe
Zaburzenia żołądka i jelit	149	biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	45	hepatotoksyczność, nieprawidłowa czynność wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	19	łysienie, wysypka, światłoczułość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	17	ból pleców, skurcze mięśni, ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	19	zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1	zespół bólowy miednicy mniejszej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	143	zgon, znużenie, postęp choroby
Badania diagnostyczne	85	wzrost aktywności enzymów wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	18	stosowanie leku niezgodne z instrukcją, stosowanie w niezatwierdzonym wskazaniu, przypadki związane z użyciem leku
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issues</i>)	5	aspekt fizyczny produktu, kwestia rozmiaru produktu

Łącznie odnotowano 924 przypadki zdarzeń niepożądanych u 456 chorych. Najczęściej występującymi zdarzeniami były nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (171 przypadków), zaburzenia żołądka i jelit (149 przypadków) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (143 przypadków). Najczęściej raportowano progresję nowotworu złośliwego (134 przypadków), niedrobnokomórkowego raka płuca (66 przypadków), biegunkę (66 przypadków), nudności (60 przypadków), wymioty (39 przypadków) oraz zgon (37 przypadków).

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy Wnioskodawcy włączono 1 randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie ASCEND-4 (główna publikacja Soria 2017) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo certynibu względem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną. Badanie ASCEND-4 przeprowadzono u dorosłych chorych na chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Należy podkreślić, że w badaniu ASCEND-4, certynib oceniano w podaniu na czczo w dawce 750 mg, natomiast zgodnie z opublikowaną w 2018 r aktualizacją ChPL Zykadia, certynib należy stosować w dawce 450 mg przyjmowanej wraz z pożywieniem, ze względu na wzrost biodostępności certynibu w sytuacji jednoczesnego spożywania posiłku. Dawkowanie certynibu zostało zmodyfikowane na podstawie wyników badania ASCEND-8, którego celem było ustalenie, czy certynib w dawce 450 mg podawany z posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczu może zwiększać tolerancję przewodu pokarmowego u pacjentów z NDRP przy zachowaniu podobnej ekspozycji ogólnoustrojowej w stanie stacjonarnym, w porównaniu do dawki 750 mg przyjmowanej na czczo.

Autorzy badania ASCEND-8 podkreślają, że długofalowe wyniki bezpieczeństwa i skuteczności certynibu w zmodyfikowanej dawce możliwe będą do określenia po zakończeniu 2 części badania. Aktualnie brak jest więc wiarygodnych danych umożliwiających pełną ocenę efektywności klinicznej certynibu w dawce 450 mg stosowanego wraz z pożywieniem.

Skuteczność kliniczna

CER 750 mg vs PEM + CIS/KAR – porównanie bezpośrednie

Wyniki badania ASCEND-4 wykazały, że mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu była istotnie statystycznie dłuższa w populacji ogólnej u chorych leczonych CER w porównaniu do chorych stosujących PEM + CIS/KAR zarówno w ocenie niezależnej komisji oceniającej (16,6 [12,6; 27,2] vs 8,1 [5,8; 11,1]) jak i w ocenie badacza 16,8 [13,5; 25,2] vs 7,2 [5,8; 9,7].

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną CER a grupą leczoną PEM + CIS/KAR w populacji ogólnej. Należy zauważyć, że dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) dla ramienia CER nie były dojrzałe (nie osiągnięto mediany OS), natomiast w grupie kontrolnej mediana została osiągnięta.

Wyniki analizy OS wykazały, że stosowanie certynibu wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia zgonu od 19% do 27% w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię.

Wynik ten należy jednak traktować ze znaczną ostrożnością, ponieważ chorzy w grupie kontrolnej, po progresji choroby, mieli możliwość rozpoczęcia leczenia certynibem, co mogło mieć znaczny wpływ na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego. Ponadto pacjenci w grupie CER mieli również możliwość kontynuacji leczenia po progresji choroby

Komitet NICE wyraził obawy, że dane dotyczące przeżycia całkowitego mogą być obarczone błędem, ze względu na:

- kontynuowanie leczenia CER przez pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby, jeśli obserwowane są korzyści kliniczne.
- możliwość zmiany terapii u pacjentów leczonych CER w przypadku stwierdzenia progresji choroby na inne aktywne terapie (kryzotynib, docetaksel lub chemioterapię opartą na związkach platyny),
- możliwość rozpoczęcia terapii CER u pacjentów, których wystąpiła progresja choroby po leczeniu CTH.

CER 450 mg vs CER 750

Najnowsze wyniki 2 części badania ASCEND-8 (data odcięcia: 27 marca 2018 r.), dot. skuteczności certynibu w zmodyfikowanej dawce zostały zaprezentowane w postaci posteru na kongresie ESMO 2018, który odbył się 19-23 października 2018 r. Zaprezentowane dane wykazały, że certynib podawany w dawce 450 mg z pokarmem w porównaniu do 750 mg na czczo:

- zmniejsza częstość redukcji dawki i przerywania leczenia;
- ogranicza częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego;
- wykazuje zbliżoną skuteczność pod względem ogólnej odpowiedzi, kontroli choroby i czasu do odpowiedzi,
- klinicznie istotnie wydłuża czas trwania odpowiedzi i przeżycia wolnego od progresji.

ALC vs CER – metaanaliza przeprowadzona na prze EUnetHTA

Ponadto Agencja zaprezentowała w ramach dodatkowych dowodów naukowych wyniki pośredniego porównania alektynibu i certynibu (przedstawionego w raporcie EUnetHTA). Analiza wykazała, że stosowanie ALC w porównaniu z CER przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji (HR 0,41 [0,25; 0,67]). Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji wykazała również istotną statystycznie przewagę ALC nad CER wśród pacjentów z przerzutami do OUN (HR 0,30 [0,13; 0,71])

Mediana przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa w grupie ALC niż w grupie CER (25,7 mies. vs 16,6 mies.).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie, w tym ogólnej odpowiedzi na leczenie i wskaźnika kontroli choroby

W grupie ALC w porównaniu z CER wykazano istotne statystycznie mniejsze ryzyko zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, przy porównywalnym ryzyku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki lub przerwania terapii.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym wymagające dodatkowego leczenia) zgłaszano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (odpowiednio 100% vs 97,1% i 95,2% vs 91,4%), jednak zdarzenia 3 lub 4 stopnia występowały częściej w grupie CER (78,3% vs 61,7%). Zdarzenia niepożądane wymagające zmiany dawki leku lub przerwania podawania leku odnotowywano znacznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (80% vs 45%).

Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem zgłaszano częściej w grupie CER niż PEM + CIS/KAR. Dotyczy to zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem o dowolnym nasileniu (odpowiednio 97,4% vs 89,1%) oraz 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 65% vs 40%).

Jednymi z najczęściej zgłaszanych w badaniu zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania o podejrzanym związku z badanym lekiem były zaburzenia żołądka i jelit, które występowały znacznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (92% vs 58%). Najczęściej raportowano biegunkę, nudności i wymioty.

Również zaburzenia wątroby i dróg żółciowych o podejrzanym związku z badanym lekiem zgłaszano częściej wśród chorych przyjmujących CER niż CTH (68% vs 23%).

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 **certynibu (CER)** w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)**”, u dorosłych chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, z zaawansowanym (stopień III i IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (typu gruczolakowatego, wielkokomórkowego lub z przewagą utkania gruczolakoraka) i z obecnością rearanżacji w genie ALK, w porównaniu z kryzotyribem (KRYZ) oraz chemioterapią skojarzoną złożoną z pochodnej platyny i pemetreksedu (PEM+P).

Komentarz AOTMiT:

W badaniu ASCEND-4 porównującym certynib z chemioterapią uczestniczyli przede wszystkim chorzy z gruczolakorakiem (95,2% w ramieniu certynibu i 97,9% w ramieniu chemioterapii) oraz z chorobą przerzutową (stopień IV) – 95,2% w ramieniu certynibu i 97,3% w ramieniu chemioterapii. Do programu lekowego kwalifikują się również chorzy z rakiem wielkokomórkowym, który jest rzadko spotykany, a w porównaniu z innymi typami nowotworu płuca, rośnie szybciej i szybciej rozprzestrzenia się w płucach (brak jest informacji w badaniu czy w ogóle uczestniczyli w nim chorzy z tym typem nowotworu). Kwalifikujący się do programu chorzy ze stopniem zaawansowania IIIB stanowili w badaniu ASCEND-4 4,8% w ramieniu certynibu oraz 2,7% w ramieniu chemioterapii. W badaniu nie uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem IIIA, których może uwzględniać program lekowy (patrz Rozdział 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego*).

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności, analiza kosztów-efektywności oraz dodatkowo analiza kosztów-konsekwencji.

Porównywane interwencje

CER		KRYZ
	vs	
CER		PEM+CIS/KAR

Komentarz AOTMiT:

Aktualnie praktykę kliniczną w Polsce w rozważanej populacji stanowi chemioterapia, w tym najczęściej stosowany jest - zdaniem ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię – pemetreksed skojarzony z cisplatyną (u 75% chorych zdaniem Prof. dr hab. n. med. P. Krawczyka, kierownika pracowni Immunologii i Genetyki w Lublinie, inni eksperci nie określili rodzaju stosowanej chemioterapii). W badaniu ASCEND-4, w którym certynib jest porównywany z chemioterapią, stosowano pemetreksed skojarzony z cisplatyną lub karboplatiną u zbliżonego odsetka chorych – odsetek ten wnioskodawca uwzględnił określając koszty komparatora i założył, że tańsza cisplatyna stosowana jest u [redacted] pacjentów¹⁰, a u pozostałych droższa karboplatyna (przyjmuje się przy tym równorzędną skuteczność obu leków). Polskie dane wskazują, że częściej stosowana jest jednak tańsza opcja, co zostanie uwzględnione w obliczeniach własnych. Co więcej, w analizie podstawowej wnioskodawca zakłada, że komparator stosowany jest w schemacie 4 cykle terapii skojarzonej, a następnie pemetreksed w monoterapii jako leczenie podtrzymujące. Nie odpowiada to polskiej praktyce klinicznej - eksperci, do których zwrócono się z prośbą o opinię, tj. Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk oraz Dr n. med. Joanna Streb, Konsultant woj. małopolskiego w dziedzinie onkologii klinicznej, podali, że w Polsce leczenie podtrzymujące pemetreksedem nie jest stosowane lub jest stosowane bardzo rzadko (w analizie klinicznej podkreśla to zresztą sam wnioskodawca). W analizie wrażliwości testowano wariant w którym koszty

¹⁰ Wartość zastosowana przez wnioskodawcę do cisplatyny dotyczy tak naprawdę karboplatyny [redacted] Jest to jednak pomyłka mająca pomijalny wpływ na wyniki analizy.

komparatora naliczane są przez 6 cykli terapii skojarzonej bez podtrzymania (takie założenie przyjęto też w obliczeniach własnych Agencji w AWA nr OT.4331.28.2018 dla alektynibu).

Wnioskodawca uwzględnia ponadto porównanie z kryzotynibem, dla którego to porównania wykonano porównanie pośrednie, argumentując, że KRYZ jest rekomendowany w rozważanej populacji pacjentów, choć nie jest w Polsce w tej populacji refundowany. Refundacja kryzotynibu w Polsce w ramach programu „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)**” ma miejsce w przypadku progresji po zastosowaniu chemioterapii w I linii leczenia po uprzednim leczeniu systemowym. Zastosowanie tego leku **nie jest więc możliwe zamiennie z certynibem w przypadku chorych wcześniej nieleczonych z powodu choroby zaawansowanej**. Tym samym nie wydaje się zasadne wykonywanie porównania z kryzotynibem, o którym wiadomo, że w warunkach polskich nie jest stosowany w sekwencji leczenia jaka została założona w modelu (w modelu przyjęto, że kryzotynib stosowany jest w I linii, a następnie w linii II stosowany jest docetaksel u chorych, a u pozostałych – brak aktywnego leczenia).

Znacznie zasadniejsze byłoby wykonanie porównania z **alektynibem**, który również jest rekomendowany w ocenianej populacji pacjentów i w dniu 12 października bieżącego roku uzyskał **pozytywną rekomendację Prezesa Agencji** w kwestii jego objęcia refundacją [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca nie wykonał porównania z alektynibem mimo, że dostępna jest metaanaliza sieciowa (EUnetHTA 2018), o którą Agencja uzupełniła wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy i wskazują one na **niższą skuteczność certynibu w porównaniu z alektynibem** w zakresie np. PFS. **W analizie ekonomicznej należy porównywać się najlepszą dostępną opcją leczenia – dobieranie zaś jako punktu odniesienia jedynie opcji nieoptymalnych prowadzi do zaciemniania wyników.**

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Dożywotni (20-letni).

Komentarz AOTMiT:

Okresy obserwacji włączonych badań są zdecydowanie krótsze niż horyzont przyjęty przez wnioskodawcę (około 32 miesiące). Wnioskodawca ekstrapolował wyniki dotyczące skuteczności znacznie poza horyzont czasowy badania. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, tym niemniej oszacowane odsetki przeżyć odległych nie wydają się klinicznie wiarygodne przy schorzeniu o tak niekorzystnym rokowaniu jak zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanżacją ALK.

Dyskontowanie

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

Model

Model przygotowano na potrzeby rynku zagranicznego i dopasowano do warunków polskich. W modelu wykonanym w programie MS Excel 2016 wyodrębniono następujące główne stany zdrowia, standardowe dla modeli dotyczących chorób onkologicznych:

- brak progresji choroby (PFS);
- progresja choroby (PROG);
- zgon (ZGON).

Do każdego stanu modelu przypisano użyteczność tego stanu zdrowia oraz koszty.

Jest to model typu partitioned survival, a więc opiera się o analizę przeżycia - czas przebywania w poszczególnych stanach zdrowia jest determinowany przez ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego.

Długość cyklu modelu wynosi miesiąc; zastosowano korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Przyjęty w modelu średni wiek kohorty (54 lata) określono na podstawie badania ASCEND-4. Średnią masę ciała (72,51 kg) przyjęto na podstawie *Raportu Waga i nadwaga Polaków*. Powierzchnię ciała (1,79 m²) przyjęto

na podstawie publikacji Sacco 2010 (dla której błędnie podano odwołanie w analizie wnioskodawcy), wykorzystując daną dotyczącą średniej powierzchni ciała dorosłych pacjentów z chorobą nowotworową różnego typu w Wielkiej Brytanii (mimo dostępności danych dla chorych z nowotworem płuc – 1,78 m²).

