



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
Zykadia (cerytynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie niedrobnokomórkowego
raka płuca (ICD 10 C34)”
(II i III linia leczenia)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.18.2018

Data ukończenia: 02.11.2018 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	fluoroscencyjna 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)
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	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	60
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	60
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	79
4.2. Komentarz Agencji	85
5. Ocena analizy ekonomicznej	90
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	90
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	90
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	93
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	97
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	97
5.2.2. Wyniki analizy progowej	99
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	99
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	103
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	105
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	106
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	107
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	108
5.4. Komentarz Agencji	108
6. Ocena analizy wpływu na budżet	110
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	110
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	110
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	113

6.2	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	113
6.3	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	115
6.3.1	Ocena modelu wnioskodawcy	116
6.3.2	Wyniki analiz wrażliwości.....	119
6.3.3	Obliczenia własne Agencji	121
6.4	Komentarz Agencji	121
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	123
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	124
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	125
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	126
11.	Kluczowe informacje i wnioski	127
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	133
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	135
14.	Źródła.....	136
15.	Załączniki.....	139

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2018.07.04
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.74.2018.9.PB
PLA.4604.442.2018(2)

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Zykadia (certynib)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Zykadia (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., EAN: 5909991220075
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” (II i III 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:

- PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - 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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 04.07.2018 r., znak PLR.4600.74.2018.9.PB (data wpływu do AOTMiT 04.07.2018) 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)” (II i III linia leczenia).

Analizy załączone do wniosków 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.4331.18.2018.PK.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 analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, [REDACTED], Warszawa, 2017;
- Analiza kliniczna: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, [REDACTED], Warszawa, 2017;
- Analiza ekonomiczna: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, [REDACTED], Warszawa, 2017
- Analiza wpływu na budżet: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, [REDACTED], Warszawa, 2017;
- Analiza racjonalizacyjna: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, [REDACTED], Warszawa, 2017.

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa, 28.09.2018;
- Analiza kliniczna: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 28.09.2018;
- Analiza ekonomiczna: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 28.09.28.2018;
- Analiza wpływu na budżet: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, wersja 1.1, [REDACTED] Warszawa, 28.09.2018;
- Analiza racjonalizacyjna: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa, 28.09.2018;
- Aneks: „Zykadia certynib) w II linii leczenia dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii”, wersja 1.0, [REDACTED], 28.09.2018

Ostatecznie, uzupełnione przez wnioskodawcę analizy nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (szczegóły patrz Rozdział 12).

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 (certynib), kapsułki twarde, 150 mg, 150, kaps., EAN: 5909991220075
Kod ATC	L01XE28
Substancja czynna	Certyn b
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” (II i III linia leczenia)
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	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Certyn b 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 połączonej 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

--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie wnioskowane	w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>Kryteria kwalifikowania chorych na nie drobnokomórkowego 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.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1 rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne <ol style="list-style-type: none"> a) raka gruczołowego lub wielkomórkowego lub b) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą utkania gruczolakoraka; 1.2 obecność rearanzacji w genie ALK na podstawie badania metodą fluoroscencyjnej hybrydyzacji in situ (ang. fluorescencje in situ hybridisation-FISH) lub sekwencjonowania nowej generacji (ang. new-generation sequencing-NGS) z wykorzystaniem zwalidowanego testu; 1.3 zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) lub <u>progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia lub/i jednego z leków anti-ALK (kryzotyńb, alektyńb) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia;</u> 1.4 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; 1.5 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; 1.6 wiek powyżej 18. roku życia; 1.7 sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda – WHO lub ECOG; 1.8 wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznym znaczeniu (niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia, objawowa bradykardia); 1.9 czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 1.10 czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy); 1.11 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; 1.12 nieobecność przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego; 1.13 wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie; 1.14 wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego nie drobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania – dotyczy jedynie stosowania w pierwszej linii leczenia; 1.15 ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek – utrata włosów) – dotyczy stosowania w drugiej linii leczenia; 1.16 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>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"> 1) z zasadami terapii określonymi w ust. 2.1, 2.2, 2.3, oraz 2) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust.3 <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Stosowanie leków anti-ALK w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. 2.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):

	<p>(1) przed leczeniem – nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>(2) w czasie leczenia – co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni).</p> <p>2.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:</p> <p>(a) 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);</p> <p>(b) 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>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>3.1. wystąpienie progresji choroby – potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym – ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1.:</p> <p>a) powiększenie się istniejących zmian o przynajmniej 20% lub</p> <p>b) 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 inhibitorem ALK);</p> <p>3.2. pogorszenie – istotne klinicznie – stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3.3. 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.);</p> <p>3.4. 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.);</p> <p>3.5. wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>3.6. wystąpienie autoimmunologicznego zapalenia narządowego;</p> <p>3.7. obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>3.8. przerwanie stosowania inhibitorów ALK dłuższe niż 6 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>3.9. pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>3.10. wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest szersza w stosunku do zarejestrowanego wskazania. Program lekowy umożliwia włączanie pacjentów, u których nastąpiła „progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”. **Zatem program zakłada stosowanie certynibu poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label)** – certynibem zarejestrowany jest do stosowania w NDRP w pierwszej linii oraz po kryzotynibie.

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS, który zdaniem Agencji jest możliwy do wdrożenia.

Analizy wnioskodawcy dotyczą populacji węższej niż populacja uwzględniona we wnioskowanym programie lekowym. Program lekowy umożliwia włączanie pacjentów, u których nastąpiła „progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”. Literalnie interpretując powyższy zapis, program lekowy uwzględnia pacjentów:

- leczonych wcześniej jedynie chemioterapią,
- leczonych wcześniej jedynie kryzotynibem,
- leczonych wcześniej jedynie alektynibem,
- leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem,
- leczonych wcześniej chemioterapią i alektynibem.

Analiza kliniczna i wpływu na budżet odnosi się do pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem oraz leczonych wcześniej jedynie chemioterapią, przy czym dane kliniczne dla leczonych jedynie chemioterapią są niskiej jakości (jedno badanie porównujące metodą propensity score certynib z kryzotynibem). Zatem można uznać, że **analizy nie są kompletne względem zaproponowanego programu lekowego** i nie umożliwiają wnioskowania odnośnie refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.

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. niedrobnokomórkowego raka 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 złuszcza 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). Gruczolak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- **wielkokomórkowy** (ang. large cell carcinoma, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogennego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.

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

Źródło: Szczeklik 2015

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

Tabela 5. 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 (wg IASLC 2011)	- zmiana przedinwazyjna • nietypowa hiperplazja gruczołowa • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany)	- sygnetowatokomórkowy

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

źródło: PTOK 2014

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 gruczolowym 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. Zaprzymanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że biernie 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.

• Objawy podmiotowe

Do objawów związanych z miejscowym wzrostem można zaliczyć:

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

Do objawów związanych z przerzutami do odległych narządów można zaliczyć:

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

Do zespołów paranowotworowych można zaliczyć:

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

• Objawy przedmiotowe

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

• Ocena stanu sprawności

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

Tabela 6. 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 tylnoprzodnej i bocznej** – guz w mięszu płucnym, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wewnątrz- 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 nieodmowym mięszu płuc) i powiększenia węzłów chłonnych (kryterium średnicy węzła >1 cm jako podejrzanego o obecność przerzutu wiąże się z dużym odsetkiem rozpoznać fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych).
- **Pozytonowa tomografia emisyjna** – pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy lub wykryć ogniska nowotworowe poza klatką piersiową. Umożliwia optymalną kwalifikację chorych do radykalnego leczenia operacyjnego, a w połączeniu z TK pozwala dokładnie wyznaczyć obszar napromieniania. Jeśli u chorych z dużym prawdopodobieństwem zajęcia węzłów śródpiersiowych w TK wykonanie PET nie jest możliwe, zaleca się ich biopsję podczas mediastinoskopii albo pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela bądź przełyku.
- **Rezonans magnetyczny** – przydatny w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa oraz guza szczytu płuca.

2. Badania morfologiczne:

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

3. Badania laboratoryjne:

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

Źródło: Szczeklik 2015

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć **ogółu chorych** wynosi ok. 10-14%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. **10%**. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do **rzadkości**.

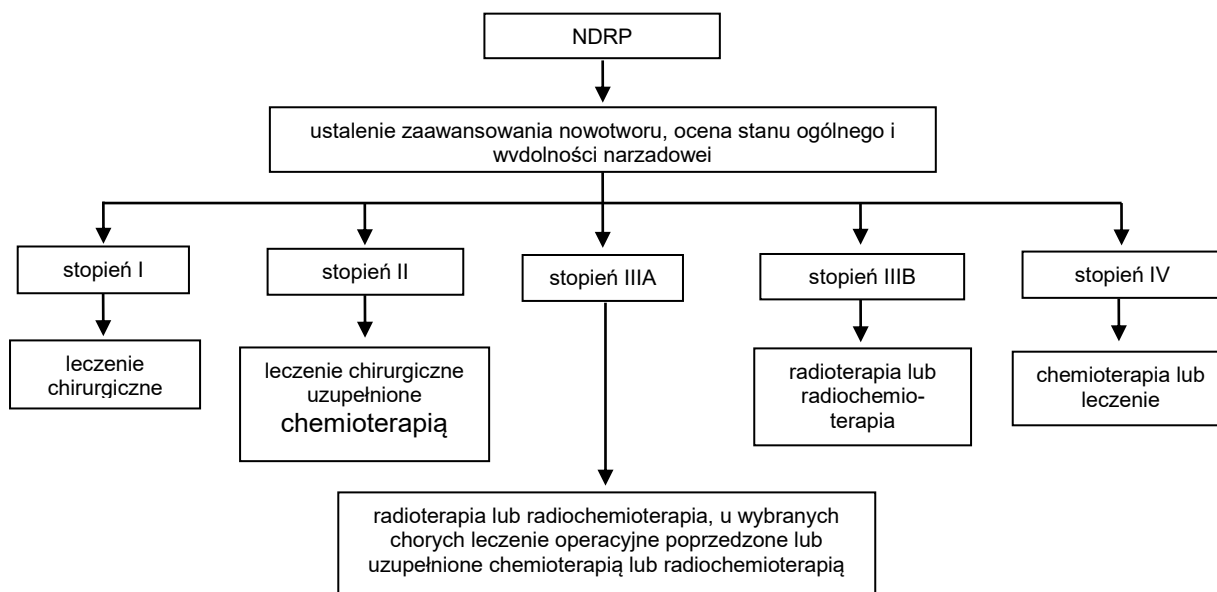
Źródło: KRN, Szczeklik 2015

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.



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

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

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

- lobektomia – najczęściej wykonywany zabieg, polegający na usunięciu płata płuca, w którym jest zlokalizowany nowotwór;

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

Radioterapia – stopień IIIB i większość chorych w stopniu IIIA

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

- radioterapia radykalna, która ma na celu doprowadzić do całkowitego zniszczenia komórek nowotworowych:
 - teleradioterapia – źródło promieniowania znajduje się poza pacjentem;
 - brachyterapia – źródło promieniowania jest zlokalizowane bezpośrednio wewnątrz guza lub w jego bezpośredniej bliskości. Zaletą tej metody jest możliwość podania zwiększonej dawki promieniowania oraz ochrona zdrowych tkanek przed szkodliwym działaniem promieniowania jonizującego.
- radioterapia paliatywna, której celem jest zmniejszenie rozmiarów guza i poprawa jakości życia pacjentów.

Chemioterapia

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

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

Terapia celowana

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

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

W ramach leczenia ukierunkowanego molekularnie wyróżnia się:

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

Źródło: Szczeklik 2015

Przebieg naturalny

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

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

Źródło: Szczeklik 2015

3.3 Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 7. Liczebność pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 C34 na podstawie danych NFZ

Rok	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (B.6.) – wszystkie leki (docetaksel, pemetreksed, erlotynib, gefitynib, osimertynib oraz kryzotynib)	Liczba pacjentów leczonych kryzotynibem, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (B.6.)
2008	55 876	-	-
2009	55 988	-	-
2010	54 848	-	-
2011	56 060	-	-
2012	57 729	833	-
2013	59 267	1 711	-
2014	61 023	1 587	-
2015	61 800	1 424	-
2016	62 738	1 451	4
2017	63 229	1 632	60

Źródło: pismo z dnia 20.08.2018 r., znak: DAIS.6245.2018 2018.45097.BKA

Dane KRN

Tabela 8. Zachorowalność na raka płuca 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

Tabela 9. Umieralność na raka płuca 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

Tabela 10. Liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów klinicznych

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 płuca	„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 płuca po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (II linia)	„240”	„230”	5% (certynibem mogliby być leczeni tylko chorzy, którzy nie otrzymali tego leczenia w I linii, jednak na początku refundacji certynibu chorych, którzy w II linii kwalifikowaliby się do terapii anty-ALK byłoby ok. 75-80%, przy czym część z nich otrzymałaby kryzotynib.”
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii	„30”	„25”	

i jednego z leków anty-ALK (III linia)			
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.	„Ok. 300”	„230”
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (II linia)	„brak danych. Gromadzone dane dla kryzotyńbu, ok 50 osób”	„Ok. 230”	„120”
Dorośli pacjenci z ALK-dodatnim zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii i jednego z leków anty-ALK (III linia)		„ok 40-50”	40

3.4 Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii NDRP ALK+, w dniu 8 sierpnia 2018 r. (aktualizacja wyszukiwania: 24.10.2018 r.) przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc z rearanżacją genu ALK. Większość wytycznych, a zwłaszcza rekomendacje PTOK2013 zaznacza, iż wybór leczenia powinien być zależny od cech molekularnych nowotworu. U pacjentów z zaburzeniami w genach EGFR i ALK postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie, a u pozostałych chemioterapia. Pięć wytycznych (NCCN2018, ESMO2016, ESMO2018, ASCO2015, PTOK2013) wyszczególniają w terapii certynib, stosowany po niepowodzeniu terapii kryzotyńbim. Wytyczne stawiają na równi certynib z alektyńbim i wybór między nimi zależy od lekarza prowadzącego. Aktualne wytyczne ASCO2017 zalecają stosowanie alektyńbu po kryzotyńbie. Rekomendacje PTOK2013 jedynie przedstawiły certynib bez konkretnych zaleceń w stosunku do jego stosowania, jednak w czasie opublikowania tych wytycznych badania nad lekiem były w toku. Żadne wytyczne nie rekomendowały stosowania certyńbu u pacjentów leczonych wcześniej jedynie chemioterapią, jedynie alektyńbim lub chemioterapią i alektyńbim. Odnalezione rekomendacje, dotyczące dalszych linii leczenia, odnoszą się do stosowania certyńbu po kryzotyńbie. Wytyczne, które nie uwzględniały certyńbu, ze względu na datę ich publikacji, wymagają zaktualizowania względem nowych terapii w leczeniu NDRP z rearanżacją genu ALK+.