Powierzchnia ciała chorych jest parametrem mającym znaczenie dla dawkowania komparatorów – certynib i kryzotynib są podawane doustnie w stałej dawce, natomiast chemioterapia jest podawana dożylnie w dawce uwzględniającej powierzchnię ciała. Im wyższa powierzchnia ciała, tym wyższa dawka i koszt komparatora. Parametr wnioskodawca testował w bardzo niewielkim zakresie jeśli chodzi o wartość minimalną (). Inne analizy dotyczące zaawansowanego raka płuca przyjmowały tutaj różne podejścia – identyczne źródło jak dla leku Zykadia zastosowano w AWA Xalkori nr OT.4331.6.2017 z 2018 r. (posługując się jednak wartością dla grupy chorych z nowotworem płuca), ale przyjmowana wartość jest wyższa od tej podanej w analizie ekonomicznej dla leków Opdivo, Tagrisso i Keytruda¹¹, ocenianych w 2017 r. Jest też wyższa od zastosowanej w ostatniej AWA dla alektynibu, gdzie posłużono się wartością ¹².

Ograniczeniem modelu wnioskodawcy jest brak uwzględnienia odsetka kobiet i mężczyzn w modelu. Rak płuca w warunkach polskich występuje częściej u mężczyzn¹³, którzy z kolei charakteryzują się wyższą śmiertelnością bazową.

Efektywność interwencji

Krzywą OS i PFS dla certynibu modelowano na podstawie danych z badania ASCEND-4, dopasowując różne krzywe parametryczne, co obrazuje rysunek poniżej.

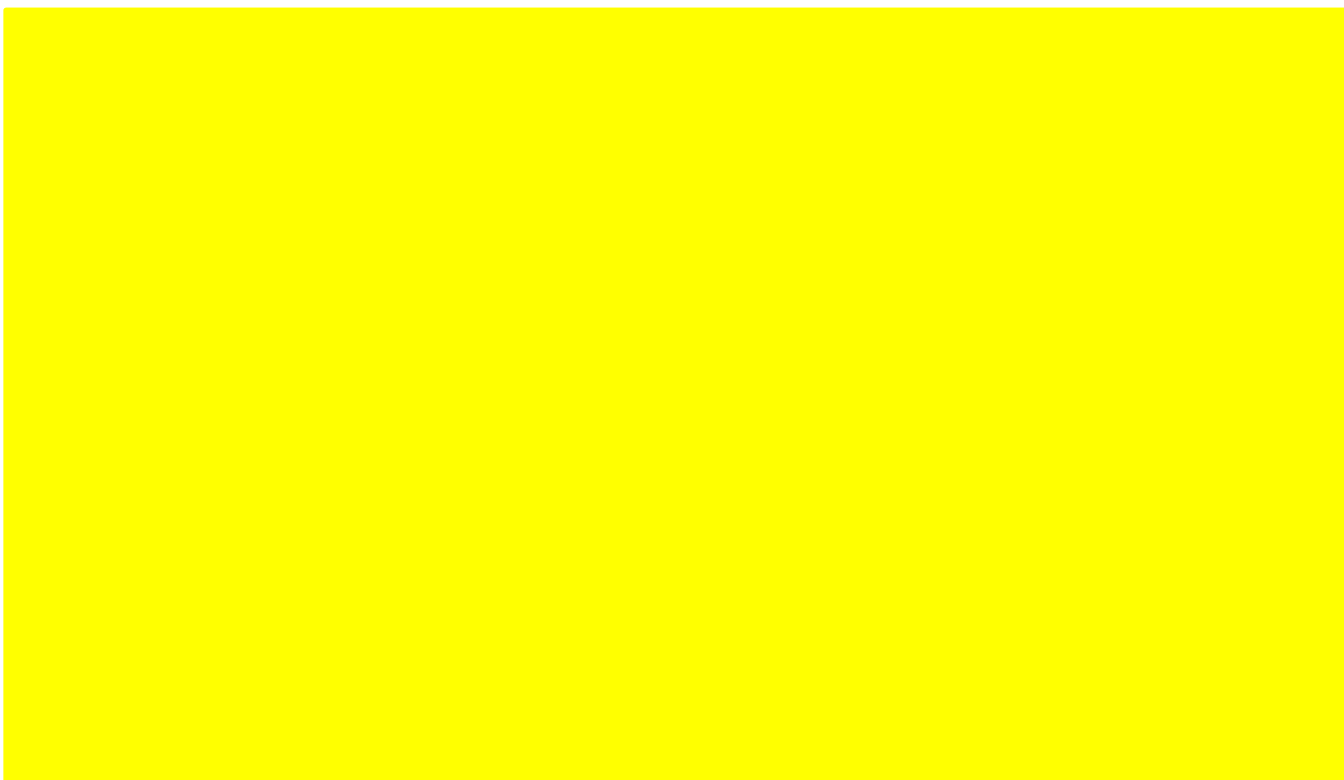


Rysunek 7. Dane empiryczne oraz dopasowane funkcje parametryczne modelujące czas przeżycia całkowitego w ramieniu CER

¹¹ AWA Tagrisso: OT.4351.7.2017; AWA Opdivo: OT.4351.2.2017; AWA Keytruda: OT.4351.18.2017

¹² W badaniu ALEX, na którym opierało się wyliczenie tej wartości uczestniczyło jednak 45% Azjatów.

¹³ Choć w badaniu ASCEND-4 nie zaobserwowano takiej tendencji.



Rysunek 8. Dane empiryczne oraz dopasowane funkcje parametryczne modelująca czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ramieniu CER

Wizualna inspekcja krzywych jasno wskazuje na znaczną niepewność i różnice w możliwych przebiegach krzywych w okresie poza horyzontem badania (przy czym zwraca też uwagę przebieg empirycznej krzywej PFS z badania ASCEND-4 - wynika on z faktu, że powyżej 28 miesięcy obserwacji liczba pacjentów at risk w badaniu wynosiła 1 – przebieg krzywej uznaje się za niewiarygodny już przy spadku liczby obserwowanych chorych do ok. 15 osób).

Spośród rozważanych opcji wybrano rozkład wykładniczy zarówno do modelowania PFS jak i OS. Raport ERG wykonany dla NICE na potrzeby oceny certynibu w ocenianej populacji pacjentów sugerował dobór rozkładu Gomperta do modelowania OS, ze względu na fakt, że pozostałe krzywe dają mało klinicznie wiarygodne wysokie odsetki przeżyć odległych – jak wykazuje analiza wrażliwości dobór krzywej Gomperta ma bardzo znaczny wpływ na wyniki analizy (patrz wyniki analizy wrażliwości).

Krzywe dla komparatorów przyjęto w oparciu o wartość HR (zakłada to proporcjonalność hazardu, tj. stałość efektu w czasie) – dla porównania z PEM+P na podstawie badania ASCEND-4, a dla KRYZ na podstawie porównania pośredniego metodą MAIC. Wartości HR zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 55. Wartości HR dla PFS i OS dla porównania PEM+CIS/KAR vs CER oraz KRYZ vs CER przyjęte w analizie podstawowej

Komparator	HR dla PFS	HR dla OS
PEM+CIS/KAR (with maintenance)* vs CER	■	■
KRYZ vs CER	■	■

* with maintenance – z podtrzymaniem

W analizie wrażliwości pokazano też wariant gdzie dane o skuteczności komparatora pochodzą z badania PROFILE-1014, gdzie w przeciwieństwie do badania ASCEND-4, PEM+P był stosowany **bez podtrzymania (without maintenance)**, czyli w sposób bardziej zgodny z polską praktyką kliniczną (przyjęty HR dla PFS dla

porównania PEM+P bez podtrzymania vs CER wynosi [redacted], a dla OS [redacted])¹⁴. W tym przypadku nie jest jednak spełnione założenie o proporcjonalności hazardu. Przebieg wymodelowanych krzywych dla interwencji i komparatorów przedstawiają rysunki poniżej.

Przebieg wymodelowanych krzywych dla interwencji i komparatorów przedstawiają rysunki poniżej.



Rysunek 9. Krzywe OS przy rozkładzie wykładniczym w ramieniu interwencji i komparatorów



Rysunek 10. Krzywe PFS przy rozkładzie wykładniczym w ramieniu interwencji i komparatorów

¹⁴ Dane o skuteczności PEM+P z podtrzymaniem i bez podtrzymania paradoksalnie wskazują, że podtrzymanie poprawia wyniki pod względem PFS, ale pogarsza pod względem OS.

W analizie wrażliwości zastosowano alternatywne podejście do modelowania krzywych dla komparatorów – nie na podstawie wartości HR, lecz poprzez dopasowanie funkcji parametrycznych do danych empirycznych dla każdego ramienia leczenia (a więc i interwencji i komparatora) – co nie ma znacznego wpływu na wyniki.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej jakość życia chorych przed progresją choroby określono na podstawie badań ASCEND-4 (dla certynibu – [redacted] oraz dla PEM+CIS/KAR – [redacted]) oraz PROFILE-1014 (dla kryzotyribu – [redacted]). W analizie podstawowej nie została uwzględniona obniżka jakości życia związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych – uznano, że wartości użyteczności już ją uwzględniają ze względu na występowanie różnic w wartościach użyteczności pomiędzy ramionami leczenia.

Komentarz AOTMiT:

Wątpliwości budzi upraszczające uwzględnienie [redacted]

[redacted] tym niemniej wartość ta rzeczywiście wydaje się być zbyt wysoka – w AWA dla aлектynibu dla stanu po progresji choroby przyjęto wartość 0,572 na podstawie publikacji Chouaid 2013, Nafees 2008 i Labbe 2017. Wartości użyteczności po progresji choroby nie testowano w analizie wrażliwości.

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty BSC;
- koszty leczenia po progresji choroby;
- koszty premedykacji.

Dane kosztowe zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 56. Dane kosztowe wykorzystane w analizie

Koszty				
Zykadia (certynib, CER)	CZN	[redacted]	Dane wnioskodawcy. Koszt leku w perspektywie wspólnej jest tożsamy z kosztem NFZ.	
	CHB	[redacted]		
	dawka dobową	450 mg		ChPL Zykadia (12.07.2018 r.)
Koszt NFZ na miligram	Analiza:	Obwieszczenie MZ (bez RSS)	Dane DGL (RSS)	Wariant bez RSS – koszt komparatorów na podstawie Obwieszczenia MZ
	CER	[redacted] PLN	[redacted] PLN	
	PEM	4,36 PLN	0,97 PLN***	
	CIS	0,75 PLN	0,51 PLN	

	KAR	0,26 PLN	0,23 PLN	Wariant z RSS – koszt komparatorów na podstawie danych DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 r.	
	KRYZ*	1,82 PLN	0,68 PLN		
	DOC*	2,76 PLN	0,75 PLN		
Koszt podania leków (na cykl modelu)	doustnie	CER, KRYZ*		Dla chemioterapii: zgodnie z Zarządzeniem NFZ 56/2018/DGL: 5.08.05.0000172. <i>Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)</i> ; uwzględniając częstotliwość podawania w cyklu modelu.	
	dożylnie	PEM+CIS/KAR, DOC*			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych - koszt naliczany jednorazowo wyłącznie w pierwszym cyklu	Perspektywa:	NFZ		Częstość występowania oszacowano na podstawie badania ASCEND-4. Uwzględniono wyłącznie AE 3. i 4. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych. Koszt wyceniono na podstawie Zarządzenia NFZ 87/2018/DSOZ i 22/2018/DSOZ, publikacji Kowalski 2008, Karnafel 2010.	
	CER				
	PEM+CIS/KAR				
	KRYZ				
Koszt monitorowania – uwzględniający koszt diagnostyki molekularnej	Koszt:	Roczny	Na cykl modelu (miesiąc)	Na podstawie wyceny punktowej z Katalogu ryczałów za diagnostykę w programach lekowych oraz Katalogu świadczeń wspomagających z zakresu chemioterapii (CER, KRYZ – 5.08.08.0000011. <i>Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca</i> ¹⁵ ; PEM+CIS/KAR – 5.08.05.0000008. <i>Okresowa ocena skuteczności chemioterapii</i> ¹⁶). Wnioskodawca założył, że ocena skuteczności chemioterapii będzie wykonywana średnio co dwa miesiące.	
	CER, KRYZ	3 927,00 PLN			
	PEM+CIS/KAR	1 622,40 PLN			
Koszt leczenia po progresji choroby	Lek podawany w I linii:	Koszt leczenia po progresji (bez RSS/z RSS)			
	CER				
	PEM+CIS/KAR				
	KRYZ				
Koszt BSC (best supportive care)		na cykl modelu (miesiąc)			
Koszt premedykacji	Deksametazon			Perspektywa NFZ	Założenia wnioskodawcy na podstawie ChPL Pemetrexed AlvoGen. [redacted]
	Kwas foliowy				
	Witamina B₁₂				
Koszt opieki terminalnej					

¹⁵ Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.

¹⁶ Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Fundusz Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia wraz z późn. zm. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl.6775.html>

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

* w analizie wnioskodawcy założono, że chorzy, u których wystąpiła progresja ponoszą koszty leczenia przeciwnowotworowego w drugiej linii, w ramach której podawany jest docetaksel lub kryzotynib

** uwzględniono także koszt w kolejnych cyklach leczenia PEM - [REDACTED] PLN

*** w AWA dla alektyn bu nr OT.4331.28.2018 w obliczeniach własnych AOTMiT użyto wartości 1,01 PLN za 1 mg PEM wg danych DGL (za okres styczeń-czerwiec 2018 r.); jednak w międzyczasie nastąpiła aktualizacja komunikatu DGL - http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl.7218.html

**** [REDACTED] zmienił się bez wyjaśnienia względem analizy przedłożonej przez wnioskodawcę przed uzupełnieniem względem wymagań minimalnych – z [REDACTED] PLN na [REDACTED] PLN za osobodzień

CZN – cena zbytu netto, **CHB** – cena hurtowa brutto

Komentarz AOTMiT:

- drastyczny wpływ na koszt stosowania certynibu ma przyjęta w modelu wartość [REDACTED] na podstawie badania ASCEND-4 gdzie certynib był stosowany w dawce 750 mg na czczo. Ponieważ na podstawie badania ASCEND-8, opisywanego w analizie klinicznej, zmieniony został ChPL certynibu, w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę po wezwaniu do uzupełnienia względem wymagań minimalnych, założona dawka CER **nie wynosi już 750 mg lecz 450 mg** certynibu dziennie (co wiąże się z gwałtownym spadkiem kosztów).

- w analizie nie uwzględniono odrębnie (poza ryczałtem za diagnostykę w ramach programu lekowego) kosztu kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK. Należy zauważyć, że w AWA Xalkori nr OT.4351.19.2017 koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym);

- w zakresie 'Kosztu podania leków' – wnioskodawca założył rozliczanie kosztu podania chemioterapii jedynie w ramach świadczenia 5.08.05.0000172. *Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)*. Natomiast zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ¹⁷ – 65% podań odbywa się w ramach ambulatorium, a 35% w ramach hospitalizacji (świadczenie 5.08.05.0000175. *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*). Koszt podania w ramach ambulatorium jest niższy, tak więc podejście można uznać za konserwatywne;

- pominięto koszt premedykacji stosowanej przy docetakselu podawanym w II linii leczenia (po CER lub KRYZ). Zgodnie z AWA nr OT.4331.28.2018 dotyczącą stosowania alektynibu w pierwszej linii leczenia ALK-dodatniego NDRP koszt ten wyniesie 32,86 PLN – na 21 dni terapii.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone) dla porównania CER vs PEM + P, [REDACTED].

Zgodnie w wynikami analizy wnioskodawcy, wartość współczynnika ICUR dla porównania CER vs PEM+CIS/KAR

¹⁷ Dane otrzymane od NFZ - pismem znak DAIS.624.5.2018 z dnia 17 sierpnia 2018 r.

(patrz Komentarz AOTMiT w podrozdziale *Koszty* w rozdziale *Dane wejściowe do modelu* powyżej). W związku z tym w tabeli poniżej przedstawiono wyniki

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	CER	PEM+P
Całkowity koszt różniący [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALYG]		

Oszacowano, że CER przynosi

W przypadku porównania z dodatkowym komparatorem, tj. kryzotynibem, certynib

Wnioskodawca nie wykonał porównania z alektynibem, o którym na podstawie analizy klinicznej wiadomo, że jest **skuteczniejszy** od certynibu. Z porównania dziennego kosztu stosowania obu leków (koszt ostateczny będzie zależny od czasu stosowania obu leków).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej (wg wariantu wybranego przez Agencję, tj. , oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 PLN), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi z perspektywy płatnika publicznego

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w badaniu ASCEND-4 bezpośrednio porównującym analizowane terapie wykazano wyższość certynibu na refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią PEM + CIS/KAR w pierwszorzędnym punkcie końcowym.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

Wyniki analizy wrażliwości przeliczono dla wariantu wyników wybranego przez Agencję,

[Redacted text block]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zidentyfikowane ograniczenia danych wejściowych do analizy mają znaczny wpływ na wyniki.

Analiza probabilistyczna

[Redacted text block]

Scatter plot dla wariantu bez RSS

przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 11. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu CER z PEM+P – perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

Scatter plot dla wariantu z RSS

przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 12. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównaniu CER z PEM+P – perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy wrażliwości z dodatkowym komparatorem, tj. kryzotynibem, znajdują się w analizie wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 58. 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	Pominięto istotny komparator jakim jest alektynib.
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/?	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, tym niemniej oszacowane odsetki przeżyć odległych nie wydają się klinicznie wiarygodne przy schorzeniu o tak niekorzystnym rokowaniu jak zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanżacją ALK.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
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?	?	Wartości użyteczności nie testowano w dostatecznym zakresie.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy uwzględniono jako komparator kryzotynib, który w polskich warunkach jest refundowany w II linii leczenia, po niepowodzeniu chemioterapii. Kryzotynib nie może więc być stosowany w założonej w modelu sekwencji leczenia (stosowanie w I linii, a następnie w linii II podawanie DOC () lub brak aktywnego leczenia ()). Wykonywanie porównania w oderwaniu od polskich warunków refundacyjnych nie ma przełożenia praktycznego.

Zasadniejsze byłoby wykonanie porównania z alektynibem, który również jest rekomendowany w ocenianej populacji pacjentów i w dniu 12 października bieżącego roku uzyskał **pozytywną rekomendację Prezesa Agencji** w kwestii jego objęcia refundacją . Wnioskodawca nie wykonał porównania z alektynibem mimo, że dostępna jest metaanaliza sieciowa (EUnetHTA 2018), o którą Agencja uzupełniła wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy i wskazuje ona na **niższą skuteczność certynibu w porównaniu z alektynibem** w zakresie np. PFS. Z porównania dziennego kosztu stosowania obu leków (PLN dla CER oraz PLN dla ALC) wynika zaś, (koszt ostateczny będzie zależny od czasu stosowania obu leków). **W analizie ekonomicznej należy porównywać się najlepszą dostępną opcją leczenia – dobieranie zaś jako punktu odniesienia jedynie opcji nieoptymalnych prowadzi do zaciemniania wyników.**

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Główne ograniczenia analizy są następujące:

- drastyczny wpływ na koszt stosowania certynibu ma przyjęta w modelu [redacted] na podstawie badania ASCEND-4 gdzie certynib był stosowany w dawce 750 mg na czczo. Ponieważ na podstawie badania ASCEND-8, opisywanego w analizie klinicznej, zmieniony został ChPL certynibu, w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę po wezwaniu do uzupełnienia względem wymagań minimalnych, założona dawka CER **nie wynosi już 750 mg lecz 450 mg** certynibu dziennie (co wiąże się z gwałtownym spadkiem kosztów).

- wizualna inspekcja wymodelowanych krzywych PFS i OS jasno wskazuje na **znaczne różnice w możliwych przebiegach krzywych** w okresie poza horyzontem badania. Wskazuje to na znaczną niepewność wyników skuteczności;

- okresy obserwacji włączonych badań są zdecydowanie krótsze niż horyzont przyjęty przez wnioskodawcę (około 32 miesiące). Wnioskodawca ekstrapolował wyniki dotyczące skuteczności znacznie poza horyzont czasowy badania. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, tym niemniej oszacowane odsetki przeżyć odległych nie wydają się klinicznie wiarygodne przy schorzeniu o tak niekorzystnym rokowaniu jak zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanżacją ALK.

Oszacowane w modelu odsetki przeżyć odległych są następujące:

Tabela 59. Odsetki przeżyć odległych wg modelu wnioskodawcy

Lata	Miesiące	Odsetek żyjących	
		CER	Chemo (z podtrzymaniem)
2,0	24,0	[redacted]	[redacted]
4,0	48,0	[redacted]	[redacted]
5,0	60,0	[redacted]	[redacted]
10,0	120,0	[redacted]	[redacted]
15,0	180,0	[redacted]	[redacted]

W analizie problemu zdrowotnego wnioskodawca podaje:

„Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Wskazuje się, iż odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi około 10%, a w przypadku raka nieoperacyjnego 3%. W IV stopniu zaawansowania mediana czasu przeżycia nie przekracza 1 roku.”

Biorąc pod uwagę przywołane przez samego wnioskodawcę dane literaturowe co do rokowania w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca, oszacowane w modelu **odsetki przeżyć odległych nie wydają się wiarygodne;**

- bardzo duże znaczenie dla wyników modelowania mają przyjęte ścieżki leczenia, tj. po zastosowaniu certynibu w I linii zakłada się w linii II stosowanie chemioterapii ([redacted] DOC, [redacted] brak aktywnego leczenia), podczas gdy w ramieniu **komparatora** po chemioterapii zakłada się stosowanie u większości pacjentów ([redacted] wielokrotnie **droższego od najtańszego** docetakselu kryzotyribu, który również stosowany jest znacznie dłużej niż docetaksel ([redacted])). Prowadzi to do drastycznej różnicy w kosztach leczenia po progresji choroby pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora (w wariancie bez RSS: [redacted] w ramieniu CER vs [redacted] w ramieniu PEM+CIS/KAR, w wariancie z RSS: [redacted] w ramieniu CER vs [redacted] w ramieniu PEM+CIS/KAR). Dobrane koszty nie współgrają przy tym w ogóle ze skutecznością leczenia ponieważ w badaniu ASCEND-4, z którego zaczerpnięto skuteczność, chorzy z ramienia certynibu mogli przechodzić na leczenie kryzotyribem, docetakselem lub chemioterapią opartą o pochodne platyny – w modelu uwzględniono zaś tylko koszty najtańszego docetakselu u [redacted] chorych (u pozostałych brak aktywnego leczenia), podczas gdy osiągnięta skuteczność jest wyższa ze względu na stosowanie w badaniu skuteczniejszych opcji (koszt

kryzotyribu nie może być uwzględniony ze względu na polską praktykę kliniczną, gdzie kryzotyrib jest stosowany po niepowodzeniu chemioterapii);

- **koszt komparatora jest również zawyżony** ze względu na założenie stosowania PEM+CIS/KAR przez 4 cykle a następnie podtrzymania pemetreksedem w monoterapii, podczas gdy w polskiej praktyce klinicznej chemioterapia PEM+CIS/KAR jest stosowana maksymalnie przez 6 cykli, bez podtrzymania. **Koszt interwencji zaś jest zaniżony** względem przyjętej skuteczności, ponieważ model zakłada stosowanie leczenia do czasu progresji choroby lub dyskontynuacji leczenia (w zależności co nastąpi pierwsze), a w badaniu ASCEND-4 chorzy mogli kontynuować leczenie jeśli po progresji choroby widoczne były korzyści kliniczne z przyjmowania certynibu. **Aż 3/4 pacjentów z badania ASCEND-4 przyjmowało certynib po progresji choroby**, jednak w modelu te koszty nie są uwzględniane mimo uwzględniania skuteczności;

- w zakresie przyjętych w modelu użyteczności stanów zdrowia zwraca uwagę, że zróżnicowano użyteczność dla tego samego stanu zdrowia w zależności od **rodzaju** stosowanej terapii (**inhibitory ALK vs chemioterapia**). Pacjenci przyjmujący inhibitory ALK mają więc lepszą użyteczność stanu zdrowia niż chorzy przyjmujący chemioterapię, nawet jeśli znajdują się w tym samym stanie zdrowia (tj. w stanie brak progresji choroby). Wspólna wartość użyteczności przyjęto dla wszystkich chorych po progresji choroby.

tym niemniej wartość ta rzeczywiście wydaje się być zbyt wysoka – w AWA dla alektynibu dla stanu po progresji choroby przyjęto wartość 0,572 na podstawie publikacji Chouaid 2013, Nafees 2008 i Labbe 2017. Wartości użyteczności po progresji choroby nie testowano w analizie wrażliwości;

- w analizie nie uwzględniono odrębnie (poza ryczałtem za diagnostykę w ramach programu lekowego) kosztu kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK. Należy zauważyć, że w AWA Xalkori nr OT.4351.19.2017 koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym);

- pominięto koszt premedykacji stosowanej przy docetakselu podawanym w II linii leczenia (po CER lub KRYZ). Zgodnie z AWA nr OT.4331.28.2018 dotyczącą stosowania alektynibu w pierwszej linii leczenia ALK-dodatniego NDRP koszt ten wyniesie 32,86 PLN – na 21 dni terapii.

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 formułach modelu nie odnaleziono błędów. W odniesieniu do odsetka pacjentów stosujących cisplatynę w ramach schematu PEM+CIS/KAR (), wnioskodawca błędnie posłużył się odsetkiem chorych przyjmujących karboplatynę. Ma to jednak pomijalny wpływ na wyniki. Ograniczenia modelu wynikają z ograniczeń danych wejściowych i pominięcia istotnego komparatora jakim jest alektynib.

W ramach analizy konwergencji nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących tego samego problemu decyzyjnego.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Część obliczeń własnych zamieszczono w wynikach analizy podstawowej i wynikach analizy wrażliwości.

Poniżej przedstawiono wariant wyniku wielokierunkowej analizy wrażliwości, gdzie przyjęto alternatywne wartości niepewnych parametrów.

W wariancie uwzględniającym:

[Redacted content]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **certynibu (CER)** w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)**”, u dorosłych chorych wcześniej niepoddawanych systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, z zaawansowanym (stopień III i IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (typu gruczołowego, wielkokomórkowego lub z przewagą utkania gruczolakoraka) i z obecnością rearanżacji w genie ALK, w porównaniu z kryzotynibem (KRYZ) oraz chemioterapią skojarzoną złożoną z pochodnej platyny i pemetreksedu (PEM+P).

Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (która jest zbliżona).

Wyniki

Zgodnie w wynikami analizy wnioskodawcy,

[Redacted content]

Wyliczenia wnioskodawcy uwzględniają jednak

[Redacted content]

Oszacowano, że CER przynosi

[Redacted content]

W przypadku porównania z dodatkowym komparatorem, tj. kryzotynibem,

[Redacted content]

Wnioskodawca nie wykonał porównania z alektynibem, o którym na podstawie analizy klinicznej wiadomo, że jest **skuteczniejszy od certynibu**. Z porównania dziennego kosztu stosowania obu leków ([Redacted] PLN dla CER oraz [Redacted] PLN dla ALC) wynika zaś, [Redacted] (koszt ostateczny będzie zależny od czasu stosowania obu leków).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej (wg wariantu wybranego przez Agencję, tj. [REDACTED], oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w badaniu ASCEND-4 bezpośrednio porównującym analizowane terapie wykazano wyższość certynibu na refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią PEM + CIS/KAR w pierwszorzędownym punkcie końcowym.