Najważniejsze informacje z odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2018 (USA)	<u>NDRP ALK+</u> <u>Progresja po kryzotyńbie</u> <i>II linia</i> U pacjentów z bezobjawową progresją zaleca się zastosowanie miejscowej terapii, kontynuację leczeniem kryzotyńbim lub stosowanie certyńbu lub alektyńbu lub brygatynibu.

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U pacjentów z przerzutami do mózgu zaleca się miejscowej terapii, kontynuację leczeniem kryzotyningiem lub stosowanie cerytynibu lub alektynibu lub brygatyn bu.</p> <p>U pacjentów z jednostkową zmianą rekomenduje się miejscową terapię lub kontynuację stosowania kryzotyningu.</p> <p>U pacjentów z wielokrotnymi zmianami zaleca się zastosowanie cerytynibu lub alektynibu lub brygatynibu albo terapię cytotoksyczną wykorzystywaną w I linii leczenia gruczolakoraka lub raka kolczystokomórkowego.</p> <p><i>III linia</i></p> <p>U pacjentów bezobjawowych, z przerzutami do mózgu i z jednostkową zmianą po II linii leczenia zaleca się terapię cytotoksyczną wykorzystywaną w I linii leczenia gruczolakoraka lub raka kolczystokomórkowego.</p>
<p>ESMO 2018 (Europa)</p>	<p><u>NDRP ALK</u> <i>II i kolejne linie leczenia</i></p> <p>Każdy pacjent z NDRP z rearanżacją genu ALK powinien stosować kryzotyning w kolejnych liniach leczenia, jeśli nie otrzymał go wcześniej.</p> <p>Cerytynib i alektynib są rekomendowane u pacjentów chorych na zaawansowanego NDRP ALK+, którzy mieli progresję choroby na kryzotyningu lub nie tolerowali go.</p> <p>U pacjentów z ALK+ NDRP, którzy mieli progresję podczas stosowania kryzotyningu (progresja w obrębie OUN), rekomenduje się, jeśli są dostępne, leki z kolejnej generacji inhibitorów ALK, takie jak brygatyn b lub loratyn b. Aktualnie te leki nie są zatwierdzone przez EMA.</p>
<p>ESMO 2016 (Europa)</p>	<p><u>NDRP ALK+ / IIIB-IV</u> <i>II linia</i></p> <p>U pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK zaleca się zastosowanie kryzotyningu, jeśli nie był stosowany.</p> <p>U pacjentów z progresją (m.in. przerzuty do mózgu) zaleca się stosowanie inhibitorów ALK drugiej generacji, jak cerytynib i alektyn b.</p> <p><u>Progresja po kryzotyningu</u></p> <p>U pacjentów z wielokrotnymi zmianami zaleca się zastosowanie miejscowej terapii (zabieg operacyjny lub radioterapia) i kontynuacja celowanej terapii systemowej.</p> <p>U pacjentów z systemową/układową progresją zaleca się powtórne wykonanie biopsji, a następnie zastosowanie w terapii cerytynibu lub alektynibu.</p>
<p>ASCO 2015 (USA)</p>	<p><u>NDRP ALK+ IV stopień zaawansowania</u> <i>II linia</i></p> <p>U pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK i progresją po pierwszej linii leczenia zawierającej kryzotyning b, zaleca się zastosowanie chemioterapii oraz cerytynib.</p> <p><i>III linia</i></p> <p>U pacjentów, którzy nie otrzymali erlotynibu lub gefitynibu oraz ze stanem sprawności w przedziale 0-3, erlotynib jest zalecany.</p>
<p>ASCO 2017 (USA)</p>	<p><u>NDRP ALK+ IV stopień zaawansowania</u> <i>II linia</i></p> <p>U pacjentów z NDRP z rearanżacją ALK i progresją po pierwszej linii leczenia zawierającej kryzotyning b, zaleca się zastosowanie alektyn bu.</p>
<p>SIGN 2014 (Szkocja)</p>	<p><u>NDRP (IIIB i IV stopień zaawansowania)</u> <i>II linia</i></p> <p>U pacjentów z nawrotowym NDRP ze stanem sprawności 0-2, leczonym w I linii schematem chemioterapeutycznym (gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, winorelbina) zaleca się stosowanie docetakselu lub erlotynibu.</p> <p>Petrekseid powinno się rozważyć w przypadku pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP, którzy wcześniej stosowali schemat terapeutyczny (gemcytabina, paklitaksel, docetaksel, winorelbina).</p>
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>U chorych na NDRP z rearanżacją genu ALK zaleca się zastosowanie kryzotyningu (bardziej skuteczny od chemioterapii), jednak eksperci zaznaczają, iż jest on trudno dostępny w Polsce. Natomiast skuteczność innych inhibitorów ALK (alektynib, cerytynib) jest obecnie przedmiotem badań klinicznych (informacje z 2013r.). W przypadku pacjentów po leczeniu P-CTH w II linii leczenia zaleca się mono-chemioterapię bądź chemioterapię wielolekową (docetaksel, pemetrekseid). W przypadku pacjentów z rearanżacją genu ALK+ zaleca się kryzotyning. W III linii zalecenia nie odnosiły się do pacjentów z NDRP ALK+.</p>
<p>Grupa Ekspertów 2014 (Polska)</p>	<p>Chemioterapię w drugiej linii należy rozważyć u pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy po terapii w I linii uzyskali obiektywną odpowiedź, która trwała min. 3 miesiące. Leczenie w II linii jest uzasadnione jedynie u pacjentów z ogólnym dobrym stanem zdrowia i bez utrwalonych niepożądanych następstw wcześniejszej terapii. W II linii zalecane jest zastosowanie docetakselu lub pemetrekseidu. Natomiast wg. wytycznych nie ma uzasadnienia podawanie innych leków cytotoksycznych. Ekspersi nie zalecają stosowania chemioterapii III linii.</p> <p>Z grupy inhibitorów ALK wytyczne wyszczególniają kryzotyning, który w porównaniu z chemioterapią II linii wykazał wyższy odsetek odpowiedzi oraz wydłużenie czasu do progresji.</p>

3.4.2 Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 3 opinie, z których 2 decyzją Prezesa AOTMiT zostały uwzględnione w niniejszej AWA. Dopuszczone do AWA opinie przedstawiono poniżej.

Opinie ekspertów klinicznych:

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Joanna Streb – Konsultant Wojewódzki, onkologia kliniczna, Kraków	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Lublin
Aktualnie stosowane	-	Kryzotynib – 70%; Pemetreksed (jeśli nie był stosowany w I linii leczenia) – 10%; Dosetaksel – 15%; Cytostatyki off-label (winorelbina, gemcytabiną, paklitaksel) – 5%.
Stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	-	Kryzotynib – 10%; Pemetreksed (jeśli nie był stosowany w I linii leczenia) – 5% (w przypadku refundacji certynibu w I linii leczenia pemetreksed będzie mógł być zastosowany w III linii leczenia); Dosetaksel – 5% (w przypadku refundacji certynibu w I linii leczenia docetaksel będzie mógł być zastosowany w III linii leczenia); Cytostatyki off-label (winorelbina, gemcytabiną, paklitaksel) – 5%;
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Brak możliwości stosowania inhibitorów ALK w I linii i kolejnych liniach leczenia, poza cryzotinibem w II linii.”	<p>„Jedyny refundowany w Polsce inhibitor ALK – kryzotynib jest stosowany dopiero w II lub III linii terapii NDRP. Istnieją już inhibitory ALK nowej generacji (alektynib, certynib), które mogą być stosowane po wystąpieniu oporności na kryzotynib stosowany w I linii leczenia. Pacjenci, u których stosujemy sekwencyjne leczenie najpierw kryzotynibem, a następnie certynibem lub alektynibem, mają szansę na kilkuletnie przeżycie. Natomiast w przypadku braku refundacji kryzotynibu w I linii leczenia, zastosowanie leczenia sekwencyjnego jest ograniczone. Wynika to z faktu, że najlepsze leczenie (inhibitor ALK) powinien być zawsze stosowany na początku terapii. U chorych progresujących po chemioterapii często nie można stosować kolejnych linii leczenia z uwagi na utrzymywanie się toksyczności, pogorszenie ich stanu sprawności czy wystąpienie przerzutów do mózgu (CUN jest preferencyjnym miejscem powstawania przerzutów u chorych z rearanżacją ALK, a inhibitory ALK zapobiegają powstawaniu przerzutów w znaczącej liczbie chorych).</p> <p>Chemioterapia I linii z zastosowaniem związków platyny i pemetreksedu jest leczeniem toksycznym (najpoważniejsze powikłania to supresja szpiku z niedoborami odporności i niedokrwistością i małopłytkowością, co znacząco pogarsza jakość życia chorych). U ponad 50% chorych nie występuje odpowiedź na leczenie (konieczność przerwania terapii po II cyklach leczenia z możliwością wystąpienia wczesnej toksyczności). Jeśli występuje odpowiedź na leczenie, to jest ona zazwyczaj krótkotrwała i rzadko przekracza 1 rok (najczęściej trwa pół roku). Chorzy na zaawansowanego NDRP z rearanżacją genu ALK największą korzyść z terapii I linii (ustąpienie objawów, poprawa jakości życia, wysoki odsetek odpowiedzi i długi czas jej trwania oraz wydłużenie czasu życia) odniosą w przypadku zastosowania u nich inhibitorów ALK (kryzotynib, certynib, alektynib).”</p>

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 C34)”,
 - **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),
 - **kryzotynib** (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, oktreetyd, paklitaksel, pemetreksed.

Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie obejmuje **stosowanie alektynibu w III 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 terapia celowana molekularnie, skierowana do pacjentów z obecnością rearanżacji w genie ALK - kryzotynib (produkt Xalkori), który finansowany jest tylko w II lub III linii leczenia. Należy zwrócić uwagę, że kryzotynib nie stanowi komparatora dla ocenianej technologii, gdyż oceniane wskazanie dotyczy pacjentów po nieskuteczności kryzotynibu lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji refundowanych 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.	

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności
Docetaksel	Camitotic	1013.0, Docetaxelum	bezpłatne
	Docetaxel - Ebewe		
	Docetaxel Accord		
Dokсорubicyna	Adr blastina PFS	1014.1, Doxorubicinum	bezpłatne
	Doxorubicin – Ebewe		
	Doxorubicin medac		
	Doxorubicinum Accord		
Epirubicyna	Epimedac	1015.0, Epirubicinum	bezpłatne
	Epirubicin – Ebewe		
	Epirubicin Accord		
	Episindan		
	Farmorubicin PFS		
Etopozyd	Etoposid - Ebewe	1016.0, Etoposidum	bezpłatne
	Etoposid Actavis		
	Etopozyd Accord		
Gemcytabina	Gemcit	1020.0, Gemcitabinum	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord		
	Gemsol		
Ifosfamid	Holoxan	1023.0, Ifosfamidum	bezpłatne
Irynotekan	Campto	1025.0, Irinotecanum	bezpłatne
	Irinotecan Accord		
	Irinotecan Fresenius		
	Irinotecan medac		
	Irinotecan-Ebewe		
Lanreotyd	Somatuline Autogel	1026.0, analogi somatostatyny	bezpłatne
	Somatuline PR		
Metotreksat	Methotrexat – Ebewe	1028.2, Methotrexatum inj.	bezpłatne
		1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne
	Trexan	1028.3, Methotrexatum p.o.	bezpłatne
Mitomycyna	Mitomycin Accord	1029.0, Mitomycinum	bezpłatne
	Mitomycin C Kyowa		
Oktreotyd	Sandostatin	1026.0, analogi somatostatyny	bezpłatne
	Sandostatin LAR		
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi	1032.0, Paclitaxelum	bezpłatne
	Paclitaxel-Ebewe		
	Paclitaxelum Accord		
	Sindaxel		
Pemetreksed	Pemetreksed Adamed	1034.0, Pemetreksed	bezpłatne
	Pemetreksed Alvogen		
	Pemetreksed Fresenius Kabi		
	Pemetreksed Glenmark		
	Pemetreksed Sandoz		
	Pemetreksed Zentiva		
Leki dostępne w ramach programu lekowego			
Kryzotynib	Xalkori, kaps. twarde, 200 mg	1151.0, Kryzotyn b	bezpłatne
	Xalkori, kaps. twarde, 250 mg		

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 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Pacjenci po chemioterapii i kryzotynibie (III linia)		
chemioterapia stosowana w skojarzeniu z lub bez BSC, wyniki odnoszą się do: monoterapii docetakselem lub pemetreksedem		Wybór zasadny Wybór komparatorów można uznać za poprawny i zgodny z opiniami ekspertów klinicznych.
Pacjenci po jedynie chemioterapii (II linia)		
Kryzotynib	„Biorąc pod uwagę powyższe informacje (informacje o lekach refundowanych w NDRP w Polsce – <i>przyj. analityka</i>) stwierdzono, iż komparatorem dla CER w populacji chorych rozpatrywanej w niniejszym opracowaniu, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną i refundowanym w Polsce, jest kryzotynib”.	Wybór zasadny. Wybór komparatorów można uznać za zgodny z wytycznymi klinicznymi i obecnym stanem refundacyjnym w Polsce.

Analizy wnioskodawcy dotyczą populacji węższej niż populacja uwzględniona we wnioskowanym programie lekowym. Program lekowy umożliwia włączanie pacjentów, u których nastąpiła „progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”. Literalnie interpretując powyższy zapis, program lekowy uwzględnia pacjentów:

- leczonych wcześniej jedynie chemioterapią,
- leczonych wcześniej jedynie kryzotynibem,
- leczonych wcześniej jedynie alektynibem,
- leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem,
- leczonych wcześniej chemioterapią i alektynibem.

Analiza kliniczna i wpływu na budżet odnosi się do pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem oraz leczonych wcześniej jedynie chemioterapią. Zatem można uznać, że **analizy nie są kompletne względem zaproponowanego programu lekowego** i nie umożliwiają wnioskowania odnośnie refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.

Zdaniem Agencji zasadne byłoby przedstawienie dodatkowego porównania z alektynibem, który choć nie jest refundowany, uzyskał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT. Wnioskodawca, pomimo prośby Agencji, nie przedstawił porównania certynibu z alektynibem, jednak Agencja pomimo tego przedstawia, w ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej, wyniki porównania pośredniego alektynibu z certynibem.

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

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„(...) Celem analizy klinicznej dla leku Zykadia (certynib, CER) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ALK - dodatniego (ALK+) zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem (KRYZ) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.”

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca wcześniej leczeni kryzotynibem	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. drobnokomórkowy rak płuca	Kryterium dotyczy populacji węższej niż populacja uwzględniona we wnioskowanym programie lekowym.
Interwencja	Certyn b 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 ChPL Zykadia)	Niezgodna z kryteriami włączenia.	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel (DOC) • Pemetreksed (PEM) • Gemcytabina • Winorelbina • Dowolny w przypadku badań randomizowanych umożliwiających wykonanie porównania pośredniego z wybranymi komparatorami lub w których oceniano certynib w porównaniu z interwencją niestanowiącą komparatora • Brak w przypadku badań jednoramiennych 	Niezgodny z założonymi	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • czas przeżycia całkowitego; • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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 skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie • Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne do badań, które zostały opublikowane w pełnym tekście, o ile przedstawiały nowe bądź bardziej aktualne dane, abstrakty konferencyjne do badań randomizowanych porównujących certynib bezpośrednio z komparatorem 	Przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe; badania, w których udział brało mniej niż 10 chorych w grupie	-
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	-

4.1.2 Ocena strategii wyszukiwania

Analiza kliniczna odnosi się jedynie do pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem oraz leczonych wcześniej jedynie chemioterapią. Zatem można uznać, że **analizy nie są kompletne względem zaproponowanego programu lekowego** i nie umożliwiają wnioskowania odnośnie refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination), a także przeszukano strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA, ADRReports). Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 15 listopada 2017 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

W dniu 2 sierpnia 2018 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews). W wyniku wyszukiwań własnych, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe publikacje dotyczące leku Zykadia, które powinny zostać uwzględnione w analizie:

- Cadranel J., Cortot A.B., Lena H., Mennecier B., Do P., Dansin E., Mazieres J., Chouaid C., Perol M., Barlesi F., Robinet G., Friard S., Thiberville L., Audigier-Valette C., Vergnenegre A., Westeel V., Slimane K., Buturuga A., Moro-Sibilot D., Besse B. Real-life experience of ceritinib in crizotinib-pretreated ALK+advanced nonsmall cell lung cancer patients; ERS Monograph. 4 (1) (no pagination), 2018. Article Number: 00058-2017. Date of Publication: 01 Jan 2018.
- Liu B., Yuan M., Sun Y., Cheng Z., Zhang Z., Hou S., Wang X., Liu J. Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 9 (10) (pp 9480-9488), 2018. Date of Publication: 2018.

4.1.3 Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 badania ASCEND:

- badanie RCT porównujące certynib i schematy chemioterapii (docetaxel i pemetreksed) – randomizowane badanie ASCEND-5;
- jednoramienne badanie ASCEND-1;
- jednoramienne badanie ASCEND-2;

Oraz 5 jednoramiennych, retrospektywnych badań oceniających skuteczność praktyczną certynibu: Bendaly 2017, Chiari 2015, Gainor 2015, Metro 2017, Cadranel 2018.

4.1.3.1 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka badania randomizowanego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ASCEND-5 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>Badanie fazy III, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte</p> <p>Liczba ośrodków: 99 ośrodków w 20 krajach</p> <p>Liczba ramion: 2 (CER vs CHEM(DOC/PEM));</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: nie, personel sponsora badania oraz autorzy publikacji pozostali jednak zamaskowani podczas trwania badania;</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Interwencje: Grupa A: CER (750 mg dziennie w 21-dniowych cyklach do wystąpienia progresji lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia) Grupa B: CHEM (PEM i.v. w dawce 500 mg/m² lub DOC i.v. w dawce 75 mg/m² co 21 dni do wystąpienia progresji lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia. Badacze wybierali między PEM a DOC)</p> <p>Podtyp wg AOTMIT: IIA;</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3;</p> <p>Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat; stan sprawności WHO \leq 2; \geq 1 mierzalna zmiana chorobowa wg kryteriów RECIST 1.1.; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP w IIIB lub IV stopniu zaawansowania z rearanżacją ALK potwierdzoną za pomocą metody FISH z użyciem sond typu „break-apart” (zatwierdzonej przez FDA); udokumentowana kolejna progresja choroby; konieczność wcześniejszego przyjmowania 1 lub 2 schematów chemioterapii (w tym dwulekową chemioterapię, gdzie jednym z zastosowanych leków była pochodna platyny) oraz wcześniejsza co najmniej 21-dniowa terapia kryzotynibem (dopuszczalna była więcej niż 1 terapia KRYZ); odpowiedni poziom funkcjonowania narządów i wyników testów laboratoryjnych; oczekiwana długość życia przynajmniej 12 tyg.; opanowane działania niepożądane wywołane stosowaniem poprzedniej terapii przeciwnowotworowej (do stopnia 1. lub mniej wg CTCAE). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą zastosowaną do otrzymania właściwej postaci leku zawierającego certynib; w wywiadzie ciężka nadwrażliwość na pemetreksed lub docetaksel lub inne leki zawierające w swoim składzie polisorbitat 80 (w zależności od przyjmowanej chemioterapii); wcześniejsza terapia innym inhibitorem ALK (poza kryzyton bem); nowotworowe zapalenie opon mózgowych w wywiadzie; inny nowotwór złośliwy, który został rozpoznany i/lub wymagał leczenia w ciągu 3 ostatnich lat, za wyjątkiem całkowicie usuniętego raka podstawnokomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ dowolnego typu; klinicznie istotna choroba serca; zdarzenia sercowe w czasie ostatnich 6 miesięcy; zapalenie trzustki w wywiadzie; upośledzone funkcjonowanie przewodu pokarmowego; poważne operacje w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; śródmiąższowa choroba płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych, w tym istotne klinicznie popromienne zapalenie płuc w wywiadzie, inne o ciężkim nasileniu, ostre lub przewlekłe stany chorobowe; 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oceniany przez niezależną komisję. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oceniany przez badacza; czas przeżycia całkowitego (OS); jakość życia; odpowiedź na leczenie oceniana przez niezależną komisję; odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza; pierwsza terapia przeciwnowotworowa po przerwaniu leczenia stosowanego w ramach badania klinicznego; profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> objawowe, neurologicznie przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, które uznano za niestabilne lub wymagające zwiększania dawki sterydów 2 tygodnie przed włączeniem do badania w celu kontroli choroby; ciąża lub karmienie piersią; wcześniejsze leczenie warfaryną sodu (Coumadin®) lub jakimkolwiek innym antykoagulantem pochodnym kumaryny; przyjmowanie niestabilnych lub zwiększających się dawek kortykosteroidów; leczenie jakimkolwiek antykonwulsantem indukującym enzymy, które nie mogło być przerwane przynajmniej 1 tydzień przed początkiem badania; radioterapia klatki piersiowej na płaty płucne w czasie 4 tygodni przed początkiem badania, radioterapia na inne części ciała (w tym żebra i kręgi piersiowe) w czasie 2 tygodni przed początkiem badania lub brak regeneracji ze stanu zdrowia związanego z toksycznością radioterapii lub jej efektami ubocznymi; przyjmowanie leczenia, które spełniało następujące kryteria i nie mogło być przerwane przynajmniej 1 tydzień przed początkiem badania i na czas jego trwania: silne środki hamujące lub indukujące Cytochrom P450 (CYP) 3A4/5, leki o niskim indeksie terapeutycznym pierwotnie metabolizowane przez CYP3A4/5 i/lub CYP2C9, leki o znanym ryzyku wydłużenia załamka QT lub indukowania torsade de pointes; kobiety w wieku rozrodczym, za wyjątkiem kobiet stosujących wysoce efektywne metody antykoncepcji podczas i przez 3 miesiące po zakończeniu terapii badanym lekiem; aktywni seksualnie mężczyźni zobowiązani byli do stosowania prezerwatyw podczas stosunku w czasie i przez 3 miesiące po zakończeniu terapii certynibem i nie mogli w tym okresie zostać ojcami. Mężczyźni zrandomizowani do przyjmowania chemioterapii (DOC/PEM) nie mogli zostać ojcami przynajmniej w ciągu 6 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku lub w czasie określonym w ulotce dołączonej do opakowania. Mężczyźni po wazektomii również zobowiązani byli do stosowania prezerwatyw w celu zapobieżenia transportu leku w płynie nasiennym. <p style="text-align: center;"><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 115 Grupa B: 116</p>	