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przeliczono dla wariantu wyników wybranego przez Agencję, [REDACTED]

Analiza probabilistyczna

Główne ograniczenia analizy są następujące:

- w analizie wnioskodawcy uwzględniono jako komparator kryzotyrib, który w polskich warunkach jest refundowany w II linii leczenia, po niepowodzeniu chemioterapii, więc nie może być stosowany w założonej w modelu sekwencji leczenia. Zasadniejsze byłoby wykonanie porównania z alektynibem, który również jest rekomendowany w ocenianej populacji pacjentów i w dniu 12 października bieżącego roku uzyskał **pozytywną rekomendację Prezesa Agencji** w kwestii jego objęcia refundacją [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca nie wykonał porównania z alektynibem mimo, że dostępna jest metaanaliza sieciowa (EUnetHTA 2018), o którą Agencja uzupełniła wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy i wskazuje ona na **niższą skuteczność certynibu w porównaniu z alektynibem** w zakresie np. PFS. Z porównania dziennego kosztu stosowania obu leków [REDAKTOWANE] ([REDAKTOWANE] PLN dla CER oraz [REDAKTOWANE] PLN dla ALC) wynika zaś, [REDAKTOWANE] (koszt ostateczny będzie zależny od czasu stosowania obu leków). **W analizie ekonomicznej należy porównywać się najlepszą dostępną opcją leczenia – dobieranie zaś jako punktu odniesienia jedynie opcji nieoptymalnych prowadzi do zaciemnienia wyników;**

- drastyczny wpływ na koszt stosowania certynibu ma przyjęta w modelu [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] na podstawie badania ASCEND-4 gdzie certynib był stosowany w dawce 750 mg na czczo. W związku z wynikami badania ASCEND-8 dawkowanie certynibu zostało jednak zmienione na 450 mg dziennie wraz z pożywieniem, którą do wartość wykorzystano w modelu, [REDAKTOWANE]

- wizualna inspekcja wymodelowanych krzywych PFS i OS jasno wskazuje na **znaczne różnice w możliwych przebiegach krzywych** w okresie poza horyzontem badania. Oszacowane odsetki przeżyć odległych nie wydają się klinicznie wiarygodne przy schorzeniu o tak niekorzystnym rokowaniu jak zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanżacją ALK;

- bardzo duże znaczenie dla wyników modelowania mają przyjęte ścieżki leczenia, tj. po zastosowaniu certynibu w I linii zakłada się w linii II stosowanie chemioterapii ([REDAKTOWANE] DOC, [REDAKTOWANE] brak aktywnego leczenia), podczas gdy w ramieniu **komparatora** po chemioterapii zakłada się stosowanie u większości pacjentów ([REDAKTOWANE]) wielokrotnie **droższego od najtańszego** docetakselu kryzotyribu, który również stosowany jest znacznie dłużej niż docetaxel ([REDAKTOWANE]). Prowadzi to do drastycznej różnicy w kosztach leczenia po progresji choroby pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora (w wariancie bez RSS: [REDAKTOWANE] w ramieniu CER vs [REDAKTOWANE] w ramieniu PEM+CIS/KAR, w wariancie z RSS: [REDAKTOWANE] w ramieniu CER vs [REDAKTOWANE] w ramieniu PEM+CIS/KAR). Dobrane koszty nie współgrają przy tym w ogóle ze skutecznością leczenia ponieważ w badaniu ASCEND-4, z którego zaczerpnięto skuteczność, chorzy z ramienia certynibu mogli przechodzić na leczenie kryzotyribem, docetakselem lub chemioterapią opartą o pochodne platyny – w modelu uwzględniono zaś tylko koszty najtańszego docetakselu u [REDAKTOWANE] chorych (u pozostałych brak aktywnego leczenia), podczas gdy osiągnięta skuteczność jest wyższa ze względu na stosowanie w badaniu skuteczniejszych opcji (koszt kryzotyribu nie może być uwzględniony ze względu na polską praktykę kliniczną, gdzie kryzotyrib jest stosowany po niepowodzeniu chemioterapii);

- **koszt komparatora jest również zawyżony** ze względu na założenie stosowania PEM+CIS/KAR przez 4 cykle a następnie podtrzymania pemetrekselem w monoterapii, podczas gdy w polskiej praktyce klinicznej chemioterapia PEM+CIS/KAR jest stosowana maksymalnie przez 6 cykli, bez podtrzymania. **Koszt interwencji zaś jest zaniżony** względem przyjętej skuteczności, ponieważ model zakłada stosowanie leczenia do czasu progresji choroby lub dyskontynuacji leczenia (w zależności co nastąpi pierwsze), a w badaniu ASCEND-4 chorzy mogli kontynuować leczenie jeśli po progresji choroby widoczne były korzyści kliniczne z przyjmowania certynibu. **Aż 3/4 pacjentów z badania ASCEND-4 przyjmowało certynib po progresji choroby**, jednak w modelu te koszty nie są uwzględniane mimo uwzględniania skuteczności;

- w zakresie przyjętych w modelu użyteczności stanów zdrowia zwraca uwagę, że zróżnicowano użyteczność dla tego samego stanu zdrowia w zależności od **rodzaju** stosowanej terapii (**inhibitory ALK vs chemioterapia**). [REDAKTOWANE]

- w analizie nie uwzględniono odrębnie (poza ryczałtem za diagnostykę w ramach programu lekowego) kosztu kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK. Należy zauważyć, że w AWA Xalkori nr OT.4351.19.2017 koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym).

Obliczenia własne Agencji

W wariantcie uwzględniającym:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zykadia (certynib, CER) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

Populacja docelowa

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, leczeni w pierwszej linii, spełniający następujące kryteria:

1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: raka gruczołowego lub wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczołakoraka;
2. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
3. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (obejmująca perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) – perspektywy są na tyle zbliżone, że można uznać je za tożsame.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (okres od stycznia 2019 do grudnia 2020 r.).

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący - obrazujący sytuację obecną, w której certynib nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca stosowany jest schemat chemioterapii dwuskładnikowej oparty na związkach platyny: pemetreksed (PEM) w połączeniu z cisplatyną (CIS) lub karboplatiną (KAR);
- prognozowany (nowy) - w którym certynib stosowany w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty leków
 - wariant bez RSS – ceny na podstawie Obwieszczenia MZ¹⁸,
 - wariant z RSS – ceny na podstawie DGL (za okres styczeń-czerwiec 2018 r.);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty BSC ();

¹⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.

- koszty leczenia po progresji;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty premedykacji PEM.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Produkt leczniczy Zykadia ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca zakłada refundację w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

RSS

Dodatkowo w wariantcie z RSS przyjęto, że ceny pozostałych leków uwzględnianych w analizie (w tym koszt komparatorów) również są obniżone zgodnie z wartościami oszacowanymi z danych refundacyjnych. Natomiast w wariantcie bez RSS ceny pozostałych leków są zgodne w cenami publikowanymi w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja oceniana wskazana przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym obejmuje wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Ponadto, uzgodniony program lekowy dodaje następujące kryteria:

1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka;
2. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
3. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Wnioskodawca oparł swoje szacowanie populacji o [redacted] oraz na podstawie raportu „Rak płuca - standardy diagnostyki i leczenia w Polsce”²⁰. W raporcie tym przywoływane są badania (przeprowadzone również w Polsce) z których wynika, iż rearanżacja w genie ALK występuje u 2-5% pacjentów, u których zdiagnozowano niedrobnokomórkowego raka płuca.

Komentarz AOTMiT:

Założona przez wnioskodawcę populacja docelowa na [redacted] osób rocznie (na podstawie opinii jednego eksperta) [redacted] w AWA Alecensa [AWA: OT.4331.28.2018]. Liczebność w przypadku produktu leczniczego Alecensa stosowanego w leczeniu I linii pacjentów z ALK-dodatnim NDRP została oszacowana na podstawie kompilacji odnalezionych danych literaturowych (dot. danych epidemiologicznych) oraz danych Krajowego Rejestru Nowotworów odnośnie liczby nowych przypadków zachorowań na raka płuc w Polsce. [redacted]

²⁰ Fundacja Wygrajmy Zdrowie, Rak płuca – standardy diagnostyki i leczenia w Polsce, Raport, maj 2015 Warszawa.
<https://www.pkopo.pl/aktualnosci/2015/257>

Udziały w rynku



Na podstawie liniowego przejęcia udziałów przez lek Zykadia w kolejnych miesiącach, określono średnie przejęcie udziału przez certynib w pierwszym i drugim roku refundacji wykorzystując średnią arytmetyczną. Przejęcie udziałów w kolejnych latach analizy zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 60. Zakładane przejęcie udziałów przez certynib w kolejnych latach refundacji

Udziały PEM+CIS vs PEM+KAR


Wnioskodawca odsetek pacjentów przyjmujący dany schemat chemioterapii zaciąga z . Nie jest to jednak zgodne z modelem – wnioskodawca wyżej wymieniony odsetek w modelu wykorzystuje jako „odsetek chorych stosujących PEM+CIS”.



Tabela 61. Udziały PEM+CIS vs PEM+KAR uwzględnione w analizie

Źródło		PEM+CIS, n (%)	PEM+KAR



Koszty

Do obliczenia kosztu stosowania leków konieczne było określenie ich dawkowania oraz wyznaczenie cen jednostkowych. Dodatkowo, w analizie podstawowej uwzględniono RDI.

Poniższa tabela zawiera zestawienie dawkowania leków uwzględnionych w analizie.

Tabela 62. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Droga podania, długość cyklu leczenia	Dawkowanie	Źródło
I linia leczenia			
Certynib	Doustnie, raz na dobę o tej samej porze dnia	450 mg	ChPL Zykadia (12.07.2018 r.)
Pemetreksed*	10-minutowy wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu leczenia	500 mg/m ² p.c.	ChPL Pemetreksed Alvogen
Cisplatyna	Wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu leczenia**	75 mg/m ² p.c.**	Badanie ASCEND-4
Karboplatyna	Wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu leczenia	550 mg***	Badanie ASCEND-4, ChPL Carboplatin Accord

II linia leczenia			
Kryzotynib	Doustnie, dwa razy na dobę o tej samej porze dnia	250 mg x 2 (=500 mg)	ChPL Xalkori
Docetaksel	Wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu leczenia	75 mg/m ² p.c.	ChPL Docetaxel Accord

* w analizie podstawowej wnioskodawca przyjął na podstawie zaleceń w Analizie klinicznej, że chorzy stosują **4 cykle** terapii skojarzonej, a następnie pemetreksed w monoterapii jako leczenie podtrzymujące.

** dawka cisplatyna podawana w ramach badania klinicznego ASCEND-4. Zgodnie z ChPL Cisplatin Teva w leczeniu dorosłych chorych na NDRP, cisplatyna podawana jest w postaci wlewu dożylnego w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia w dawce 50 do 120 mg/m² lub 15 do 20 mg/m² na dobę przez okres pięciu dni każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Zgodnie z ChPL Alvogen pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. A zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m² p.c.

*** w analizie wnioskodawcy przyjęto dawkowanie zgodne z badaniem klinicznym ASCEND-4 (przyjęto średnią wartość AUC, tj. 5,5) wynoszące 550 mg w 21. dniowym cyklu leczenia.

Komentarz AOTMiT:

Założenie stosowania podtrzymania pemetreksedem jest zgodne z praktyką przyjętą w badaniu ASCEND-4, jednak nie jest to zgodne z polską praktyką kliniczną, według której pemetreksed podawany jest przez **6 cykli** (w przypadku stwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi większego stopnia²¹) lub **4 cykle** (w pozostałych przypadkach), **bez późniejszego podtrzymania**.

Źródło: zapisy programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w ramach którego pemetreksed był podawany pacjentom w latach 2012-2017. Od stycznia 2018 r. pemetreksed dostępny jest dla pacjentów w ramach katalogu chemioterapii.

W oparciu o dawkowanie oraz ceny leków (na podstawie Obwieszczenia MZ) wyznaczono koszt jednostkowy leków w cyklu leczenia oraz **cyklu przyjętym w modelu (miesiąc)**. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 63. Dawkowanie i koszt leków w analizowanym wskazaniu (perspektywa NFZ)

Substancja	Długość trwania cykli leczenia	Liczba cykli leczenia w trakcie cyklu w modelu (1 miesiąc)	Dawka (mg) na cykl leczenia	Dawka (mg) na cykl modelu	Koszt na cykl modelu (PLN)	
					Bez RSS	Z RSS
I linia leczenia						
certynib						
pemetreksed						
cisplatyna						
karboplatyna						
II linia leczenia						
kryzotynib						
docetaksel						

Koszty leczenia po progresji – koszty II linii leczenia

Wnioskodawca założył, że w przypadku progresji pacjenci będą leczeni w ramach II linii kryzotynibem lub docetakselem lub nie otrzymają aktywnego leczenia. Szczegółowe informacje zawiera tabela poniżej.

Całkowity koszt leczenia po progresji choroby był naliczany jednorazowo u chorych, którzy opuszczają stan przed progresją w każdym cyklu modelu.

²¹ Odpowiedź większego stopnia - tj. odpowiedź całkowita po wcześniejszej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej po wcześniejszej stabilizacji choroby w kolejnych badaniach po drugim oraz czwartym cyklu leczenia.

Tabela 64. Odsetki chorych stosujących poszczególne leczenie i jego koszt po progresji choroby

Leczenie po progresji	Leczenie przed progresją		
	CER – I linia leczenia	PEM+CIS/KAR – I linia leczenia	KRYZ – I linia leczenia #
KRYZ* – II linia leczenie			
DOC* – II linia leczenia			
Brak aktywnego leczenia			
Łączny koszt leczenia po progresji*			
Wariant bez RSS / z RSS (PLN)			

wariant uwzględniony w analizie ekonomicznej

Względna intensywność dawki (RDI)

W analizie podstawowej uwzględniono RDI. W analizie wrażliwości testowano wariant zakładający brak uwzględnienia RDI przed progresją oraz kolejny wariant, który zakładał brak uwzględnienia RDI po progresji. Wartości RDI uwzględnione w modelu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 65.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Koszt diagnostyki molekularnej

Założono, że wymagany do kwalifikacji do programu lekowego koszt diagnostyki ALK będzie być pokrywany w ramach wyceny ryczałtu diagnostyki programu lekowego.

Uzasadniono takie podstępowanie faktem, iż zgodnie z Zarządzeniem NFZ 98/2018/DGL, nie istnieje oddzielnie świadczenie „Diagnostyka w programie lekowym” dla programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

Komentarz AOTMiT:

Założenie wnioskodawcy, iż koszt diagnostyki molekularnej wymaganej do kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (potwierdzona rearanżacja genu ALK) zawiera się rocznym ryczałcie za diagnostykę w ramach programu lekowego wydaje się być zasadne. Należy jednak zauważyć, że w AWA Xalkori [OT.4351.19.2017], koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak, aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym).

Długość cyklu

W analizie wpływu na budżet przyjęto długość cyklu odpowiadającą długości cyklu w Analizie ekonomicznej, to znaczy **1 miesiąc**. Wszystkie kalkulacje kosztowe wykonane będą w przeliczeniu na cykl modelu.

W analizie założono stopniowe włączanie chorych do leczenia terapią z wykorzystaniem CER – w każdym cyklu przyjętym w analizie wpływu na budżet (tj. w każdym miesięcznym odstępie czasu) włączana do programu jest identyczna liczba pacjentów (1/12 populacji oszacowanej na dany rok).

Podsumowanie danych wejściowych

Tabela 67. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja		
Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy		Opinia Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc oraz na podstawie raportu <i>Rak płuca: standardy diagnostyki i leczenia w Polsce</i> .
Rozpowszechnienie		
Scenariusz istniejący		
Scenariusz nowy		
Koszty		
Zykadia (certynib, CER)	CZN	(bez RSS) (z RSS)
	CHB	(bez RSS) (z RSS)
	dawka dobową	450 mg
Powierzchnia ciała (m ²)	1,79	Dane wnioskodawcy. Koszt leku w perspektywie wspólnej jest tożsamy z kosztem NFZ. ChPL Zykadia (12.07.2018 r.) Sacco 2010 - analiza podstawowa.

				Analiza wrażliwości: [] (min) i [] (max).
Koszt NFZ na miligram	Analiza:	Obwieszczenie MZ (bez RSS)	Dane DGL (RSS)	Wariant bez RSS – koszt komparatorów na podstawie Obwieszczenia MZ Wariant z RSS – koszt komparatorów na podstawie danych DGL za okres styczeń-czerwiec 2018 r.
	CER	[] PLN	[] PLN	
	PEM	4,36 PLN	0,97 PLN ^	
	CIS	0,75 PLN	0,51 PLN	
	KAR	0,26 PLN	0,23 PLN	
	KRYZ*	1,82 PLN	0,68 PLN	
	DOC*	2,76 PLN	0,75 PLN	
Koszt podania leków (na cykl modelu)	doustnie	CER, KRYZ*	[]	Zgodnie z Zarządzeniem NFZ 56/2018/DGL: 5.08.05.0000172. Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń); uwzględniając częstotliwość podawania w cyklu modelu.
	dożylnie	PEM+CIS/KAR, DOC*	[]	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych - koszt naliczany jednorazowo wyłącznie w pierwszym cyklu	Perspektywa:	NFZ		Częstość występowania oszacowano na podstawie badania ASCEND-4. Uwzględniono wyłącznie AE 3. i 4. stopnia, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych. Koszt wyceniono na podstawie Zarządzenia NFZ 87/2018/DSOZ i 22/2018/DSOZ, publikacji Kowalski 2008, Karnafel 2010.
	CER	[]		
	PEM+CIS/KAR	[]		
	KRYZ #	[]		
Koszt monitorowania – uwzględniający koszt diagnostyki molekularnej	Koszt:	Roczny	Na cykl modelu (miesiąc)	Na podstawie wyceny punktowej z Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych oraz Katalogu świadczeń wspomagających z zakresu chemioterapii (CER, KRYZ – 5.08.08.0000011. Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca ²⁴ ; PEM+CIS/KAR – 5.08.05.0000008. Okresowa ocena skuteczności chemioterapii ²⁵). Wnioskodawca założył, że ocena skuteczności chemioterapii będzie wykonywana średnio co dwa miesiące.
	CER, KRYZ #	3 927,00 PLN	[]	
	PEM+CIS/KAR	1 622,40 PLN	[]	
Koszt leczenia po progresji choroby – naliczany jednorazowo u chorych, którzy opuszczają stan przed progresją w każdym cyklu modelu	Lek podawany w I linii:	Koszt leczenia po progresji (bez RSS/z RSS)		[]
	CER	[]		
	PEM+CIS/KAR	[]		
	KRYZ #	[]		
Koszt BSC (best supportive care) – uwzględniane w I linii leczenia we wszystkich terapiach		na cykl modelu (miesiąc)	[] ^^	[]
Koszt premedykacji	Deksametazon		[]	Założenia wnioskodawcy na podstawie ChPL Pemetrexed Alvogen Komentarz AOTMiT: []
	Kwas foliowy		[]	
	Witamina B₁₂		[]	

²⁴ Zarządzenie Nr 98/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu leków.

²⁵ Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii wraz z późn. zm. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-562018dgl.6775.html>

Koszt opieki terminalnej			

wariant uwzględniający stosowanie kryzotyningu w I linii leczenia dotyczy tylko Analizy ekonomicznej

* w analizie wnioskodawcy założono, że chorzy, u których wystąpiła progresja ponoszą koszty leczenia przeciwnowotworowego w drugiej linii, w ramach której podawany jest docetaksel lub kryzotyning.

** uwzględniono także koszt w kolejnych cyklach leczenia PEM -

^ w AWA dla alektynibu [OT.4331.28.2018] w obliczeniach własnych AOTMiT użyto wartości 1,01 PLN za 1 mg PEM wg danych DGL (za okres styczeń-czerwiec 2018 r.); jednak w międzyczasie nastąpiła aktualizacja komunikatu DGL - <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7218.html>

^^ zmienił się bez wyjaśnienia względem analizy przedłożonej przez wnioskodawcę przed uzupełnieniem względem wymagań minimalnych – z na za osobodzień

CZN – cena zbytu netto, **CHB** – cena hurtowa brutto.

Uwagi/Komentarz AOTMiT:

- Drastyczny wpływ na koszt stosowania certynibu ma przyjęta w modelu wartość na podstawie badania ASCEND-4 gdzie certynib był stosowany w dawce 750 mg na czczo. Ponieważ na podstawie badania ASCEND-8, opisywanego w analizie klinicznej, zmieniony został ChPL certynibu, w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę po wezwaniu do uzupełnienia względem wymagań minimalnych, założona dawka CER **nie wynosi już 750 mg lecz 450 mg certynibu dziennie** (co wiąże się z gwałtownym spadkiem kosztów).
- Założenie stosowania podtrzymania pemetreksesem jest zgodne z praktyką przyjętą w badaniu ASCEND-4, jednak nie jest to zgodne z polską praktyką kliniczną, według której pemetreksesem podawany jest przez **6 cykli** (w przypadku stwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi większego stopnia) lub **4 cykle** (w pozostałych przypadkach), **bez późniejszego podtrzymania**.
 - W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej rozpatrywany był wariant, w ramach którego pacjenci przyjmujący PEM, nie otrzymują podtrzymania PEM (zgodnie z polską praktyką kliniczną). W BIA nie uwzględniono takiego wariantu.
- Wnioskodawca całkowicie pominął zapis ChPL Zykadia mówiący, że „u pacjentów z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia z pożywieniem, produkt Zykadia może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia (...). **Dawkę należy odpowiednio dostosować, tj. u pacjentów leczonych dawką 450 mg lub 300 mg przyjmowaną z pożywieniem, należy ją zwiększyć odpowiednio do 750 mg lub 450 mg, gdy jest przyjmowana na pusty żołądek, a u pacjentów leczonych dawką 150 mg podawaną z pożywieniem, należy przerwać stosowanie produktu.**” Wyżej wymienieni pacjenci nie zostali uwzględnieni w analizie.
- Wartość powierzchni ciała (1,79 m²), którą wnioskodawca wykorzystuje w analizie podstawowej, pochodząca z publikacji Sacco 2010 odnosi się do pacjentów onkologicznych ogólnie. W publikacji jest też wyodrębniona subpopulacja pacjentów z rakiem płuc. Wartość powierzchni ciała dla tych pacjentów wynosi 1,78 m². Różnica jest marginalna i nie wpłynie na wyniki analizy wpływu na budżet, jednak wnioskodawca powinien wykorzystać prawidłową daną (dotyczącą pacjentów z rakiem płuc).
 - Powierzchnia ciała chorych jest parametrem mającym znaczenie dla dawkowania komparatorów – certynib i kryzotyning są podawane doustnie w stałej dawce, natomiast chemioterapia jest podawana dożylnie w dawce uwzględniającej powierzchnię ciała. Im wyższa powierzchnia ciała, tym wyższa dawka i koszt komparatora.

- Parametr ten wnioskodawca testował w bardzo niewielkim zakresie jeśli chodzi o wartość minimalną (). Inne analizy dotyczące zaawansowanego raka płuca przyjmowały tutaj różne podejścia – identyczne źródło jak dla leku Zykadia zastosowano w AWA Xalkori nr OT.4331.6.2017 z 2018 r. (posługując się jednak wartością dla grupy chorych z nowotworem płuca), ale przyjmowana wartość jest wyższa od tej podanej w analizie ekonomicznej dla leków Opdivo, Tagrisso i Keytruda²⁶, ocenianych w 2017 r. Jest też wyższa od zastosowanej w ostatniej AWA dla alektynibu [OT.4331.28.2018], gdzie posłużono się wartością .
- [REDACTED]
- Założenie wnioskodawcy, iż koszt diagnostyki molekularnej wymaganej do kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (potwierdzona rearanżacja genu ALK) zawiera się rocznym ryczałcie za diagnostykę w ramach programu lekowego wydaje się być zasadne. Należy jednak zauważyć, że w AWA Xalkori [OT.4351.19.2017], koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak, aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążać NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym).
- W zakresie 'Kosztu podania leków' – wnioskodawca założył rozliczanie jedynie w ramach świadczenia 5.08.05.0000172. *Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)*. Natomiast zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ²⁷ – 65% podań odbywa się w ramach ambulatorium, a 35% w ramach hospitalizacji (świadczenie 5.08.05.0000175. *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*). Koszt podania w ramach ambulatorium jest niższy, tak więc podejście można uznać za konserwatywne.
- Pominięto koszt premedykacji stosowanej przy docetakselu podawanym w II linii leczenia. Zgodnie z AWA OT.4331.28.2018 dotyczącą stosowania alektynibu w pierwszej linii leczenia ALK-dodatniego NDRP koszt ten wyniesie 32,86 PLN – na 21 dni terapii.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] chorych w 1 roku refundacji oraz [REDACTED] w 2 roku refundacji. Prognozowana średnia łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast [REDACTED] chorych w 1 roku refundacji oraz [REDACTED] chorych w 2 roku refundacji.

Tabela 68. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Rok analizy	1 rok			2 rok		
	Minimalny	Prawdopodobny	Maksymalny	Minimalny	Prawdopodobny	Maksymalny
Populacja docelowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący						
PEM+CIS/KAR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CER	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy						
PEM+CIS/KAR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CER	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki

[REDACTED]

²⁶ AWA Tagrisso: OT.4351.7.2017; AWA Opdivo: OT.4351.2.2017; AWA Keytruda: OT.4351.18.2017

²⁷ Dane otrzymane od NFZ - pismem znak DAIS.624.5.2018 z dnia 17 sierpnia 2018 r.

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet (mln PLN) –

Kategoria		Wartość w kolejnych latach (mln PLN): Wariant prawdopodobny (minimalny; maksymalny)			
		1 rok		2 rok	
		Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS
Scenariusz istniejący					
SUMA					
w tym:	leczenie schematem PEM + CIS/KAR				
	leczenie CER w PL				
Scenariusz nowy					
SUMA					
w tym:	leczenie schematem PEM + CIS/KAR				
	leczenie CER w PL				
Wydatki inkrementalne					
SUMA					
w tym:	leczenie schematem PEM + CIS/KAR				
	leczenie CER w PL				
	w tym: sam CER				

Komentarz AOTMiT:

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 70. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wynik ██████████ w analizie weryfikacyjnej dotyczącej stosowania leku Alecensa w leczeniu 1 linii ALK-dodatniego NDRP [OT.4331.28.2018]. W AWA Alecensa populacja szacowana była na podstawie danych KRN oraz odsetków z danych literaturowych.
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?	NIE	Na podstawie założenia wnioskodawcy, że ██████████
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Głównym komparatorem w analizach jest PEM+P, natomiast analiza kliniczna i ekonomiczna uwzględniają także kryzotyrib.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ nie pozwalają na określenie linii leczenia, w której stosowane są dane leki. Brak jest też w nich określenia, które leki były stosowane u pacjentów z ALK-dodatnim NDRP.
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 zostało dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

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.

Uzyskane od NFZ dane nie pozwalają na przeprowadzenie obliczeń własnych (nie ma możliwości wyodrębnienia pacjentów przyjmujących pierwszą linię leczenia).

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- „W przypadku grupy chorych wcześniej leczonych kryzotyribem, nie było możliwe określenie populacji chorych na podstawie danych refundacyjnych NFZ ze względu na fakt, że w ramach grup limitowych, do których należą leki stosowane w tej grupie chorych finansowych jest również kilka innych wskazań. W związku z tym liczebność populacji chorych wcześniej leczonych kryzotyribem została określona w oparciu o wypowiedzi ekspertów-klinicystów, co stanowi ograniczenie analizy.”
- „W ramach badań klinicznych w analizowanym problemie zdrowotnym nie odnaleziono badań, w których podana byłaby powierzchnia ciała chorych, w związku z tym w niniejszej analizie posłużono się publikacją Sacco 2010, w której obliczona została średnia powierzchnia ciała na podstawie 3 613 chorych na nowotwory w Wielkiej Brytanii. W analizie wrażliwości testowano dodatkowo dolną granicę 95% przedziału ufności dla tej wartości.”

-

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez AOTMiT:

-

- Założenie stosowania podtrzymania pemetreksesem jest zgodne z praktyką przyjętą w badaniu ASCEND-4, jednak nie jest to zgodne z polską praktyką kliniczną, według której pemetreksed podawany jest przez **6 cykli** (w przypadku stwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi większego stopnia) lub **4 cykle** (w pozostałych przypadkach), **bez późniejszego podtrzymania**.
 - W ramach analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej rozpatrywany był wariant, w ramach którego pacjenci przyjmujący PEM, nie otrzymują podtrzymania PEM (zgodnie z polską praktyką kliniczną). W BIA nie uwzględniono takiego wariantu.
- Wnioskodawca całkowicie pominął zapis ChPL Zykadia mówiący, że „u pacjentów z współistniejącymi chorobami, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego Zykadia z pożywieniem, produkt Zykadia może być przyjmowany na pusty żołądek w alternatywnym schemacie leczenia (...). **Dawkę należy odpowiednio dostosować, tj. u pacjentów leczonych dawką 450 mg lub 300 mg przyjmowaną z pożywieniem, należy ją zwiększyć odpowiednio do 750 mg lub 450 mg, gdy jest przyjmowana na pusty żołądek, a u pacjentów leczonych dawką 150 mg podawaną z pożywieniem, należy przerwać stosowanie produktu.**” Wyżej wymienieni pacjenci nie zostali uwzględnieni w analizie.
- Wartość powierzchni ciała (1,79 m²), którą wnioskodawca wykorzystuje w analizie podstawowej, pochodząca z publikacji Sacco 2010 odnosi się do pacjentów onkologicznych ogólnie. W publikacji jest też wyodrębniona subpopulacja pacjentów z rakiem płuc. Wartość powierzchni ciała dla tych pacjentów wynosi 1,78 m². Różnica jest marginalna i nie wpłynie na wyniki analizy wpływu na budżet, jednak wnioskodawca powinien wykorzystać prawidłową daną (dotyczącą pacjentów z rakiem płuc).
 - Powierzchnia ciała chorych jest parametrem mającym znaczenie dla dawkowania komparatorów – certynib i kryzotyrib są podawane doustnie w stałej dawce, natomiast chemioterapia jest podawana dożylnie w dawce uwzględniającej powierzchnię ciała. Im wyższa powierzchnia ciała, tym wyższa dawka i koszt komparatora.
 - Parametr ten wnioskodawca testował w bardzo niewielkim zakresie jeśli chodzi o wartość minimalną (). Inne analizy dotyczące zaawansowanego raka płuca przyjmowały tutaj różne podejścia – identyczne źródło jak dla leku Zykadia zastosowano w AWA Xalkori nr

OT.4331.6.2017 z 2018 r. (posługując się jednak wartością dla grupy chorych z nowotworem płuca), ale przyjmowana wartość jest wyższa od tej podanej w analizie ekonomicznej dla leków Opdivo, Tagrisso i Keytruda²⁸, ocenianych w 2017 r. Jest też wyższa od zastosowanej w ostatniej AWA dla alektynibu [OT.4331.28.2018], gdzie posłużono się wartością [REDACTED].