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka badań jednoramiennych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ASCEND-1 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie I fazy, eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte.</p> <p>Liczba ośrodków: 20 ośrodków (Korea, USA, Hiszpania, Singapur, Niemcy,</p>	<p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> miejscowo zaawansowany lub przerzutowy nowotwór złośliwy z mutacją w genie ALK postępujący mimo standardowego leczenia (w tym chemioterapii lub inhibitora ALK) lub dla którego nie istnieje leczenie standardowe (dopuszczalne były nowotwory inne niż NDRP); rearanżacja ALK potwierdzona w co najmniej 15% komórek nowotworowych za pomocą metody (fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ) FISH z wykorzystaniem sond typu „break-apart”; 	<p style="text-align: center;"><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oceniany przez niezależną komisję. przeżycia całkowite;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Belgia, Włochy, Australia, Kanada, Anglia, Holandia);</p> <p>Liczba ramion: 1 – CER;</p> <p>Randomizacja: nd;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Typ hipotezy: nd;</p> <p>Interwencje: CER 750 mg (Badanie składało się z dwóch faz: faza zwiększania dawki oraz faza przedłużona, w której wszyscy chorzy przyjmowali certynib w maksymalnej dawce ustalonej w poprzedniej fazie)</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IID;</p> <p>Ocena w skali NICE: 7/8</p> <p>Okres obserwacji: mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych leczonych dawkę ≥ 400 mg wynosiła 9,5 mies; mediana czasu leczenia dla chorych na NDRP leczonych w dawce 750 mg wynosiła 38,6 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 lat; stan sprawności w skali ECOG ≤ 2; • odpowiednia czynność narządów; przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni; • dopuszczalna obecność nie objawowych leczonych i nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego • dopuszczalne stosowanie terapii co najmniej jednym inhibitorem ALK; • obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany chorobowej wg kryteriów RECIST 1.0; • całkowita liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, hemoglobina ≥ 9 g/dl (≥ 90 g/l), liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN (wyjątek: chorzy z zespołem Gilberta, dla których, dopuszczalne stężenie bilirubiny $\leq 3,0 \times$ GGN a bilirubiny bezpośredniej $\leq 1,5 \times$ GGN), AspAT, ALAT $\leq 2,5 \times$ GGN (wyjątek: chorzy z przerzutami do wątroby, dla których dopuszczalna aktywność AspAT i ALAT $\leq 5 \times$ GGN), klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min ($\geq 0,835$ ml/s) (obliczony wg wzoru Cockrofta-Gaulta), aktywność amylazy oraz lipazy w osoczu \leq GGN (chorych z aktywnością amylazy lub, lipazy $>$ GGN dopuszczano do badania przy braku dowodów na chorobę trzustki), glukoza na czczo ≤ 200 mg/dl ($\leq 11,1$ mmol/l); • brak wcześniejszego leczenia certyn bem. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą zastosowaną do otrzymania właściwej postaci leku zawierającego certynib; • leczenie chemioterapią, terapią biologiczną lub innymi lekami w fazie badań klinicznych 1-4 tygodni przed rozpoczęciem badania klinicznego oraz w jego trakcie (w zależności od okresu półtrwania stosowanej substancji: < 2 tyg. w przypadku stosowania substancji o okresie półtrwania ≤ 3 dni, < 4 tyg. w przypadku stosowania substancji o przedłużonym okresie półtrwania); • utrzymujące się nudności, wymioty, biegunka ≥ 2 stopnia wg kryteriów CTCAE; • upośledzenie czynności przewodu pokarmowego lub choroba układu pokarmowego znacząco wpływające na wchłanianie certyn bu (np.: choroby wrzodowe, niekontrolowane nudności, wymioty, biegunka, zespół złego wchłaniania, resekcja jelita cienkiego); • przebyte zapalenie trzustki bądź podwyższona aktywność amylazy lub lipazy w wywiadzie w spowodowany chorobą trzustki; • ostra lub przewlekła choroba wątroby, aktywna postać zapalenia wątroby w tym WZW typu A, B lub C (test na obecność WZW nie był wymagany); • zakażenie wirusem HIV (human immunodeficiency virus – ludzki wirus niedoboru odporności); • istotna klinicznie choroba serca, w tym zastoinowa niewydolność serca (III lub IV klasy NYHA), arytmia lub zaburzenia przewodnictwa wymagające leczenia, kardiomiopatia, klinicznie niekontrolowane nadciśnienie skurczowe > 140 mmHg i rozkurczowe > 90 mmHg); • inna choroba współistniejąca, niekontrolowana lub o ciężkim nasileniu, która mogłaby wpłynąć na bezpieczeństwo chorego bądź na zgodność z protokołem; • trwająca od ostatniego leczenia przeciwnowotworowego lub radioterapii toksyczność > 1 stopnia wg skali CTCAE (wyłączając neurotoksyczność, łysienie, ototoksyczność, limfopenię) lub niepełny powrót do zdrowia po poprzedniej operacji, chyba że sponsor i główny badacz wyrazili zgodę na uczestnictwo chorego i zostało to udokumentowane; • radioterapia na dużej powierzchni ciała < 2 tyg. (w tym radioterapia całego mózgowia), na małej powierzchni ciała < 1 tyg. (w tym radioterapia stereotaktycznej OUN przed rozpoczęciem badania); 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżyci wolne od progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • poważny zabieg chirurgiczny < 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; • niemożność przerwania kuracji silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4/5 ≤ 1 tydzień przed rozpoczęciem badania oraz na czas trwania badania; • niemożność przerwania kuracji lekami metabolizowanymi głównie przez CYP3A4/5, które mają wąski indeks terapeutyczny ≤ 1 tydzień przed rozpoczęciem badania oraz na czas trwania badania; • niemożność przerwania kuracji warfaryną i fenytoniną (CYP2C9) ≤ 1 tydzień przed rozpoczęciem badania oraz na czas trwania badania; • stosowanie leków wydłużających odstęp QT lub indukujących wielokształtny częstoskurcz komorowy; • leki przeciwzakrzepowe: niemożność przerwania terapii pochodnymi kumaryny ≤ 1 tydzień przed rozpoczęciem badania oraz na czas trwania badania (maksymalna dozwolona dawka wynosiła 2 mg), heparyny drobnocząsteczkowe były dozwolone; • stosowanie w czasie kwalifikacji leków w fazie badań klinicznych, radioterapii lub chemioterapii; • ciąża lub karmienie piersią, gdzie ciąża została zdefiniowana jako stan po zapłodnieniu i do zakończenia ciąży potwierdzony badaniem poziomu hCG; • kobiety w wieku rozrodczym oraz aktywni seksualnie mężczyźni, o ile nie stosowali skutecznych środków antykoncepcyjnych w trakcie trwania badania i przez 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku; • zażywanie nielegalnych leków; • inny nowotwór złośliwy przebyty bądź obecnie występujący (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ, nieczerniakowy rak skóry lub inne wyleczone nowotwory złośliwe, który nie wystąpiły (ani nie nastąpił ich nawrót) lub nie były leczone w ciągu ostatnich 3 lat); • objawowe, przerzuty do OUN, neurologicznie niestabilne lub wymagające zwiększania dawki sterydów w celu kontroli choroby. <p style="text-align: center;"><u>Liczba pacjentów</u> Shaw2014 – 130 Kim2016, Felip2014 – 163 (leczeni kryzotynibem) Kim2016, Felip2014 – 83 (wszyscy chorzy)</p>	
<p style="text-align: center;">ASCEND-2 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie II fazy, eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte</p> <p>Liczba ośrodków: 51</p> <p>Liczba ramion: 1 - CER</p> <p>Randomizacja: nd;</p> <p>Zaślepienie: nie;</p> <p>Typ hipotezy:</p>	<p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany lub przerzutowy ALK+ NDRP, którą potwierdzono za pomocą metody FISH; • stan sprawności WHO ≤ 2; • mierzalna choroba wg kryteriów RECIST 1.1.; • wcześniejsze leczenie z przynajmniej jednym schematem leczenia opartym na pochodnych platyny oraz wcześniejsza terapia kryzotyn bem; • terapia kryzotyn bem jako ostatnia terapia przeciwnowotworowa przed włączeniem do badania; • progresja choroby podczas terapii kryzotyn bem bądź do 30 dni po zastosowaniu ostatniej dawki. 	<p style="text-align: center;"><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • czas przeżycia całkowitego; • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	nd; Interwencja: Certynib raz dziennie w dawce 750 mg w 28-dniowych cyklach; Podtyp wg AOTMiT: IID; Ocena w skali NICE: 7/8 Okres obserwacji: mediana (zakres) okresu obserwacji dla wszystkich chorych wynosiła 11,3 mies., mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych z przerzutami do mózgu wynosiła 11,2 mies.;	<u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą zastosowaną do otrzymania właściwej postaci leku zawierającego certynib; • nowotworowe zapalenie opon mózgowych; • inny nowotwór złośliwy obecnie lub wywiadzie występujący, który został rozpoznany i/lub wymagał leczenia w czasie 3 ostatnich lat (wyjątek stanowią: całkowita resekcja podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego raka skóry oraz całkowita resekcja innego raka in situ); • istotna klinicznie, niekontrolowana choroba serca; • radioterapia klatki piersiowej (obszar płuc) ≤ 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia lub niepełne ustąpienie objawów związanych z toksycznością radioterapii, • radioterapia w obrębie mózgu < 2 tyg.; • poważny zabieg chirurgiczny w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania (2 tygodnie w przypadku resekcji przerzutów do mózgu) lub niepełne ustąpienie działań niepożądanych związanych z przeprowadzeniem zabiegu; • w wywiadzie: śródmiąższowa choroba płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych, istotne klinicznie popromienne zapalenie pęcherzyków płucnych; • wcześniejsze leczenie inhibitorem ALK innym niż kryzotynib; • toksyczność związana z terapią kryzotynibem > 2 stopnia wg skali CTCAE; • występowanie objawowych lub neurologicznie niestabilnych przerzutów do mózgu < 2 tyg. przed rozpoczęciem badania. <u>Liczba pacjentów</u> 140	

Wnioskodawca dodatkowo włączył do swojej analizy klinicznej jednoramienne badania retrospektywne odnoszące się do skuteczności praktycznej certynibu:

- badanie Bendaly 2017;
- badanie Cadranel 2018;
- badanie Chiari 2015;
- badanie Gainor 2015;
- badanie Metro 2017.

Opis ww. badań znalazł się w Rozdziale 4.2.2.1. niniejszej Analizy.

Szczegółowy opis badań włączonych do analizy głównej znajduje się w Rozdziale 7.6. AK wnioskodawcy.

Skale i kwestionariusze stosowane w badaniu

Jakość życia

Kwestionariusz LCSS – wizualna skala analogowa objawów raka płuca (ang. Lung Cancer Symptom Scale) jest to zwalidowana skala zaprojektowana w celu oceny jakości życia w kontekście występowania objawów raka płuca u chorych. Mierzy główne objawy raka płuca, ogólny niepokój towarzyszący objawom, poziom aktywności oraz ogólną jakość życia. Każdy z objawów mierzony jest w skali VAS od 0 do 100 mm.

Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 – służy do oceny jakości życia chorych z nowotworem (istnieją moduły specyficzne dla różnych chorób, w tym dla PCM) i składa się z 30 pytań. Kwestionariusz ten zawiera 5 skal dotyczących funkcjonowania (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne), 3 skale dotyczące objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz jedną skalę dotyczącą globalnej jakości życia. Każda ze skal jest skalą 100-punktową (zakres: 0-100pkt). Dla skali dotyczącej funkcjonowania i globalnej jakości życia większa wartość oznacza lepsze funkcjonowanie, natomiast dla skali dotyczącej objawów – większe objawy choroby (Aaronson 1993, Arraras 2008).

Kwestionariusz EQ-5D-5L jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, visual analogue scale; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005). Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13 – (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Lung Cancer 13) kwestionariusz jest uzupełniającym narzędziem oceny jakości życia w populacji chorych na raka płuca. Stosuje się go razem z EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz został zwalidowany w populacji chorych z różnym stanem sprawności. W ramach niniejszego kwestionariusza ocenia się stan chorego w 2 domenach: leczenie zdarzeń niepożądanych (w badaniu ASCEND-5 nie oceniano) oraz ocena objawów chorobowych takich jak: duszność, ból w klatce piersiowej, ból ramion/barków, inny ból, kaszel, owrzodzenie jamy ustnej, dysfagia, neuropatia obwodowa, łysienie oraz krwioplucie. Chory wypełnia kwestionariusz oceniając w jakim stopniu (1-4: wcale-bardzo dużo) w ciągu ostatniego tygodnia występowały u niego wymienione powyżej objawy. Możliwy do uzyskania wynik mieści się w zakresie od 13 do 52 punktów

4.1.3.2 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania ASCEND-5 wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ASCEND-5 wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy (zweryfikowane przez AOTMiT)

	ASCEND-5
Randomizacja	Niskie ryzyko
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko (ocena dla OS)
	Wysokie ryzyko (pozostałe punkty końcowe)
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko (dla punktów końcowych ocenianych przez niezależną komisję)
	Niemożliwe do określenia ryzyko (pozostałe przypadki)
Niekompletne wyników	Wysokie ryzyko
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko
Inne czynniki	Wysokie ryzyko

Międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte badanie III fazy z randomizacją – ASCEND-5 porównuje bezpośrednio stosowanie certynibu ze schematami chemioterapii (pemetreksed lub docetaksel – 63% pacjentów). Do badania włączano dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy byli wcześniej leczeni kryzotynibem. W grupie badanej było 115 pacjentów, a w grupie kontrolnej 116. Pacjenci w grupie kontrolnej po progresji choroby mieli możliwość włączenia do grupy interwencji. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 16,5 miesiąca. W badaniu jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji. W badaniu oceniano następujące kategorie punktów końcowych w zakresie analizy skuteczności: jakość życia, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz odpowiedź na leczenie. Natomiast w zakresie analizy bezpieczeństwa oceniano: zgony, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenie niepożądane oraz zdarzenia niepożądane. Należy mieć na uwadze, że w badaniu ASCEND-5 dane przedstawiono łącznie dla pemetreksedu i docetakselu, w której dodatkowo dopuszczano możliwość zastosowania certynibu po progresji w czasie chemioterapii (metodyka badania cross-over). Ograniczenie z tym związane dotyczyć będzie jednak wyłącznie czasu przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej, w której 75 (66,4%) chorych po progresji choroby rozpoczęło terapię CER. Wyniki te należy więc traktować ze znaczną ostrożnością.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W badaniu ASCEND-5 w grupie kontrolnej chorzy stosowali docetaksel lub pemetreksed – wyniki dla tych leków podano łącznie, więc nie odzwierciedlają w pełni skuteczności i bezpieczeństwa docetakselu i pemetreksedu odrębnie. W raporcie uwzględniono wyniki przedstawione oddzielnie dla grupy stosującej PEM i DOC, odnalezione w głównej publikacji do badania ASCEND-5 i publikacji EMA 2017. Należy jednak podkreślić, iż dane te należy traktować z ostrożnością (badanie nie zostało zaprojektowane tak, aby wykonać wiarygodną ocenę CER osobno względem podgrupy chorych stosujących DOC i podgrupy otrzymującej PEM).
- W badaniu ASCEND-5 chorzy z grupy kontrolnej po progresji choroby mogli rozpocząć leczenie certynibem. Stanowi to ograniczenie dla wyniku czasu przeżycia całkowitego, a interpretacja tego punktu końcowego jest utrudniona.
- Interpretacja wyników dotyczących jakości życia w badaniu ASCEND-5 po 13. cyklu leczenia była często niemożliwa ze względu na zmniejszającą się liczbę chorych przyjmujących DOC/PEM (nawet poniżej 10 chorych).
- W badaniu ASCEND-5 część wyników przedstawiono w sposób uniemożliwiający ocenę istotności statystycznej między grupami.