- Założenie wnioskodawcy, iż koszt diagnostyki molekularnej wymaganej do kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (potwierdzona rearanżacja genu ALK) zawiera się rocznym ryczałcie za diagnostykę w ramach programu lekowego wydaje się być zasadne. Należy jednak zauważyć, że w AWA Xalkori [OT.4351.19.2017], koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak, aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym).
- Oparcie się o [REDACTED] przy szacowaniu populacji docelowej wydaje się być obciążone dużą niepewnością. Założona przez wnioskodawcę populacja docelowa na [REDACTED] osób rocznie [REDACTED] w AWA Alecensa [AWA: OT.4331.28.2018]. Liczebność w przypadku produktu leczniczego Alecensa stosowanego w leczeniu I linii pacjentów z ALK-dodatnim NDRP została oszacowana na podstawie kompilacji odnalezionych danych literaturowych (dot. danych epidemiologicznych) oraz danych Krajowego Rejestru Nowotworów odnośnie liczby nowych przypadków zachorowań na raka płuca w Polsce. [REDACTED]
- [REDACTED]
- Zgodnie z wytycznymi PTOK 2014 oraz NCCN 2018, w praktyce klinicznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów wcześniej nieleczonych, zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatynę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Wymienione technologie refundowane są we wnioskowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii. Wnioskodawca ograniczył się jedynie do uwzględnienia w analizie wpływu na budżet dwóch schematów – pemetreksed i cisplatyna, oraz pemetreksed i karboplatyna. Wątpliwości budzi głównie fakt, iż cena wybranej jako komparator technologii (PEM+P) jest zdecydowanie wyższa niż pozostałych, stosowanych w aktualnej praktyce medycznej, schematów chemioterapii.

Schemat	Koszt na cykl modelu (miesiąc) przy uwzględnieniu BSA 1,79 m ²
pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna	Ok. 1300 PLN
gemcytabina + cisplatyna	Ok. 400-500 PLN
winorelbina + cisplatyna	
paklitaksel + karboplatyna	

- W zakresie 'Kosztu podania leków' – wnioskodawca założył rozliczanie jedynie w ramach świadczenia 5.08.05.0000172. *Porada ambulatoryjna związana z chemioterapią (z kompleksową realizacją świadczeń)*. Natomiast zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ²⁹ – 65% podań odbywa się w ramach ambulatorium, a 35% w ramach hospitalizacji (świadczenie 5.08.05.0000175. *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A*). Koszt podania w ramach ambulatorium jest niższy, tak więc podejście można uznać za konserwatywne.
- Pominięto koszt premedykacji stosowanej przy docetakselu podawanym w II linii leczenia. Zgodnie z AWA OT.4331.28.2018 dotyczącą stosowania alektynibu w pierwszej linii leczenia ALK-dodatniego NDRP koszt ten wyniesie 32,86 PLN – na 21 dni terapii.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie wrażliwości oraz zakres ich zmienności i źródła danych przedstawiono w poniższej tabeli.

²⁸ AWA Tagrisso: OT.4351.7.2017; AWA Opdivo: OT.4351.2.2017; AWA Keytruda: OT.4351.18.2017

²⁹ Dane otrzymane od NFZ - pismem znak DAIS.624.5.2018 z dnia 17 sierpnia 2018 r.

Tabela 71. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant	Wartość parametru	Źródło danych
Uwzględnienie RDI przed progresją	Wariant A0	Tak	Założenie własne wnioskodawcy
	Wariant A1	Nie	
Uwzględnienie RDI po progresji	Wariant B0	Tak	Założenie własne wnioskodawcy
	Wariant B1	Nie	
[redacted]	Wariant C0	[redacted]	[redacted]
	Wariant C1	[redacted]	
Powierzchnia ciała	Wariant D0	1,79 m ²	Na podstawie publikacji Sacco 2010
	Wariant D1	1,78 m ²	Dolna granica 95% przedziału ufności z publikacji Sacco 2010
	Wariant D2	1,86 m ²	AWA Tagrisso
[redacted]	Wariant E0	[redacted]	[redacted]
	Wariant E1	[redacted]	
[redacted]	Wariant F0	[redacted]	[redacted]
	Wariant F1	[redacted]	
	Wariant F2	[redacted]	
[redacted]	Wariant G0	[redacted]	[redacted]
	Wariant G1	[redacted]	
	Wariant G2	[redacted]	

Wyniki

Tabela 72. Wyniki analizy wrażliwości (wariant prawdopodobny) z perspektywy płatnika publicznego

Wariant	Parametr	Wynik inkrementalny (mln PLN)			
		1 rok		2 rok	
		bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Wartość z analizy podstawowej wnioskodawcy		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant A1	Uwzględnienie RDI przed progresją (brak)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant B1	Uwzględnienie RDI po progresji (brak)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant C1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant D1	Powierzchnia ciała (min)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant D2	Powierzchnia ciała (max)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant E1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant F1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant F2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant G1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant G2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza wrażliwości pokazała, że **największy wpływ** na wyniki BIA ma [redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Populacja docelowa

Uzyskane od NFZ dane nie pozwalają na przeprowadzenie obliczeń własnych (nie ma możliwości wyodrębnienia pacjentów przyjmujących pierwszą linię leczenia). Opinie ekspertów poproszonych przez Agencję o stanowisko nie wskazują na niedoszacowanie populacji przez wnioskodawcę.

Założenia wnioskodawcy dotyczące kosztów

Część obliczeń własnych zamieszczono w wynikach analizy podstawowej.

Poniżej przedstawiono wariant wyniku wielokierunkowej analizy wrażliwości, gdzie przyjęto alternatywne wartości niepewnych parametrów. W wariantcie uwzględniono:

- [redacted]
- dodatkowo przedstawiono wariant, w którym [redacted].

Tabela 73. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (wariant prawdopodobny) z perspektywy płatnika publicznego – obliczenia AOTMiT

Parametr	Wynik inkrementalny (mln PLN)			
	1 rok		2 rok	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
Wartość z analizy podstawowej wnioskodawcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Jak wyżej, dodatkowo:	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Ponadto, uzgodniony program lekowy dodaje następujące kryteria:

1. rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: raka gruczołowego lub wielkomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka;
2. zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);
3. sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (obejmującą perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący - obrazujący sytuację obecną, w której certynib nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu tym, w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca stosowany jest schemat chemioterapii dwuskładnikowej oparty na związkach platyny: pemetreksed (PEM) w połączeniu z cisplatyną (CIS) lub karboplatyną (KAR);

- prognozowany (nowy) - w której certynib stosowany w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Wyniki

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted] chorych w 1 roku refundacji oraz [redacted] w 2 roku refundacji. Prognozowana średnia łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast [redacted] chorych w 1 roku refundacji oraz [redacted] chorych w 2 roku refundacji.

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zykadia nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza wrażliwości pokazała, że **największy wpływ** na wyniki BIA ma [redacted]

Ograniczenia przedstawiono w Rozdziale 6.3.1. *Ocena modelu wnioskodawcy*, a obliczenia własne AOTMiT uwzględniające parametry budzące najwięcej wątpliwości przedstawiono w Rozdziale 6.3.3. *Obliczenia własne Agencji*.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu certynibu (Zykadia) do finansowania ze środków publicznych w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- W lipcu 2018 r. nastąpiła aktualizacja ChPL Zykadia, wprowadzającą zmiany w dawkowaniu certynibu (zmieniono dawkę 750 mg przyjmowaną na czczo na dawkę 450 mg przyjmowaną wraz pożywieniem). Zmianę tą wprowadzono na podstawie wyników badania ASCEND-8 mającego na celu ustalenie optymalnej dawki leku (CER 450/600 mg z dietą niskotłuszczową vs CER 750 mg na czczo). Dawkowanie certynibu w wnioskowanym programie lekowym jest określone jako „zgodnie z zaleceniami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego”. Jednak należy mieć na uwadze, iż dieta pacjentów z badania ASCEND-8 była rygorystyczna – niskotłuszczowa, zdefiniowana jako: 100-500 kalorii i 1,5-5 g tłuszczu. Natomiast zapisy ChPL Zykadia wskazują tylko na to, że „zalecana dawka produktu leczniczego Zykadia wynosi 450 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z pożywieniem, o tej samej porze każdego dnia”.
- Jednym z kryteriów wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego jest „wystąpienie progresji choroby”, natomiast w badaniu ASCEND-4 (badanie, na którym opiera się wnioskodawca) pacjenci przyjmujący certynib mogli go przyjmować nawet po wystąpieniu progresji.
- Wydaje się zasadne ujednoczenie zapisów pomiędzy wnioskowanymi programami dotyczącymi certynibu i alektynibu [AWA OT.4331.28.2018].
- W badaniu ASCEND-4 porównującym certynib z chemioterapią uczestniczyli przede wszystkim chorzy z gruczolakorakiem (95,2% w ramieniu certynibu i 97,9% w ramieniu chemioterapii) oraz z chorobą przerzutową (stopień IV) – 95,2% w ramieniu certynibu i 97,3% w ramieniu chemioterapii. Do programu lekowego kwalifikują się również chorzy z rakiem wielkokomórkowym, który jest rzadko spotykany, a w porównaniu z innymi typami nowotworu płuca, rośnie szybciej i szybciej rozprzestrzenia się w płucach (brak jest informacji w badaniu czy w ogóle uczestniczyli w nim chorzy z tym typem nowotworu). Kwalifikujący się do programu chorzy ze stopniem zaawansowania IIIB stanowili w badaniu ASCEND-4 4,8% w ramieniu certynibu oraz 2,7% w ramieniu chemioterapii.
- W badaniu nie uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem IIIA, których może uwzględniać program lekowy (tj. kryterium kwalifikacji mówiąc o pacjentach z „zaawansowaniem miejscowym (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia)” – w wytycznych PTOK pada stwierdzenie, iż „chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać RTH lub RCTH według zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB”.
- W badaniu ASCEND-4 uczestniczyli pacjenci (31-33%) z bezobjawowymi lub neurologicznie stabilnymi przerzutami do mózgu (≥ 2 tygodni przed włączeniem do badania), natomiast proponowany program lekowy nie umożliwi włączenia pacjentów z przerzutami do OUN (poza pacjentami z nieobecnością „cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu”).
- Prof. Krawczyk podnosi w swojej opinii kwestię dotyczącą sekwencji stosowania leków w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” (w przypadku włączenia do niego certynibu). Prof. Krawczyk zwraca uwagę na fakt, że „*brak jest możliwości stosowania kryzotynibu w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii certynibem. Przyczyną progresji choroby w trakcie terapii inhibitorami ALK jest najczęściej selekcja klonu komórek nowotworowych z mutacją genu ALK, warunkującą oporność na działanie inhibitorów ALK. Liczba mutacji oporności na kryzotynib jest zdecydowanie większa niż liczba mutacji oporności na certynib. Dlatego certynib często działa w przypadku oporności komórek nowotworowych na działanie kryzotynibu. Z tego samego względu czas wolny od progresji u chorych leczonych certynibem jest zazwyczaj dłuższy niż u chorych leczonych kryzotynibem*”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zykadia (certynib) w leczeniu I linii NDRP przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.10.2018 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Zykadia, ceritinib.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty dotyczące finansowania produktu Zykadia w leczeniu 1 linii pacjentów z NDRP. Z odnalezionych rekomendacji jedna była pozytywna z ograniczeniami (NICE 2018). Rekomendacja ta podkreśla względy kosztowe – stwierdzała wymóg zapewnienia leku Zykadia po obniżonej cenie ustalonej w ramach PAS (ang. Patient Access Scheme). Natomiast pozostałe dwie dotyczyły aktualnego braku możliwości wydania rekomendacji – AMSWG z powodu „trwającej oceny NICE”, a SMC z powodu „niezłożeniem przez podmiot odpowiedzialny wniosku o finansowanie w danym wskazaniu” (choć zostało to opisane na stronie SMC jako „SMC nie rekomenduje stosowania certynibu w ramach NHS Scotland”.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 77. Rekomendacje refundacyjne – Zykadia w leczeniu pierwszej linii NDRP

Organizacja, rok	Rekomendacja	Treść rekomendacji
NICE 2018	Pozytywna z ograniczeniami	Certynib (lek Zykadia) jest rekomendowany jako opcja w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP, wyłącznie w przypadku zapewnienia przez wnioskodawcę certynibu po obniżonej cenie ustalonej w ramach PAS. Uwaga AOTMiT: rekomendacja dotyczy dawki dziennej wynoszącej 750 mg. Rekomendacja NICE została wydana przed zmianą ChPL dotyczącą dawkowania (zmniejszenie zalecanej dobowej dawki do 450 mg przyjmowanej z jedzeniem).
SMC 2018	Negatywna / brak możliwości wydania rekomendacji	W związku z niezłożeniem przez podmiot odpowiedzialny wniosku o finansowanie w danym wskazaniu SMC nie rekomenduje stosowania certynibu w ramach NHS Scotland.
AWMSG 2017	Brak możliwości wydania rekomendacji	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu trwającej oceny NICE.

PAS – Patient Access Scheme

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 78. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	0%	lek nierefundowany	nie
Belgia	0%	lek nierefundowany	nie
Bułgaria	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Chorwacja	b/d	b/d	b/d
Cypr	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Czechy	0%	lek nierefundowany	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Finlandia	0%	lek nierefundowany	nie
Francja	0%	lek nierefundowany	nie
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Holandia	100%	refundacja szpitalna	nie
Irlandia	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Islandia	0%	lek nierefundowany	nie
Liechtenstein	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Litwa	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
Łotwa	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Malta	0%	lek nierefundowany	nie
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	0%	lek nierefundowany	nie
Portugalia	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Rumunia	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Słowacja	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Słowenia	0%	lek nierefundowany	nie
Szwajcaria	0%	lek nierefundowany	nie
Szwecja	0%	lek nierefundowany	nie
Węgry	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie dotyczy, brak leku w obrocie	nie
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	tak
Włochy	0%	lek nierefundowany	nie

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>.

Źródło: wniosek refundacyjny [19.12.2017 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Zykadia jest finansowany w **6** krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych, brak informacji na temat Chorwacji), w tym **1** kraju o zbliżonym PKB per capita (Grecja). Nie sprecyzowano jednak, w którym konkretnie wskazaniu lek jest refundowany (czy w pierwszej czy kolejnych liniach leczenia ALK+ NDRP).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach podziału ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.07.2018 r., znak PLR.4600.72.2018.10.PB, 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Zykadia (certynib)** w ramach programu lekowego „**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)**” (I linia leczenia).