- W badaniu *ASCEND-1* (publikacja *Shaw 2014*) w grupie chorych na NDRP, leczonych wcześniej kryzotynibem, liczącej 80 chorych, 50 chorych stosowało dawkę 750 mg/dobę. Pozostali chorzy stosowali dawkę od 400 do 700 mg/dobę.
- W badaniu *Bendaly 2017* ponad 70% włączonych chorych przyjmowało dawkę CER zgodną z kryteriami włączenia.
- W badaniu *ASCEND-1* wyniki w podgrupach w podziale na region, wiek, płeć, rasę, stan sprawności ECOG, obciążenie chorobą oraz spełnianie kryteriów ALK+ w ocenie metodą FISH z użyciem sondy Vysis (przyjęta definicja $\geq 15\%$ komórek nowotworowych) przedstawiono dla chorych, których 32,8% nie było wcześniej leczonych kryzotynibem.
- W badaniu *ASCEND-1* wyniki w podgrupie chorych z nieobecnyymi przerzutami do mózgu przedstawiono spośród grupy liczącej 180 chorych, z których 32,3% nie było leczonych kryzotynibem.
- W badaniu *ASCEND-1* w podgrupie chorych rasy kaukaskiej liczącej 156 chorych, 69,2% chorych nie było wcześniej leczonych kryzotynibem.
- W badaniu *ASCEND-1* w podgrupie chorych z niemierzalnymi przerzutami do mózgu liczącej 45 chorych, 22,2% chorych nie było wcześniej leczonych kryzotynibem.
- Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania *ASCEND-1* dla chorych w grupie liczącej 255 chorych zostały przedstawione dla szerszej populacji niż populacja docelowa: u 3,4% chorych rozpoznano raka innego niż raka płuca, a 36,1% nie było uprzednio leczonych kryzotynibem.
- Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania *ASCEND-1* dla chorych w grupie liczącej 246 chorych zostały przedstawione dla szerszej populacji niż populacja docelowa: 33,7% nie było uprzednio leczonych kryzotynibem.
- W badaniu *ASCEND-1* wśród chorych w podgrupie z przerzutami do mózgu, liczącej 124 chorych, 21% chorych nie było leczonych wcześniej kryzotynibem.
- W badaniu *ASCEND-1* u 23,2% chorych odnotowano nieprawidłowości związane z protokołem badania.
- Charakterystyka chorych z pierwszej części badania *ASCEND-1* (publikacja *Shaw 2014*) została przedstawiona dla szerszej populacji: u 6,2% chorych rozpoznano raka innego niż rak płuca, 37,7% chorych stosowało dawkę certynibu inną niż 750 mg/dobę, a 61,5% chorych nie było leczonych wcześniej kryzotynibem.
- W badaniu *Chiari 2015* w grupie badanej 4 chorych (18,2%) leczonych było alektynibem. Pozostali chorzy stosowali certynib. W poprzednich liniach 2 chorych (2,9%) leczonych było certynibem – pozostali chorzy stosowali kryzotynib.
- W badaniu *Gainor 2015* według charakterystyki chorych, 2,7% w chwili rozpoznania było w I lub II stopniu zaawansowania raka. Przyjmując jednak, że badanie dotyczyło chorych uprzednio leczonych, można założyć, że w czasie leczenia certynibem stopień zaawansowania choroby był wyższy.
- W badaniu *Gainor 2015* w przypadku wyników przedstawionych dla populacji ogólnej 23,3% chorych było leczonych dawką certynibu inną niż 750 mg/dobę. Wyniki przedstawiono także w populacji bardziej dopasowanej do populacji docelowej.
- W badaniu *Metro 2017 5* (7,1%) chorych w chwili rozpoczęcia badania otrzymało CER w dawce innej niż 750 mg/dobę.
- W badaniu *Metro 2017* wcześniejsze leczenie kryzotynibem w ramach ostatnio stosownego schematu leczenia, zastosowano u 68,6% chorych.
- W badaniu *Cadranel 2018* u 228 (94,2%) chorych z 242 występował ALK+ NDRP (u pozostałych chorych występował NDRP ROS1 lub inny nowotwór ALK-dodatni);
- W badaniu *Cadranel 2018* u 7,0% chorych z populacji ogólnej zastosowano uprzednio tylko 1 terapię (kryzotynib);
- W badaniu *Cadranel 2018* wcześniejsze leczenie kryzotynibem w ramach ostatnio stosownego schematu leczenia, zastosowano u 73,2% chorych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak zaślepienia w badaniu *ASCEND-5*.

- Badanie dotyczyło dawki 750 mg na dobę, zgodnie z aktualnym ChPL, obecne dawkowanie (uwzględnione w analizie ekonomiczne oraz wpływu na budżet) wynosi 450 mg na dobę.

4.1.4 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie odpowiedzi na leczenie) obliczano parametr względny iloraz szans (OR, ang. odds ratio) i parametr bezwzględny RD (ang. risk difference – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (ang. confidence interval – przedział 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). Parametr NNT obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych 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).

Do porównań parametrów ciągłych (np. jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD, ang. mean difference) oraz 95% przedział ufności lub błąd standardowy.

W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. hazard ratio) w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań oceniających winorelbinę i gemcytabinę, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy – odnaleziono natomiast badanie oceniające docetaksel lub pemetreksed w porównaniu bezpośrednim z certynibem.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Analizy wnioskodawcy dotyczą populacji węższej niż populacja uwzględniona we wnioskowanym programie lekowym. Program lekowy umożliwia włączanie pacjentów, u których nastąpiła „progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”. Literalnie interpretując powyższy zapis, program lekowy uwzględnia pacjentów:
 - ✓ leczonych wcześniej jedynie chemioterapią,
 - ✓ leczonych wcześniej jedynie kryzotynibem,
 - ✓ leczonych wcześniej jedynie alektynibem,
 - ✓ leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem,
 - ✓ leczonych wcześniej chemioterapią i alektynibem.

Analiza kliniczna odnosi się do pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem oraz leczonych wcześniej jedynie chemioterapią. Zatem można uznać, że **analizy nie są kompletne względem zaproponowanego programu lekowego** i nie umożliwiają wnioskowania odnośnie refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.

4.2 Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Analiza kliniczna odnosi się do pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem oraz leczonych wcześniej jedynie chemioterapią. Zatem można uznać, że **analizy nie są kompletne względem zaproponowanego programu lekowego** i nie umożliwiają wnioskowania odnośnie refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.

Wyniki pochodzą z 1 badania RCT - ASCEND-5, 2 badań jednoramiennych ASCEND-1 i ASCEND-2, a także 5 jednoramiennych badań retrospektywnych, które odnoszą się do skuteczności praktycznej certynibu (Bendaly 2017, Chiari 2015, Gainor 2015, Metro 2017 i Cadranel 2018). Dodatkowo odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, które skrótowo przedstawiono w niniejszej analizie.

Badanie ASCEND-5 to wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy w układzie grup równoległych z hipotezą superiority. Należy zwrócić uwagę, że badanie ASCEND-5 było badaniem otwartym (brak zaślepienia). W badaniu po stwierdzeniu progresji, dopuszczalny był cross over pacjentów, ale jedynie w grupie kontrolnej (cross-over do grupy CER w wyniku progresji: 75/113 (66,4%) pacjentów leczonych CTH (DOC lub PMX). Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 miesiąca.

W ramach dodatkowej analizy przedstawiono także porównanie certynibu z alektynibem (ASCEND-5 vs ALUR).

Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych dokonał analizy dotyczącej leczenia certynibem w II linii w porównaniu do kryzotynibu. W tym celu włączył 1 badanie retrospektywne Tan 2016 oraz 7 przeglądów systematycznych. Badanie Tan 2016 (przeprowadzone metodą propensity score weighting) dotyczyło porównawczej oceny skuteczności certynibu względem kryzotynibu u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, którzy stosowali wcześniej chemioterapię. Badaniw Tan 2016 uwzględnia dane z jednoramiennych badań ASCEND-1 i ASCEND-2 (dla certynibu) oraz jednoramiennych badań PROFILE 1001, PROFILE 1005 i randomizowanego badania PROFILE 1007 (dla kryzotynibu).

4.1.1.1 Wyniki analizy skuteczności

CER vs CTH (DOC lub PEM) – badanie ASCEND-5 (badanie randomizowane)

W analizie skuteczności (eksperymentalnej) oceniano następujące punkty końcowe:

- jakość życia;
- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie;

Badanie ASCEND-5 nie zostało zaprojektowane w celu porównania certynibu z docetakselem oraz certynibu z pemetreksedem, dlatego wyniki te należy rozważać z ostrożnością.

Ocena skuteczności eksperymentalnej (badania jednoramienne):

- badanie ASCEND-1;
- badanie ASCEND-2.

CER vs CTH (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego terapii CER vs CTH. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Przedstawiono także wyniki z badań jednoramiennych zawierające dane o skuteczności certynibu.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej na podstawie badania ASCEND-5 w zakresie przeżycia wolnego od progresji.

Tabela 19. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

OBS mediana	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena niezależnej komisji)						
16,5 mies.	5,4 (4,1; 6,9)	115	1,6 (1,4; 2,8)	116	0,49 (0,36; 0,67)	TAK p<0,0001*
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena badacza)						
16,5 mies.	6,7 (4,4; 7,9)	115	1,6 (1,4; 2,6)	116	0,40 (0,29; 0,54)	TAK p<0,0001*
OBS mediana	CER		DOC		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – analiza post hoc (porównanie względem DOC)						
16,5 mies.	5,4 (4,1; 6,9)	115	1,5 (1,4; 1,8)	73	0,32 (0,22; 0,47)	TAK
OBS mediana	CER		PEM		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – analiza post hoc (porównanie względem PEM)						
16,5 mies.	5,4 (4,1; 6,9)	115	2,9 (1,5; 5,1)	40	0,73 (0,47; 1,13)	NIE

Tabela 20. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – ocena w podgrupach.

Podgrupa		OBS mediana	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena w podgrupach)								
Wiek [lata]	<65	16,5 mies.	5,6 (4,3; 8,3)	89	1,6 (1,4; 3,0)	89	0,53 (0,37; 0,77)	TAK
	≥65		3,9 (1,4; 6,2)	26	1,4 (1,2; 2,8)	27	0,26 (0,12; 0,58)	TAK
Płeć	Mężczyźni		5,4 (3,9; 8,6)	47	1,4 (1,2; 2,1)	55	0,43 (0,26; 0,71)	TAK
	Kobiety		5,4 (4,1; 8,3)	68	1,8 (1,5; 3,2)	61	0,51 (0,34; 0,79)	TAK
Rasa	Kaukaska		4,4 (3,5; 6,9)	81	1,5 (1,4; 2,6)	68	0,49 (0,33; 0,74)	TAK
	Azjatycka		6,9 (4,3; 9,7)	30	1,6 (1,4; 3,1)	38	0,46 (0,26; 0,82)	TAK
Przerzuty do mózgu na początku badania	Brak		6,9 (4,0; 11,0)	55	2,8 (1,5; 3,4)	57	0,45 (0,28; 0,72)	TAK
	Obecność		4,4 (3,5; 6,2)	60	1,4 (1,2; 1,6)	59	0,50 (0,33; 0,76)	TAK
Przerzuty do mózgu na początku badania	Obecność		4,4 (3,4; 6,2)	66	1,5 (1,3; 1,8)	67	0,54 (0,36; 0,80)	TAK
Stan sprawności WHO	0		6,9 (4,1; 9,4)	56	1,7 (1,4; 2,9)	51	0,38 (0,24; 0,60)	TAK
	1-2		4,2 (2,7; 5,7)	59	1,6 (1,4; 2,8)	65	0,63 (0,41; 0,97)	TAK
Obciążenie chorobą	Początkowa suma nadłuższych średnic leczonej zmiany < mediany		7,3 (5,4; 9,8)	50	1,7 (1,4; 3,0)	50	0,37 (0,22; 0,61)	TAK
	Początkowa suma nadłuższych średnic leczonej zmiany ≥ mediany		4,1 (2,8; 5,6)	54	1,5 (1,3; 2,2)	53	0,53 (0,34; 0,84)	TAK
Palenie tytoniu	Nigdy		5,6 (4,1; 8,3)	71	1,6 (1,4; 3,2)	61	0,41 (0,27; 0,63)	TAK
	W przeszłości lub obecnie		4,4 (1,9; 9,7)	43	1,7 (1,3; 2,8)	52	0,68 (0,40; 1,14)	NIE
Wcześniejsza odpowiedź na KRYZ	ORR		6,2 (4,3; 8,5)	54	1,5 (1,3; 3,0)	42	0,41 (0,25; 0,68)	TAK
	Brak ORR	4,2 (3,8; 6,9)	61	1,6 (1,4; 2,8)	74	0,54 (0,35; 0,81)	TAK	

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych certynibem w porównaniu do chorych poddanych chemioterapii (docetaksel, pemetrekseid) w ocenie badacza – odpowiednio 6,7 msc. [4,4; 7,9] vs 1,6 msc. [1,4; 2,6] (HR=0,40 [0,29; 0,54]) oraz niezależnej komisji – odpowiednio 5,4 msc. [4,1; 6,9] vs 1,6 msc. [1,4; 2,8] (HR=0,49 [0,36; 0,67]). Różnica między badanymi grupami także była istotna statystycznie.