Problem zdrowotny

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. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wybór przez wnioskodawcę komparatora jako chemioterapii skojarzonej, złożonej z pemetreksedu w połączeniu pochodnymi platyny (cisplatyna lub karboplatyna) jest zgodny z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, ponadto aktualnie w Polsce w populacji docelowej refundowana jest tylko standardowa chemioterapia skojarzona. Wnioskodawca jako komparatory wskazał również inne warianty chemioterapii wymienione w wytycznych PTOK 2013 jednak nie przeprowadził dodatkowego przeszukiwania baz w celu odnalezienia badań umożliwiających pośrednie porównanie certynibu z pozostałymi schematami chemioterapii.

Jako dodatkowy komparator wnioskodawca wskazał kryzotylinib, który jest zalecaną opcją terapeutyczną we wnioskowanej populacji pacjentów, jednak nie jest aktualnie refundowany w Polsce w I linii leczenia, co tym samym oznacza, że nie stanowi w Polsce praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskodawca jako dodatkowy komparator wskazał również alektynib, jednakże w tym przypadku również nie przeprowadzono dodatkowego przeszukiwania baz w celu odnalezienia badań umożliwiających pośrednie porównanie certynibu względem alektynibu. Agencja zwraca uwagę, że wnioskodawca nie uwzględnił wyników raportu EUnetHTA, w którym przedstawiono porównanie pośrednie ALC vs CER

Skuteczność

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy Wnioskodawcy włączono 1 randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie *ASCEND-4* (główna publikacja *Soria 2017*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo certynibu względem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną. Badanie *ASCEND-4* przeprowadzono u dorosłych chorych na chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Należy podkreślić, że w badaniu *ASCEND-4*, certynib oceniano w podaniu na czczo w dawce 750 mg, natomiast zgodnie z opublikowaną w 2018 r aktualizacją *ChPL Zykadia*, certynib należy stosować w dawce 450 mg przyjmowanej wraz z pożywieniem, ze względu na wzrost biodostępności certynibu w sytuacji jednoczesnego spożywania posiłku. Dawkowanie certynibu zostało zmodyfikowane na podstawie wyników badania *ASCEND-8*, którego celem było ustalenie, czy certynib w dawce 450 mg podawany z posiłkiem o niskiej zawartości tłuszczu może zwiększać tolerancję przewodu pokarmowego u pacjentów z NDRP przy zachowaniu podobnej ekspozycji ogólnoustrojowej w stanie stacjonarnym, w porównaniu do dawki 750 mg przyjmowanej na czczo.

Autorzy badania *ASCEND-8* podkreślają, że długofalowe wyniki bezpieczeństwa i skuteczności certynibu w zmodyfikowanej dawce możliwe będą do określenia po zakończeniu 2 części badania. Aktualnie brak jest więc wiarygodnych danych umożliwiających pełną ocenę efektywności klinicznej certynibu w dawce 450 mg stosowanego wraz z pożywieniem.

Skuteczność kliniczna

CER 750 mg vs PEM + CIS/KAR – porównanie bezpośrednie

Wyniki badania *ASCEND-4* wykazały, że mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu była istotnie statystycznie dłuższa w populacji ogólnej u chorych leczonych CER w porównaniu do chorych stosujących PEM + CIS/KAR zarówno w ocenie niezależnej komisji oceniającej (16,6 [12,6; 27,2] vs 8,1 [5,8; 11,1]) jak i w ocenie badacza 16,8 [13,5; 25,2] vs 7,2 [5,8; 9,7].

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego między grupą leczoną CER a grupą leczoną PEM + CIS/KAR w populacji ogólnej. Należy zauważyć, że dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) dla ramienia CER nie były dojrzałe (nie osiągnięto mediany OS), natomiast w grupie kontrolnej mediana została osiągnięta.

Wyniki analizy OS wykazały, że stosowanie certynibu wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia zgonu od 19% do 27% w porównaniu do grupy otrzymującej chemioterapię.

Wynik ten należy jednak traktować ze znaczną ostrożnością, ponieważ chorzy w grupie kontrolnej, po progresji choroby, mieli możliwość rozpoczęcia leczenia certynibem, co mogło mieć znaczny wpływ na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego. Ponadto pacjenci w grupie CER mieli również możliwość kontynuacji leczenia po progresji choroby

CER 450 mg vs CER 750

Najnowsze wyniki 2 części badania ASCEND-8 (data odcięcia: 27 marca 2018 r.), dot. skuteczności certynibu w zmodyfikowanej dawce zostały zaprezentowane w postaci posteru na kongresie ESMO 2018, który odbył się 19-23 października 2018 r. Zaprezentowane dane wykazały, że certynib podawany w dawce 450 mg z pokarmem w porównaniu do 750 mg na czczo:

- zmniejsza częstość redukcji dawki i przerywania leczenia;
- ogranicza częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego;
- wykazuje zbliżoną skuteczność pod względem ogólnej odpowiedzi, kontroli choroby i czasu do odpowiedzi,
- klinicznie istotnie wydłuża czas trwania odpowiedzi i przeżycia wolnego od progresji.

ALC vs CER – metaanaliza przeprowadzona na prze EUnetHTA

Ponadto Agencja zaprezentowała w ramach dodatkowych dowodów naukowych wyniki pośredniego porównania alektynibu i certynibu (przedstawionego w raporcie EUnetHTA). Analiza wykazała, że stosowanie ALC w porównaniu z CER przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji (HR 0,41 [0,25; 0,67]). Analiza w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji wykazała również istotną statystycznie przewagę ALC nad CER wśród pacjentów z przerzutami do OUN (HR 0,30 [0,13; 0,71])

Mediana przeżycia wolnego od progresji była znacznie dłuższa w grupie ALC niż w grupie CER (25,7 mies. vs 16,6 mies.).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie, w tym ogólnej odpowiedzi na leczenie i wskaźnika kontroli choroby

W grupie ALC w porównaniu z CER wykazano istotne statystycznie mniejsze ryzyko zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, przy porównywalnym ryzyku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki lub przerywania terapii.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane ogółem (w tym wymagające dodatkowego leczenia) zgłaszano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (odpowiednio 100% vs 97,1% i 95,2% vs 91,4%), jednak zdarzenia 3 lub 4 stopnia występowały częściej w grupie CER (78,3 vs 61,7). Zdarzenia niepożądane wymagające zmiany dawki leku lub przerwania podawania leku odnotowywano znacznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (80% vs 45%).

Zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z badanym lekiem ogółem zgłaszano częściej w grupie CER niż PEM + CIS/KAR. Dotyczy to zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z badanym lekiem o dowolnym nasileniu (odpowiednio 97,4% vs 89,1%) oraz 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 65% vs 40%).

Jednymi z najczęściej zgłaszanych w badaniu zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania o podejrzanym związku z badanym lekiem były zaburzenia żołądka i jelit, które występowały znacznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (92% vs 58%). Najczęściej raportowano biegunkę, nudności i wymioty

Również zaburzenia wątroby i dróg żółciowych o podejrzanym związku z badanym lekiem zgłaszano częściej wśród chorych przyjmujących CER niż CHEM (68% vs 23%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie w wynikami analizy wnioskodawcy,

Wyliczenia wnioskodawcy uwzględniają jednak [REDACTED]

Oszacowano, że CER przynosi [REDACTED]

W przypadku porównania z dodatkowym komparatorem, tj. kryzotynibem, [REDACTED]

Wnioskodawca nie wykonał porównania z alektynibem, o którym na podstawie analizy klinicznej wiadomo, że jest **skuteczniejszy od certynibu**. Z porównania dziennego kosztu stosowania obu leków ([REDACTED] PLN dla CER oraz [REDACTED] PLN dla ALC) wynika zaś, [REDACTED] (koszt ostateczny będzie zależny od czasu stosowania obu leków).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej (wg wariantu wybranego przez Agencję, tj. [REDACTED], oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, wynosi z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w badaniu ASCEND-4 bezpośrednio porównującym analizowane terapie wykazano wyższość certynibu na refundowanym komparatorem, tj. chemioterapią PEM + CIS/KAR w pierwszorzędownym punkcie końcowym.

Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości przeliczono dla wariantu wyników wybranego przez Agencję, [REDACTED]

Analiza probabilistyczna

Główne ograniczenia analizy są następujące:

- w analizie wnioskodawcy uwzględniono jako komparator kryzotynib, który w polskich warunkach jest refundowany w II linii leczenia, po niepowodzeniu chemioterapii, więc nie może być stosowany w założonej w modelu sekwencji leczenia. Zasadniejsze byłoby wykonanie porównania z alektynibem, który również jest rekomendowany w ocenianej populacji pacjentów i w dniu 12 października bieżącego roku uzyskał **pozytywną rekomendację Prezesa Agencji** w kwestii jego objęcia refundacją [REDACTED]. Wnioskodawca nie wykonał porównania z alektynibem mimo, że dostępna jest metaanaliza sieciowa (EUnetHTA 2018), o którą Agencja uzupełniła wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy i wskazuje ona na **niższą skuteczność certynibu w porównaniu z alektynibem** w zakresie np. PFS. Z porównania dziennego kosztu stosowania obu leków [REDACTED] ([REDACTED] PLN dla CER oraz [REDACTED] PLN dla ALC) wynika zaś, [REDACTED] (koszt ostateczny będzie zależny od czasu stosowania obu leków). **W analizie ekonomicznej należy porównywać się najlepszą dostępną opcją leczenia – dobieranie zaś jako punktu odniesienia jedynie opcji nieoptymalnych prowadzi do zaciemnienia wyników;**

- drastyczny wpływ na koszt stosowania certynibu ma przyjęta w modelu [REDACTED] [REDACTED] na podstawie badania ASCEND-4 gdzie certynib był stosowany w dawce 750 mg na czczo. W związku z wynikami badania ASCEND-8 dawkowanie certynibu zostało jednak zmienione na 450 mg dziennie wraz z pożywieniem, którą do wartość wykorzystano w modelu, [REDACTED]

- wizualna inspekcja wymodelowanych krzywych PFS i OS jasno wskazuje na **znaczne różnice w możliwych przebiegach krzywych** w okresie poza horyzontem badania. Oszacowane odsetki przeżyć odległych nie wydają się klinicznie wiarygodne przy schorzeniu o tak niekorzystnym rokowaniu jak zaawansowany, niedrobnokomórkowy rak płuca z rearanżacją ALK;

- bardzo duże znaczenie dla wyników modelowania mają przyjęte ścieżki leczenia, tj. po zastosowaniu certynibu w I linii zakłada się w linii II stosowanie chemioterapii ([REDACTED] DOC, [REDACTED] brak aktywnego leczenia), podczas gdy w ramieniu **komparatora** po chemioterapii zakłada się stosowanie u większości pacjentów ([REDACTED]) wielokrotnie **droższego od najtańszego** docetakselu kryzotynibu, który również stosowany jest znacznie dłużej niż docetaksel ([REDACTED]). Prowadzi to do drastycznej różnicy w kosztach leczenia po progresji choroby pomiędzy ramieniem interwencji i komparatora (w wariacie bez RSS: [REDACTED] w ramieniu CER vs [REDACTED] w ramieniu PEM+CIS/KAR, w wariacie z RSS: [REDACTED] w ramieniu CER vs [REDACTED] w ramieniu PEM+CIS/KAR). Dobrane koszty nie współgrają przy tym w ogóle ze skutecznością leczenia ponieważ w badaniu ASCEND-4, z którego zaczerpnięto skuteczność, chorzy z ramienia certynibu mogli przechodzić na leczenie kryzotynibem, docetakselem lub chemioterapią opartą o pochodne platyny – w modelu uwzględniono zaś tylko koszty najtańszego docetakselu u [REDACTED] chorych (u pozostałych brak aktywnego leczenia), podczas gdy osiągnięta skuteczność jest wyższa ze względu na stosowanie w badaniu skuteczniejszych opcji (koszt

kryzotyribu nie może być uwzględniony ze względu na polską praktykę kliniczną, gdzie kryzotyrib jest stosowany po niepowodzeniu chemioterapii);

- **koszt komparatora jest również zawyżony** ze względu na założenie stosowania PEM+CIS/KAR przez 4 cykle a następnie podtrzymania pemetreksedem w monoterapii, podczas gdy w polskiej praktyce klinicznej chemioterapia PEM+CIS/KAR jest stosowana maksymalnie przez 6 cykli, bez podtrzymania. **Koszt interwencji zaś jest zaniżony** względem przyjętej skuteczności, ponieważ model zakłada stosowanie leczenia do czasu progresji choroby lub dyskontynuacji leczenia (w zależności co nastąpi pierwsze), a w badaniu ASCEND-4 chorzy mogli kontynuować leczenie jeśli po progresji choroby widoczne były korzyści kliniczne z przyjmowania certynibu. **Aż 3/4 pacjentów z badania ASCEND-4 przyjmowało certynib po progresji choroby**, jednak w modelu te koszty nie są uwzględniane mimo uwzględniania skuteczności;

- w zakresie przyjętych w modelu użyteczności stanów zdrowia zwraca uwagę, że zróżnicowano użyteczność dla tego samego stanu zdrowia w zależności od **rodzaju** stosowanej terapii (**inhibitory ALK vs chemioterapia**).

- w analizie nie uwzględniono odrębnie (poza ryczałtem za diagnostykę w ramach programu lekowego) kosztu kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK. Należy zauważyć, że w AWA Xalkori nr OT.4351.19.2017 koszt diagnostyki molekularnej był uwzględniany oddzielnie. Dane NFZ nie wskazują jednak aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążyć NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym).

Obliczenia własne Agencji

W wariantcie uwzględniającym:

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted] chorych w 1 roku refundacji oraz [redacted] w 2 roku refundacji. Prognozowana średnia łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast [redacted] chorych w 1 roku refundacji oraz [redacted] chorych w 2 roku refundacji.