Wnioskodawca przedstawił także dane porównujące oddzielnie grupy leczonych docetakselem i pemetrekseidem, jednak należy je rozpatrywać z ostrożnością, ze względu na wiarygodność tych wyników. Dane dotyczące

porównania oddzielnie grup leczonych docetakselem i pemetrekselem należy rozpatrywać z ostrożnością, ze względu na wiarygodność tych wyników. Porównanie certynibu i docetakselu wykazało istotne statystycznie różnice. Nie ma istotnych statystycznie różnic w grupie palących w przeszłości lub obecnie, a analiza pozostałych, poszczególnych podgrup wykazała wyniki tożsame dla wyników ogólnej populacji pacjentów.

Tabela 21. Częstość występowania progresji choroby

OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Progresja choroby lub zgon (ocena niezależnej komisji)								
16,5 mies.	83 (72,2)	115	89 (76,7)	116	0,79 (0,43; 1,42)	-0,05 (-0,16; 0,07)	n/d	NIE
Progresja choroby (ocena niezależnej komisji)								
16,5 mies.	75 (65,2)	115	84 (72,4)	116	0,71 (0,41; 1,25)	-0,07 (-0,19; 0,05)	n/d	NIE
Progresja choroby lub zgon (ocena badacza)								
16,5 mies.	83 (72,2)	115	96 (82,8)	116	0,54 (0,29; 1,02)	-0,11 (-0,21; 0,001)	n/d	NIE

Według niezależnej komisji progresja choroby lub zgon występuje u ok. 72% pacjentów stosujących certynib, a u ok. 77% pacjentów poddanych chemioterapii. Wyniki oceny badacza były zbliżone. Nie była istotna statystycznie różnica między grupami.

Wnioskodawca przedstawił także dane porównujące oddzielnie grupy leczonych docetakselem i pemetrekselem, jednak należy je rozpatrywać z ostrożnością, ze względu na wiarygodność tych wyników.

Tabela 22. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby

Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		DOC/PEM	
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo 3-miesięcznego PFS	16,5 mies.	69,1 (59,5; 76,8)	115	34,7 (25,7; 43,9)	116
Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS		44,6 (34,9; 53,8)		17,3 (10,4; 25,8)	
Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego PFS		33,8 (24,5; 43,3)		14,3 (7,8; 22,6)	
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS		19,9 (12,0; 29,2)		6,3 (1,6; 15,8)	
Prawdopodobieństwo 15-miesięcznego PFS		15,7 (8,3; 25,2)		6,3 (1,6; 15,8)	
Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego PFS		10,4 (4,1; 20,3)		n/o	
Prawdopodobieństwo 21-miesięcznego PFS		10,4 (4,1; 20,3)		n/o	
Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego PFS		n/o		n/o	

Po 3 miesiącach badania u ok. 70% [59,5; 76,8] pacjentów nie zauważono progresji choroby lub zgonu przyjmujących certynib, a u ok. 35% [25,7; 43,9] poddanych chemioterapii. Natomiast po 12 miesiącach odsetek pacjentów bez progresji choroby lub zgonu stosujących certynib wynosił ok. 20% [12,0; 29,2], a w grupie chemioterapii ok. 6% [1,6; 15,8].

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej na podstawie badań jednoramiennych w zakresie przeżycia wolnego od progresji.

Tabela 23. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		OBS, mediana	CER			
				n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	
Ocena w populacji ogólnej							
ASCEND-1 (Shaw 2014)	PFS		9,5 mies.	b/d	6,9 (5,3; 8,8)	80	
ASCEND-1 (EMA 2015)	PFS (ocena badacza) w populacji EAS		4,5 mies.	63 (52,1)*	6,90 (5,39; 8,67)	121	
ASCEND-1 (Kim 2016, EMA 2015)	PFS (ocena badacza) w populacji FAS		10,2 mies.	113 (69,3)**	6,93 (5,55; 8,67)	163	
ASCEND-2 (Crino 2016)			11,3 mies.	b/d	5,7 (5,4; 7,6)	140	
ASCEND-1 (EMA 2015)	PFS (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS		4,5 mies.	b/d	8,34 (6,67; 11,07)	118	
ASCEND-1 (Kim 2016)	PFS (ocena niezależnej komisji)		10,2 mies.	b/d	7,0 (5,7; 8,7)	163	
ASCEND-2 (Crino 2016)	PFS (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS		11,3 mies.	b/d	7,2 (5,4; 9,0)	140	
Ocena w podgrupach							
ASCEND-1 (EMA 2015)	PFS (ocena badacza)	Progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK		4,5 mies.	58 (52,7)*	6,90 (5,39; 8,67)	110
		Nieodnotowana progresja choroby po uprzednim inhibitorze ALK			5 (45,5)**	9,03 (0,13; n/o)	11
	PFS (ocena badacza) w populacji EAS	Odpowiedź na uprzedni inhibitor ALK	TAK		b/d	6,80 (5,32; 8,41)	68
			NIE		b/d	6,90 (4,63; 12,78)	53
		Czas od ostatniej dawki inhibitora ALK do pierwszej dawki CER	≤2 mies.		b/d	6,97 (5,32; 10,12)	92
	>2 mies. ≤4 mies.		b/d		5,39 (1,45; n/o)	15	
	>4 mies.		b/d		6,21 (4,17; 9,03)	14	

	PFS (ocena badacza) w populacji EAS	Region	Ameryka Północna	b/d	6,90 (5,32; 9,03)	81
			Europa	b/d	6,67 (4,63; n/o)	48
			Azja i Pacyfik	b/d	11,50 (6,77; n/o)	51
		Wiek	<65 r.ż.	b/d	6,97 (5,68; 10,12)	151
			≥65 r.ż.	b/d	11,50 (4,63; n/o)	29
		Płeć	Kobiety	b/d	8,67 (6,21; 12,45)	79
			Mężczyźni	b/d	6,77 (5,32; n/o)	101
		Rasa	Kaukaska	b/d	6,67 (5,32; 8,41)	118
			Azjatycka	b/d	11,50 (6,90; n/o)	55
		Stan sprawności ECOG	0	b/d	12,45 (6,97; n/o)	49
			≥1	b/d	6,21 (5,32; 8,41)	131
		Obciążenie chorobą	Początkowa suma nadłuższych średnic leczonej zmiany < mediany	b/d	12,45 (6,90; n/o)	90
			Początkowa suma nadłuższych średnic leczonej zmiany ≥ mediany	b/d	6,47 (4,73; 7,00)	90
		ALK+ w ocenie metodą FISH z użyciem sondy Vysis, przyjęta definicja ≥15% komórek nowotworowych	Spełnia kryteria	b/d	6,97 (6,21; 10,12)	129
			Nie spełnia kryteriów	b/d	8,67 (4,73; n/o)	50
		ASCEND-1 (Kim 2016)	PFS (ocena badacza)	Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	b/d
ASCEND-2 (Crino 2016)	11,3 mies.	b/d			5,4 (4,7; 7,2)	100
ASCEND-1 (Kim 2016)	PFS (ocena niezależnej komisji)	9,8 mies.	b/d		6,7 (5,4; 9,5)	98
ASCEND-2 (Mok 2015, Felip 2016)		11,2 mies.	b/d		6,8 (5,4; 7,4)	100

ASCEND-1 (EMA 2015)	PFS (ocena badacza)	Przerzuty do mózgu nieobecne	9,8 mies.	b/d	11,50 (5,62; n/o)	85
	PFS (ocena niezależnej komisji)			b/d	9,69 (6,97; n/o)	84
ASCEND-1 (Tan 2014)	PFS (ocena badacza)	Rasa kaukaska	4,5 mies.	b/d	6,80 (5,55; 9,03)	156
ASCEND-2 (Hida 2017)	PFS (ocena badacza)	Rasa azjatycka	8,1 mies.	16 (66,7)	6,6 (3,7; 9,3)	24
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w zakresie przerzutów do mózgu						
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	PFS w zakresie mózgu w badaniu RM		9,8 mies.	b/d	7,0 (4,2; 9,8)	74

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła średnio od ok. 6 miesięcy do ok. 8, w zależności od wszystkich czynników (oceniana populacja, kto oceniał itd.). Wyniki były porównywalne z badaniem ASCEND-5. Natomiast w podgrupach zakres był od ok. 5 miesięcy do ok. 12. Najwyższą medianę zaobserwowano u pacjentów rasy azjatyckiej (11,50 msc. [6,90; n/o]), z Azji i Pacyfiku (11,50 msc. [6,77; n/o]) oraz w wieku powyżej 65 lat (11,50 msc. [4,63; n/o]). Ocena badacza włącza do tej grupy także pacjentów bez przerzutów mózgu (11,50 msc. [5,62; n/o]), chorych z obciążeniem choroby mierzonym początkową sumą najdłuższych średnic leczonej zmiany poniżej przyjętej mediany (12,45 msc. [6,90; n/o]) oraz ze stanem sprawności 0 w skali ECOG (12,45 msc. [6,97; n/o]). Najniższa mediana w ocenie badacza była u pacjentów, u których czas od ostatniej dawki inhibitora ALK do pierwszej dawki certynibu wynosił od 2 do 4 miesięcy z przerzutami mózgu.

Tabela 24. Prawdopodobieństwo 3-, 6-, 12- i 18 -miesięcznego PFS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			% (95% CI)	N
Ocena w populacji ogólnej				
ASCEND-1 (EMA 2015)	3-miesięczny PFS (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	75,9 (66,8; 82,8)	121
ASCEND-1 (EMA 2015)	6-miesięczny PFS (ocena badacza) w populacji EAS		54,4 (44,1; 63,7)	121
ASCEND-1 (EMA 2015)	6-miesięczny (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS		61,6 (b/d)	118
ASCEND-1 (EMA 2015)	12-miesięczny PFS (ocena badacza) – w populacji EAS		25,5 (13,0; 40,0)	121
ASCEND-1 (EMA 2015, Kim 2016)	12-miesięczny PFS (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	27,2 (19,8; 35,1)	163
ASCEND-2 (EMA 2015)		11,3 mies.	24,5 (14,4; 35,9)*	140
ASCEND-1 (EMA 2015)	12-miesięczny (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	38,2 (b/d)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	12-miesięczny PFS (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	29,5 (21,4; 38,1)	163
ASCEND-1 (EMA 2015)	18-miesięczny PFS (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	n/o (no; n/o)	121

Po 3 miesiącach badania ASCEND-1 u 75,9% [66,8; 82,8] pacjentów stosujących certynib nie odnotowano progresji choroby lub zgonu, a po 12 miesiącach u 27,2% [19,8; 35,1] chorych według oceny badacza. Natomiast w ocenie niezależnej komisji odsetek osób wynosił 61,6% [b/d] po 6 miesiącach, a po 12 miesiącach w zakresie 30-38% w zależności od populacji. Odsetek pacjentów po 12 miesiącach w badaniu ASCEND-2 wynosił 24,5% [14,4; 35,9].

Przeżycie całkowite (OS)

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej na podstawie badania ASCEND-5 w zakresie przeżycia całkowitego.

Tabela 25. Czas przeżycia całkowitego.

OBS mediana	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia całkowitego						
16,5 mies.	18,1 (13,4; 23,9)	115	20,1 (11,9; 25,1)	116	1,0 (0,67; 1,49)	NIE p=0,50*

Tabela 26. Częstość występowania zgonu.

OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania zgonów ogółem								
16,5 mies.	48 (41,7)	115	50 (43,1)	116	0,95 (0,56; 1,59)	-0,01 (-0,14; 0,11)	n/d	NIE
Częstość występowania zgonów z powodu progresji choroby								
16,5 mies.	13 (11,3)	115	5 (4,4)	113	2,75 (0,95; 8,00)	0,07 (-0,0004; 0,14)	n/d	NIE

Tabela 27. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.

Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		DOC/PEM	
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego					
Prawdopodobieństwo 3-miesięcznego OS	16,5 mies.	89,5 (82,3; 93,9)	115	89,5 (82,2; 93,9)	116
Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS		82,0 (73,5; 88,0)		76,2 (67,0; 83,1)	
Prawdopodobieństwo 9-miesięcznego OS		74,7 (65,3; 82,0)		64,9 (54,8; 73,2)	
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS		67,3 (56,9; 75,7)		59,6 (49,2; 68,7)	
Prawdopodobieństwo 15-miesięcznego OS		55,9 (44,7; 65,8)		56,8 (46,1; 66,2)	
Prawdopodobieństwo 18-miesięcznego OS		52,1 (40,5; 62,6)		55,1 (44,2; 64,7)	
Prawdopodobieństwo 21-miesięcznego OS		43,8 (30,8; 56,1)		45,2 (31,6; 57,8)	
Prawdopodobieństwo 24-miesięcznego OS		28,2 (11,0; 48,4)		38,7 (22,7; 54,5)	
Prawdopodobieństwo 27-miesięcznego OS		28,2 (11,0; 48,4)		29,1 (11,2; 49,8)	
Prawdopodobieństwo 30-miesięcznego OS		n/o		0	

W zakresie długości czasu przeżycia całkowitego oraz częstości występowania zgonów (ogólnie jak i oddzielnie dla każdej z grup kontrolnych) nie zauważono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą certynib a grupą poddaną chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed). Czas przeżycia całkowitego dla CER wynosił 18,1 msc. [13,4; 23,9] vs dla CTH 20,1 msc. [11,9; 25,1] (HR=1,0 [0,67; 1,49]). Wnioskodawca zaznaczył, iż dane w tym zakresie powinny być szczególnie rozpatrywane ze względu na możliwość przejścia pacjentów z grupy kontrolnej po progresji choroby na leczenie certynibem.

Odsetek pacjentów po 3 miesiącach badania, u których nie zaobserwowano zgonu wynosił ok. 90% (grupa stosująca certynib 89,5% [82,3; 93,9] i poddana chemioterapii 89,5% [82,2; 93,9]). Natomiast po 12 miesiącach odsetek ten wynosił odpowiednio 67,3% [56,9; 75,7] i 59,6% [49,2; 68,7].

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej na podstawie badań jednoramiennych w zakresie przeżycia całkowitego.

Tabela 28. Czas i prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		
			n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas przeżycia całkowitego					
ASCEND-1 (Kim 2016)	OS w populacji EAS*	10,2 mies.	63 (38,7)	16,7 (14,8; n/o)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)	OS w populacji FAS**	11,3 mies.	b/d	14,9 (13,5; n/o)	140
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		
			% (95% CI)		N
Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego					
ASCEND-1 (EMA 2015, Kim 2016)	12-miesięczny OS	10,2 mies.	67,2 (58,9; 74,1)		163
ASCEND-2 (Crino 2016)	12-miesięczny OS w populacji FAS	11,3 mies.	63,8 (54,9; 71,4)		140

W badaniu ASCEND-1 mediana OS wynosi 16,7 miesięcy [14,8; n/o], a w badaniu ASCEND-2 14,9 miesięcy [13,5; n/o]. Wyniki z tych badań są porównywalne do badania ASCEND-5. W badaniu ASCEND-1 po 12 miesiącach badania odsetek pacjentów bez zgonu to 67,2% [58,9; 74,1], a w badaniu ASCEND-2 63,8% [54,9; 71,4].

Odpowiedź na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej na podstawie badania ASCEND-5 w zakresie odpowiedzi na leczenie.

Tabela 29. Odpowiedź na leczenie.

OBS mediana	CER		DOC/PEM		Różnica median	IS
	Mediana (zakres) [tyg.]	N	Mediana (zakres) [tyg.]	N		
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ocena niezależnej komisji)						
16,5 mies.	6,7 (5,3; 52,3)	45	7,4 (5,4; 12,1)	8	-0,7	b/d
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ocena badacza)						
16,5 mies.	6,4 (4,9; 45,4)	49	12,1 (6,3; 22,9)	7	-5,7	b/d
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ocena niezależnej komisji)						
16,5 mies.	6,9 (5,4; 8,9)	45	8,3 (3,5; n/o)	8	-1,4	b/d
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ocena badacza)						
16,5 mies.	5,9 (5,4; 9,7)	49	4,3 (2,8; n/o)	7	-1,6	b/d
Czas trwania odpowiedzi na leczenie w zakresie przerzutów mózgu w badaniu RM						
16,5 mies.	6,9 (2,7; 8,3)	6	n/o	1	n/o	b/d

Tabela 30. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.

OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie								
Kontrola choroby (ocena niezależnej komisji)								
16,5 mies.	88 (76,5)	115	42 (36,2)	116	5,74 (3,24; 10,19)	0,40 (0,29; 0,52)	3 (2; 4)	TAK
Kontrola choroby (ocena badacza)								

OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie								
16,5 mies.	92 (80,0)	115	44 (37,9)	116	6,55 (3,62; 11,82)	0,42 (0,31; 0,54)	3 (2; 4)	TAK
Kontrola choroby w zakresie przerzutów do mózgu w badaniu RM (ocena niezależnej komisji)								
16,5 mies.	13 (56,5)	23	12 (52,2)	23	1,19 (0,37; 3,81)	0,04 (-0,24; 0,33)	n/d	NIE
Całkowity odsetek odpowiedzi (ocena niezależnej komisji)								
16,5 mies.	45 (39,1)	115	8 (6,9)	116	8,68 (3,86; 19,51)	0,32 (0,22; 0,42)	4 (3; 5)	TAK
12 tyg.	36 (80,0)	45	7 (87,5)	8	0,57 (0,06; 5,26)	-0,07 (-0,33; 0,18)	n/d	NIE
Całkowity odsetek odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu w badaniu RM (ocena niezależnej komisji)								
16,5 mies.	6 (26,1)	23	1 (4,3)	23	7,76 (0,85; 70,75)	0,22 (0,02; 0,42)	5 (3; 50)	TAK
Całkowity odsetek odpowiedzi (ocena badacza)								
16,5 mies.	49 (42,6)	115	7 (6,0)	116	11,56 (4,95; 27,02)	0,37 (0,27; 0,47)	3 (3; 4)	TAK
Najlepsza odpowiedź na leczenie (ocena niezależnej komisji)								
Odpowiedź częściowa								
16,5 mies.	45 (39,1)	115	8 (6,9)	116	8,68 (3,86; 19,51)	0,32 (0,22; 0,42)	4 (3; 5)	TAK
Odpowiedź częściowa – chorzy z mierzalnymi zmianami w obrębie mózgu w chwili kwalifikacji do badania								
16,5 mies.	6 (26,1)	23	1 (4,3)	23	7,76 (0,85; 70,75)	0,22 (0,02; 0,42)	5 (3; 50)	TAK
Choroba stabilna								
16,5 mies.	35 (30,4)	115	28 (24,1)	116	1,38 (0,77; 2,46)	0,06 (-0,05; 0,18)	n/d	NIE
Choroba stabilna – chorzy z mierzalnymi zmianami w obrębie mózgu w chwili kwalifikacji do badania								
16,5 mies.	7 (30,4)	23	11 (47,8)	23	0,48 (0,14; 1,60)	-0,17 (-0,45; 0,10)	n/d	NIE
Progresja								
16,5 mies.	19 (16,5)	115	60 (51,7)	116	0,18 (0,10; 0,34)	-0,35 (-0,47; -0,24)	3 (3; 5)	TAK
Progresja – chorzy z mierzalnymi zmianami w obrębie mózgu w chwili kwalifikacji do badania								
16,5 mies.	4 (17,4)	23	5 (21,7)	23	0,76 (0,18; 3,28)	-0,04 (-0,27; 0,19)	n/d	NIE
Odpowiedź inna niż całkowita i progresja								
16,5 mies.	8 (7,0)	115	6 (5,2)	116	1,37 (0,46; 4,08)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Brak danych								
16,5 mies.	8 (7,0)	115	14 (12,1)	116	0,54 (0,22; 1,35)	-0,05 (-0,13; 0,02)	n/d	NIE
Brak danych – chorzy z mierzalnymi zmianami w obrębie mózgu w chwili kwalifikacji do badania								
16,5 mies.	6 (26,1)	23	6 (26,1)	23	1,00 (0,27; 3,73)	0,0000 (-0,25; 0,25)	n/d	NIE

Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów stosujących certynib w ocenie zarówno niezależnej komisji jak i badacza była szybsza niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii. Nie można jednak stwierdzić, czy różnica między grupami jest istotna statystycznie. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ocena niezależnej komisji) - CER - 6,7 msc. [5,3; 52,3] vs CTH 7,4 msc. [5,4; 12,1].

Trwała odpowiedź na leczenie została osiągnięta zarówno w grupie pacjentów stosujących certynib jak i chemioterapię, w ocenie niezależnej komisji było to od 6,9 msc. [5,4; 8,9] dla CER do 8,3 msc. [3,5; n/o] dla CTH, a w ocenie badacza od 4,3 msc. [2,8; n/o] dla CTH do 5,9 msc. [5,4; 9,7] dla CER. W ocenie niezależnej komisji całkowity odsetek odpowiedzi wynosił ok. 40% w grupie CER i ok. 7% (OR=8,68 [3,86; 19,51]; RD=0,32 [0,22;

0,42]; NNT=4 [3; 5]) w grupie chemioterapii. Natomiast w ocenie badacza odpowiednio wyniki wynosiły ok. 43% i 6% (OR=11,56 [4,95; 27,02]; RD=0,37 [0,27; 0,47]; NNT=3 [3; 4]).

88 pacjentów (ok.77%) stosujących certynib w ocenie niezależnej komisji osiągnęło kontrolę choroby, a w ocenie badacza 92 pacjentów (80%). W przypadku pacjentów stosujących pemetreksed lub docetaksel wyniki wynosiły odpowiednio 42 pacjentów (ok. 36%) oraz 44 pacjentów (ok. 38%). Różnica była istotna statystycznie. Kontrola choroby w zakresie przerzutów do mózgu w badaniu RM miała podobną częstość w grupie badanej i kontrolnej.

Odpowiedź częściowa była istotnie statystycznie częstsza u pacjentów stosujących certynib (39,1%) niż w grupie chemioterapii (17,5%) (OR=3,03 [1,24; 7,44]; RD=0,22 [0,07; 0,36]; NNT=5 [3; 15]), natomiast progresja choroby była także istotnie statystycznie rzadziej odnotowywana w grupie CER (16,5% vs 42,5%) (OR=0,27 [0,12; 0,59]; RD=-0,26 [-0,43; -0,09]; NNT=4 [3; 12]).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej na podstawie badań jednoramiennych w zakresie odpowiedzi na leczenie.

Tabela 31. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
Kontrola choroby				
ASCEND-2 (Crino 2016)	DC (ocena badacza) w populacji FAS	11,3 mies.	108 (77,1)	140
	DC (ocena badacza) w populacji PP		107 (83,6)	128
ASCEND-1 (Kim 2016)	DC (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	116 (71,2)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)	DC (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	11,3 mies.	88 (62,9)	140
	DC (ocena niezależnej komisji) w populacji PP		87 (85,3)	102
Kontrola choroby w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	DC w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	14 (58,3)	24
ASCEND-2 (Crino 2016)	DC w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	16 (80,0)	20
	DC w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		28 (84,8)	33
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)				
ASCEND-1 (EMA 2015)	ORR (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	67 (55,4)	121
ASCEND-1 (Shaw 2014)	ORR (ocena badacza)	9,5 mies.	28 (56,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016 EMA 2015)	ORR (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	92 (56,4)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)	ORR (ocena badacza) w populacji FAS	11,3 mies.	54 (38,6)	140
	ORR (ocena badacza) w populacji PP		54 (42,2)	128
ASCEND-1 (EMA 2015)	ORR (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	52 (44,1)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	ORR (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	75 (46,0)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)	ORR (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	11,3 mies.	50 (35,7)	140
	ORR (ocena niezależnej komisji) w populacji PP		50 (49,0)	102
Całkowity odsetek odpowiedzi w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	ORR w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	7 (29,2)	24*
ASCEND-2 (Crino 2016)	ORR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	9 (45,0)	20
	ORR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		13 (39,4)	33
Odpowiedź całkowita				
ASCEND-1 (EMA 2015)	CR (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	2 (1,7)	121
ASCEND-1 (Shaw 2014)	CR (ocena badacza)	9,5 mies.	0 (0,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016)	CR (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	3 (1,8)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)	CR (ocena badacza) w populacji FAS	11,3 mies.	4 (2,9)	140
	CR (ocena badacza) w populacji PP		4 (3,1)	128
ASCEND-1 (EMA 2015)	CR (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	1 (0,8)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	CR (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	3 (1,8)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)	CR (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	11,3 mies.	0 (0,0)	140
	CR (ocena niezależnej komisji) w populacji PP		0 (0,0)	102
Odpowiedź całkowita w zakresie przerzutów do mózgu				

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	CR w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	0 (0,0)	24
ASCEND-2 (Crino 2016)	CR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	2 (10,0)	20
	CR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		1 (3,0)	33
Odpowiedź częściowa				
ASCEND-1 (EMA 2015)	PR (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	65 (53,7)	121
ASCEND-1 (Shaw 2014)	PR (ocena badacza)	9,5 mies.	28 (56,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016)	PR (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	89 (54,6)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		PR (ocena badacza) w populacji PP	11,3 mies.	50 (35,7) 50 (39,1)
ASCEND-1 (EMA 2015)	PR (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	51 (43,2)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	PR (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	72 (44,2)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		PR (ocena niezależnej komisji) w populacji PP	11,3 mies.	50 (35,7) 50 (49,0)
Odpowiedź częściowa w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	PR w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	7 (29,2)	24
ASCEND-2 (Crino 2016)	PR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	7 (35,0)	20
	PR w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		12 (36,4)	33
Stabilizacja choroby				
ASCEND-1 (EMA 2015)	SD (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	23 (19,0)	121
ASCEND-1 (Shaw 2014)	SD (ocena badacza)	9,5 mies.	8 (16,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016)	SD (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	29 (17,8)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		SD (ocena badacza) w populacji PP	11,3 mies.	54 (38,6) 53 (41,4)
ASCEND-1 (EMA 2015)	SD (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	28 (23,7)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	SD (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	41 (25,2)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		SD (ocena niezależnej komisji) w populacji PP	11,3 mies.	38 (27,1) 37 (36,3)
Stabilizacja choroby w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	SD w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	7 (29,2)	24
ASCEND-2 (Crino 2016)	SD w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	7 (35,0)	20
	SD w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		15 (45,5)	33
Progresja choroby				
ASCEND-1 (EMA 2015)	PD (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	13 (10,7)	121
ASCEND-1 (Shaw 2014)	PD (ocena badacza)	9,5 mies.	8 (16,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016)	PD (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	16 (9,8)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		PD (ocena badacza) w populacji PP	11,3 mies.	19 (13,6) 17 (13,3)
ASCEND-1 (EMA 2015)	PD (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	23 (19,5)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	PD (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	18 (11,0)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)		PD (ocena niezależnej komisji) w populacji PP	11,3 mies.	15 (10,7) 12 (11,8)
Progresja choroby w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	PD w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	6 (25,0)	24
ASCEND-2 (Crino 2016)	PD w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	3 (15,0)	20
	PD w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		0 (0,0)	33
Odpowiedź nieznana				
ASCEND-1 (EMA 2015)	Odpowiedź nieznana (ocena badacza) w populacji EAS	4,5 mies.	18 (14,9)	121