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Zykadia nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza wrażliwości pokazała, że **największy wpływ** na wyniki BIA ma

Ograniczenia przedstawiono w Rozdziale 6.3.1. *Ocena modelu wnioskodawcy*, a obliczenia własne AOTMiT uwzględniające parametry budzące największą wątpliwość przedstawiono w Rozdziale 6.3.3. *Obliczenia własne Agencji*.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawione w Rozdziale 8 niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty dotyczące finansowania produktu Zykadia w leczeniu 1 linii pacjentów z NDRP. Z odnalezionych rekomendacji jedna była pozytywna z ograniczeniami (NICE 2018). Rekomendacja ta podkreśla względy kosztowe – stwierdzała wymóg zapewnieniem leku Zykadia po obniżonej cenie ustalonej w ramach PAS (ang. Patient Access Scheme). Natomiast pozostałe dwie dotyczyły aktualnego braku możliwości wydania rekomendacji – AMSWG z powodu „trwającej oceny NICE”, a SMC z powodu „niezłożeniem przez podmiot odpowiedzialny wniosku o finansowanie w danym wskazaniu” (choć zostało to opisane na stronie SMC jako „SMC nie rekomenduje stosowania certynibu w ramach NHS Scotland”).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach są nieaktualne (§ 2 Rozporządzenia). Analizy dotyczą pierwotnej, a nie uzgodnionej treści wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Nieaktualne są ponadto dane dotyczące cen oraz sposobu finansowania technologii opcjonalnych.	TAK	Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.
AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia). Analiza kliniczna nie zawiera wskaźnika rozpowszechnienia (chorobowości) dla schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie.	TAK	Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.
Definicja interwencji ocenianej w przeglądzie jest niezgodna z charakterystyką wnioskowanego produktu (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych w analizie klinicznej oraz w pozostałych analizach nie uwzględniono zmian w sposobie dawkowania certynibu. Pierwotny schemat dawkowania wynosił 750 mg, natomiast w aktualizacji ChPL Zykadia przedstawiono zmodyfikowane zalecane dawkowanie wynoszące maksymalnie 450 mg.	TAK	Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy.
Przegląd systematyczny nie zawiera porównania z refundowanym komparatorem, mimo, że refundowany komparator istnieje (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Biorąc pod uwagę całość przedłożonych analiz, za niezasadną uznano argumentację przyjęcia jako komparatora terapii pemetreksed + cisplatyna, z pominięciem innych wariantów chemioterapii stosowanych w populacji docelowej. Podkreślić przy tym należy, że zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zgodnie z wytycznymi PTOK 2013 oraz NCCN 2018, w praktyce klinicznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów wcześniej nieleczonych, zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego cisplatinę w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel lub pemetreksed. Wymienione technologie refundowane są we wnioskowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii.	?	Nie wykonano <i>de facto</i> porównania z innymi możliwymi do zastosowania opcjami chemioterapii niż PEM+CIS/KAR (tym niemniej, zgodnie z opiniami ekspertów, PEM+CIS to najczęściej stosowany w Polsce schemat chemioterapii). Pominięto porównanie z istotnym komparatorem jakim jest alektynib, który uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa Agencji do stosowania [REDACTED]
W analizie wrażliwości nie testowano wszystkich istotnych parametrów mogących mieć wpływ na wyniki analizy (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia): <ul style="list-style-type: none"> Nie przedstawiono wariantu analizy uwzględniającego porównanie certynibu z pozostałymi schematami chemioterapii stosowanymi w polskiej praktyce klinicznej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Wybrana przez wnioskodawcę technologia jest zdecydowanie najdroższa spośród innych dostępnych i refundowanych schematów chemioterapii. Brak porównania z tańszymi technologiami opcjonalnymi wpływa na ograniczenie dostępności danych, istotnych z 	?	Analiza wrażliwości w dalszym ciągu nie testuje niepewnych parametrów w dostatecznym zakresie. Nie zmieniono zakresu testowania powierzchni ciała chorych. Nie testowano wartości użyteczności po progresji choroby. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że nie ma dowodów na różnicę w przeżyciu całkowitym przy stosowaniu CER vs PEM+P, a zgodnie z Wytycznymi AOTMiT „w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ

<p>perspektywy podejmowania decyzji refundacyjnej przez płatnika publicznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternatywny zakres średniej powierzchni ciała (■ m² - 1,80 m²) uwzględniony w analizie wrażliwości jest w opinii Agencji niewystarczający, z uwagi na wpływ tego parametru na dawkowanie leków stosowanych w ramach chemioterapii. W AWA Tagrisso (OT.4351.7.2017) testowano alternatywny wariant powierzchni ciała wynoszący 1,86 m² (wyliczone na podstawie danych GUS). • W badaniu ASCEND-4 stosowanie chemioterapii zostało podzielone na dwie fazy: <ul style="list-style-type: none"> ○ fazę indukcyjną: PEM w dawce 500 mg/m² + CIS w dawce 75 mg/m² lub KAR. Chemioterapię podawano w 4 cyklach 21-dniowych w 1. dniu każdego cyklu. ○ fazę podtrzymującą: PEM w dawce 500 mg/m² podawany w cyklach 21-dniowych w 1. dniu każdego cyklu. <p>W analizie załączonej przez wnioskodawcę nie odnaleziono informacji doprecyzowującej jaki schemat pemetreksedu i cisplatyny uwzględnił wnioskodawca w poszczególnych częściach analizy. Uniemożliwia to kompleksową i rzetelną ocenę modelu wnioskodawcy.</p>		<p>na wyn k modelu.” Wnioskodawca nie wykonał wariantu analizy ekonomicznej, który przyjmowałby identyczną skuteczność CER vs PEM+P w zakresie OS. To samo dotyczy porównania z kryzotyn bem.</p>
<p>Ponadto w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet nie uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kosztów diagnostyki ALK wariantcie z perspektywy płatnika publicznego. Koszt potwierdzenia rearanżacji genu ALK w analizach wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie w perspektywie wspólnej, argumentując to brakiem aktualnego finansowania w Polsce. Zgodnie z zapisami obecnie finansowanego oraz uzgodnionego projektu programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, diagnostyczne badania molekularne wykonywane są w przy kwalifikacji do leczenia w ramach programu. • Kosztów stosowania karboplatyny stosowanej łącznie z pemetreksedem. W badaniu ASCEND-4, schemat PEM + KAR stosowało ■ pacjentów w ramieniu komparatora. • Kosztów stosowania suplementacji witaminowej, leków przeciwwymiotnych i kortykosteroidów, które zgodnie z ChPL Alimta wymagane są przy podawaniu pemetreksedu. 	<p>?</p>	<p>W analizie nie uwzględniono odrębnie (poza ryczałtem za diagnostykę w ramach programu lekowego) kosztu kwalifikacji do programu, jak i diagnostyki molekularnej ALK. Dane NFZ nie wskazują jednak aby tego typu koszt był uwzględniany w programie lekowym. Jest to jednak koszt, który może obciążać NFZ dodatkowo (tj. poza programem lekowym).</p> <p>Uwzględniono koszt stosowania karboplatyny stosowanej z PEM, ale błędnie zaimplementowano w modelu odsetek chorych przyjmujących KAR – odsetek dla KAR przyjęto jako odsetek dla CIS. Należałoby też uwzględnić wartości wg analizy ITT zamiast mITT. Okazuje się ponadto, że w polskiej praktyce klinicznej KAR jest stosowana rzadziej niż w badaniu ASCEND-4, a przewagę ma tańsza cisplatyna. Biorąc pod uwagę założenie o porównywalnej skuteczności KAR i CIS, dla obliczania kosztów zasadniejsze wydaje się w tej sytuacji uwzględnienie kosztów CIS w większym stopniu.</p> <p>Dodano koszt premedykacji, ale pominięto koszt premedykacji stosowanej przy docetakselu podawanym w II linii leczenia (po CER lub KRYZ). Zgodnie z AWA nr OT.4331.28.2018 dotyczącą stosowania alektyn bu w pierwszej linii leczenia ALK-dodatniego NDRP koszt ten wyniesie 32,86 PLN – na 21 dni terapii.</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza ekonomiczna:

Należy zwrócić uwagę, że nie ma dowodów na różnicę w przeżyciu całkowitym przy stosowaniu CER vs PEM+P, a zgodnie z Wytycznymi AOTMiT „w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu.” Wnioskodawca nie wykonał wariantu analizy ekonomicznej, który przyjmowałby identyczną skuteczność CER vs PEM+P w zakresie OS. To samo dotyczy porównania z kryzotyribem.

14. Źródła

Badania pierwotne		
ASCEND-4	Soria 2017	Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G Jr. First-line ceritin b versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017 Mar 4;389(10072):917-929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X. Epub 2017 Jan 24. Erratum in: Lancet. 2017 Mar 4;389(10072):908.
	NCT01828099	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01828099
	EMA 2017	Zykadia-H-C-3819-II-0012: EPAR - Assessment Report - Variation. EMA/386332/2017. 18 May 2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/zykadia-h-c-3819-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf
ASCEND-8	Cho 2017	Cho B.C., Kim D.W., Bearz A. i in., ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritin b, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), J Thorac Oncol. 2017, 12 (9): 1357-1367.
	Cho 2018 poster	Cho B, Obermannova R, Orlov S, Batra U, Geater SL, McKeage M, Yang C-T, Postmus PE, de Castro G, Kim SW, de Marchi P, Babu G, Sriuranpong V, Voon PJ, Lau YY, Kiertzman F, Passos VQ, Chen Z, Dziadziuszko R. Primary Efficacy And Updated Safety of Ceritinib (450 mg or 600 mg) With Food vs 750 mg Fasted in ALK+ Metastatic NSCLC (ASCEND-8). Poster presented at ESMO 2018 Congress, Munich, Germany - 19 Oct - 23 Oct 2018.
	NCT02299505	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02299505
EUnetHTA 2018	Rapid assessment of pharmaceutical technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. Alectinib (Alecensa) for the first line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small lung cancer. Project ID: PTJA03. https://www.eunetha.eu/wp4-ptja03-on-alectin-b-alecensa-as-monotherapy-for-the-first-line-treatment-of-adult-patients-with-alk-positive-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nscl-is-now-available/	
Problem zdrowotny i analiza kliniczna		
AWA Xalkori OT.4351.19.2017	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Xalkori (kryzotynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”. Analiza weryfikacyjna Nr: AWA OT.4351.19.2017	
Potempa 2014	Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2014, tom 10, nr 4, 199–211.	
PTOK 2014	Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R, Kowalski DM, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W, Smorzewska M. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf	
Szczeklik 2015	Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Kraków: Medycyna Praktyczna 2015	
KRN	http://onkologia.org.pl/raporty/	
Rekomendacje kliniczne		
NCCN 2018	NCCN Guidelines 2018. Non Small Cell Lung Cancer. Version 1.2019 — October 19, 2018. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf	
ESMO 2018	Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv192-iv237.	
Grupa Ekspertów 2014 (Jassem 2014)	Jassem J, Biernat W, Bryl M, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, Krawczyk P, Kordek R, Kowalski DM, Krzakowski M, Olszewski W, Orłowski T, Ramlau R, Rzyman W. (2014) Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. Pneumonologia i Alergologia Polska 82(2):133–149.	
PTOK 2014	Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R, Kowalski DM, Olszewski W, Orłowski T, Rzyman W, Smorzewska M. (2014) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Dostęp: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej_internet2014.pdf	

Rekomendacje refundacyjne	
AWMSG 2017	Ceritinib (Zykadia). Monotherapy for the first-line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer. Reference No. 2485. Excluded date: 13/07/2017. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2485
NICE 2018	Ceritinib for untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA500] Published date: 24 January 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ta500
SMC 2018	Ceritinib (Zykadia). As monotherapy for the first-line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer. SMC ID: 1333/18. Date advice published: 09 April 2018. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ceritinib-zykadia-nonsub-133318/
Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet	
Raportu waga i nadwaga Polaków (Estymator 2006)	Raport Waga i nadwaga Polaków, ankietę z udziałem ankierów, wywiady bezpośrednie, wrzesień 2006.
NICE 2018	Ceritinib for untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA500] Published date: 24 January 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ta500
Chouaid 2013	Chouaid Ch., Agulnik J. i in., Health-Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, Journal of Thoracic Oncology, sierpień 2013.
Nafees 2008	Nafees B., Lloyd A. i in., Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study Beenish, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 17 stycznia 2016
Labbe 2017	Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O’Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, i in. (2017) Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. Clin. Lung Cancer 18(4):388-395.e4.
KRN	Raporty na podstawie danych KRN, http://onkologia.org.pl/raporty/
Obw. MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r.
Coyle 1999	Coyle D, Small N, Ashworth A, Hennessy S, Jenkins-Clarke S, Mannion R, Rice N, Ahmedzai S. Costs of palliative care in the community, in hospitals and in hospices in the UK. Crit Rev Oncol Hematol. 1999 Nov;32(2):71-85.
Kowalski 2008	Kowalski D.M., Leczenie niedokrwiłości w raku płuca, Warsztaty Pneumonologiczne pod patronatem "Pneumonologii i Alergologii Polskiej", Via Medica, str. B20
Karnafel 2010	Karnafel W., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i ich realizacja w Polsce, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2010.
Sacco 2010	Sacco J, Botten J, and Macbeth F (2010). The average body surface area of adult cancer patients in the UK: a multicenter retrospective study. PLoS One 2010;5:e8933.
Smit 2009	Smit et al. (2009). Cisplatin was assumed to have the same dose intensity as cisplatin in this study. Smit EF, Burgers SA, Biesma B, et al. Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27(12):2038-45.
Cisplatin Teva ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatin Teva http://www.teva.pl/Products/ProductDocuments/21.%20Cisplatin%20Teva%20INJ%20%20PIL%202013%2005%2010.pdf
KEYNOTE-010	Herbst R.S., Baas P., Kim D., i in., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016; 387: 1540-1550.
NICE 2016 Pembrolizumab	NICE 2016, Single technology appraisal: Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy [ID840]: Committee Papers. October 2016.
PROFILE 1007 / NCT00932893	AusPAR 2013 Dose intensities and treatment durations for crizotinib, docetaxel, and pemetrexed were based on results reported in PROFILE 1007, a phase III open-label trial. Australian Department of Health, Therapeutic Goods Administration. Australian Public Assessment Report for Crizotinib. Attachment 3: Extract from the Clinical Evaluation Report of Study A8081007. https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-crizotinib-130620-att3-cer.pdf
ASCEND-3 / NCT01685138	Felip 2015 poster Felip E, Orlov S, Park K, et al. ASCEND-3: a single-arm, open-label, multicenter phase 2 study of ceritinib in ALKi-naive adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC). Poster presented at American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, Illinois, 29 May–02 June 2015. https://meetinglibrary.asco.org/record/108517/poster
PROFILE 1014 / NCT01154140	Solomon 2014 Solomon B., Mok T., Kim D. i in., First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer, The New England journal of medicine. 2014;371(23):2167-2177.
ASCEND-1 / NCT01283516	Shaw 2014 Shaw A., T. Kim D.-W., Mehra R. i in., Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer, New England Journal of Medicine. 370 (13) (pp 1189-1197), 2014.

15. Załączniki

- Zał. 1. Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza problemu decyzyjnego, Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.09.2018 r.;
- Zał. 2. Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza kliniczna, Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.09.2018 r.;
- Zał. 3. Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza ekonomiczna, Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.09.2018 r.;
- Zał. 4. Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.09.2018 r.;
- Zał. 5. Zykadia (certynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.1. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 28.09.2018 r.