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Odpowiedź nieznana (ocena badacza)	9,5 mies.	6 (12,0)	50
ASCEND-1 (Kim 2016)	Odpowiedź nieznana (ocena badacza) w populacji FAS	10,2 mies.	26 (16,0)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)	Odpowiedź nieznana (ocena badacza) w populacji PP	11,3 mies.	13 (9,3)	140
			4 (3,1)	128
ASCEND-1 (EMA 2015)	Odpowiedź nieznana (ocena niezależnej komisji) w populacji CEAS	4,5 mies.	15 (12,7)	118
ASCEND-1 (Kim 2016)	Odpowiedź nieznana (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS	10,2 mies.	29 (17,8)	163
ASCEND-2 (Crino 2016)	Odpowiedź nieznana (ocena niezależnej komisji) w populacji PP	11,3 mies.	15 (10,7)	140
			3 (2,9)	102
Odpowiedź nieznana w zakresie przerzutów do mózgu				
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	Odpowiedź nieznana w zakresie przerzutów do mózgu	9,8 mies.	4 (16,7)	24
ASCEND-2 (Crino 2016)	Odpowiedź nieznana w zakresie przerzutów do mózgu (ocena badacza)	11,2 mies.	1 (5,0)	20
	Odpowiedź nieznana w zakresie przerzutów do mózgu (ocena niezależnej komisji)		5 (15,2)	33
Brak CR/Brak PD				
ASCEND-2 (Mok 2015)	Brak CR/Brak PD (ocena badacza) w populacji FAS	11,3 mies.	0 (0,0)	140
	Brak CR/Brak PD (ocena badacza) w populacji PP		0 (0,0)	128
ASCEND-2 (Crino 2016)	Brak CR/Brak PD (ocena niezależnej komisji) w populacji FAS		22 (15,7)	140
	Brak CR/Brak PD (ocena niezależnej komisji) w populacji PP		0 (0,0)	102
Pozostałe rodzaje odpowiedzi				
ASCEND-2 (Crino 2016)	Redukcja wielkości guza u chorych z mierzalną zmianą na początku badania (ocena badacza)	11,3 mies.	94 (75,2)	125

Ogólnie (w zależności od populacji, badania itd.) kontrolę choroby zaobserwowano u od ok. 63% do ok. 85% pacjentów. Jednakże u od ok. 58% do ok. 85% pacjentów zanotowano kontrolę choroby w zakresie przerzutów do mózgu. Natomiast zakres całkowitego odsetka odpowiedzi mieścił się między ok. 36% a ok. 56%.

Od 16% do ok. 41% pacjentów osiągnęło stabilizację choroby, a od ok. 29% do ok. 46% w zakresie przerzutów do mózgu. Natomiast progresję choroby odnotowano u ok. od 10% do 20% pacjentów, a w zakresie przerzutów do mózgu u od 0% do 25% pacjentów.

Odpowiedź była nieznana w zakresie 3-18% pacjentów, a nie była możliwa do klasyfikacji u 0-16% pacjentów.

Jakość życia

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej na podstawie badania ASCEND-5 w zakresie jakości życia.

Tabela 32. Czas do pogorszenia jakości życia i częstość występowania objawów świadczących o pogorszeniu jakości życia na podstawie kwestionariusza LCSS i EORTC-QLQ-LC13 oraz jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13 i EQ-5D-5L.

Kwestionariusz LCSS	OBS mediana	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS		
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N				
Czas do pogorszenia objawów bólu duszności i kaszlu									
	16,5 mies.	18,0 (13,4; n/o)		115	4,4 (1,6; 8,6)		116	0,40 (0,25; 0,65)	TAK p<0,0001
Kwestionariusz LCSS	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Część dotycząca oceny objawów bólu, duszności i kaszlu									
	16,5 mies.	39 (33,9)	115	38 (32,8)	116	1,05 (0,61; 1,82)	0,01 (-0,11; 0,13)	n/d	NIE
Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30	OBS mediana	CER		DOC/PEM		MD (SE)	IS		
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N				
Wielopunktowy wskaźnik funkcjonowania									
Ogólny stan zdrowia									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	2,0 (2,5)	NIE
Funkcjonowanie fizyczne									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	7,0 (2,0)	TAK p<0,05
Funkcjonowanie emocjonalne									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	3,0 (2,5)	NIE
Funkcjonowanie społeczne									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	8,5 (3,0)	TAK p<0,05
Funkcjonowanie poznawcze									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	3,0 (2,0)	NIE
Funkcjonowanie w rolach									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	8,5 (2,7)	TAK p<0,05
Wskaźnik oceny objawów chorobowych									
Zmęczenie									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	-7,0 (2,3)	TAK p<0,05
Nudności i wymioty									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	6,5 (2,0)	TAK p<0,05
Ból									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	-5,0 (2,5)	NIE
Duszność									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	-14,0 (2,5)	TAK p<0,001
Bezsenność									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	-8,0 (2,5)	TAK p<0,05
Utrata łaknienia									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	5,0 (3,0)	NIE
Zaparcia									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	-2,0 (3,0)	NIE
Biegunka									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	21,0 (3,0)	TAK p<0,001
Trudności finansowe									
	16,5 mies.	b/d		115	b/d		116	-7,5 (2,5)	TAK p<0,05
Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13	OBS mediana	CER		DOC/PEM		HR (95% CI)	IS		
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N				
Czas do pogorszenia objawów bólu, kaszlu i skróconego oddechu									
	16,5 mies.	11,1 (7,1; 14,2)		115	2,1 (1,0; 5,6)		116	0,34 (0,22; 0,52)	TAK p<0,0001
Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Część dotycząca oceny objawów bólu, kaszlu i skróconego oddechu									
	16,5 mies.	53 (46,1)	115	48 (41,4)	116	1,21 (0,72; 2,04)	0,05 (-0,08; 0,17)	n/d	NIE
Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13	OBS mediana	CER		DOC/PEM		MD (SE)	IS		
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N				

		Ocena duszności						
16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-8,0 (1,5)	TAK p<0,001		
		Ocena bólu w klatce piersiowej						
16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-5,0 (2,0)	TAK p<0,05		
		Ocena bólu ramion i barków						
16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-3,0 (2,5)	NIE		
		Ocena bólu innego niż powyższe						
16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-7,5 (2,5)	TAK p<0,05		
		Ocena kaszlu						
16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-8,0 (2,0)	TAK p<0,001		
		Ocena owrzodzenia jamy ustnej						
16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-7,5 (2,0)	TAK p<0,001		
		Ocena dysfagii						
16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-4 (2,0)	TAK p<0,05		
		Ocena neuropatii obwodowej						
16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-12,5 (2,5)	TAK p<0,001		
		Ocena łysienia						
16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-36,0 (4,0)	TAK p<0,001		
		Ocena krwiopłucia						
16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	-0,5 (0,5)	NIE		
Kwestionariusz EQ-5D-5L	OBS mediana		CER		DOC/PEM		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SDe)	N	Średnia (SDe)	N		
	EQ-5D-5L [pkt]							
	16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	0,08 (0,04; 0,12)	TAK p=0,0004	
	EQ-5D-5L VAS [pkt]							
16,5 mies.	b/d	115	b/d	116	4,1 (0,02; 8,11)	TAK p=0,049		

Kwestionariusz LCSS

U pacjentów stosujących certynib zamiast chemioterapii zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie się czasu do pogorszenia jakości życia chorych (CER – mediana 18 msc. [13,4; n/o] vs CTH – mediana 4,4 msc. [1,6; 8,6]). Na podstawie kwestionariusza LCSS wywnioskowano, iż ryzyko pogorszenia jakości życia pacjentów jest o 60% mniejsze w grupie pacjentów stosujących CER niż CTH. HR wyniósł 0,40 [0,25; 0,65]. W analizie odsetków pacjentów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30

Ocena według kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 za pomocą wielopunktowego wskaźnika funkcjonowania wykazuje lepszą jakość życia pacjentów stosujących CER w porównaniu do przyjmujących CTH. Istotna statystycznie różnica została wykazana w ocenie funkcjonowania fizycznego, społecznego i w rolach. Natomiast ocena tego samego kwestionariusza za pomocą wskaźnika oceny objawów chorobowych wykazuje lepszą jakość życia w większości badanych objawów w grupie pacjentów stosujących CER. Istotna statystycznie różnica została odnotowana w przypadku zmęczenia, duszności, bezsenności, i trudności finansowych na korzyść CER, a w przypadku nudności, wymiotów i biegunki na korzyść grupy kontrolnej.

Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13

W grupie CER odnotowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia w stosunku do pacjentów stosujących CTH (CER – mediana 111 msc. [7,1; 14,2] vs CTH – mediana 2,1 msc. [1,0; 5,6]). Na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13 wywnioskowano, iż ryzyko pogorszenia jakości życia pacjentów w odniesieniu do objawów: ból, kaszel i skrócony oddech jest o 66% mniejsze w grupie pacjentów stosujących CER niż CTH. HR wyniósł 0,34 [0,22; 0,52]. Natomiast w analizie częstości występowania objawów świadczących o pogorszeniu jakości życia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13 wykazał, iż stosowanie CER przez pacjentów wiąże się z lepszą jakością życia. Przejawia się to przede wszystkim w takich punktach jak ocena: ograniczonego łysienia (MD: -36,0),

neuropatii obwodowej (MD:-12,5), duszności (MD: -8,0) i kaszlu (MD: -8,0). Różnica w większości obszarów była istotna statystycznie.

Kwestionariusz EQ-5D-5L

Kwestionariusz ten wykazał, że u pacjentów stosujących CER zamiast CTH odnotowano wyższą jakość życia. W obydwu ocenianych grupach różnica była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej na podstawie badania jednoramiennego ASCEND-2 w zakresie jakości życia.

Tabela 33. Jakość życia wg skali EORTC-QLQ-C30 i LCSS.

Punkt końcowy		OBS	CER							
			Zmiana względem wartości początkowych, średnia							
			Cykl 2	Cykl 3	Cykl 5	Cykl 7	Cykl 9	Cykl 11	Cykl 13	Koniec terapii
			N=122	N=114	N=98	N=84	N=73	N=60	N=53	N=42
Zmiany wyników dot. jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30	Wynik całkowity	11,3 mies.	-1,38	-1,48	3,08	4,58	-0,34	1,54	3,18	-12,75
	Funkcjonowanie fizyczne		-2,07	-0,52	0,87	1,86	b/d	0,23	2,11	-10,01
	Funkcjonowanie emocjonalne		0,52	-1,03	-1,38	b/d	0,31	0,89	1,59	-10,43
	Funkcjonowanie społeczne		-7,93	-5,86	-4,66	-1,03	b/d	-2,24	-2,07	-16,02
	Funkcjonowanie poznawcze		-2,07	-1,55	-1,90	-3,45	-3,79	-3,97	-3,28	-7,24
	Funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy		-3,62	-7,41	-3,28	1,83	-1,55	-1,21	1,72	-23,88
Punkt końcowy		OBS	N=122	N=114	N=97	N=84	N=73	N=60	N=53	N=42
Zmiana wyników dot. zaburzeń żołądka i jelit wg kwestionariusza EORTC-QLQ30	Biegunka	11,3 mies.	31,76	28,61	30,53	32,02	28,22	27,61	24,47	27,54
	Nudności i wymioty		26,21	23,63	14,42	7,51	7,28	7,30	6,96	12,40
	Zmniejszenie łaknienia		11,50	9,77	5,97	-3,48	-1,63	-2,61	-1,06	7,63
	Zaparcia		1,69	1,01	2,26	-1,84	0,76	-0,80	6,69	5,27
Punkt końcowy		OBS	N=120	N=110	N=94	N=77	N=70	N=54	N=50	N=42
Zmiany wyników dot. jakości życia wg skali LCSS	Wynik całkowity	11,3 mies.	-2,48	-2,22	-4,83	-6,00	-3,65	-6,26	-5,61	8,83
	Nasilenie objawów		-2,09	-1,39	-4,43	-5,74	-3,13	-6,19	-6,03	7,07
	Kaszel		-8,09	-7,17	-8,74	-3,91	b/d	-7,96	-7,70	5,12
	Duszność		-5,48	-4,83	-8,35	-8,74	-6,65	-9,26	-7,57	11,34
	Ból		-9,00	-6,26	-4,70	-11,61	-5,74	-8,35	-6,78	3,41

Z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wynika, że pacjenci włączeni do badania wykazywali pogorszenia w zakresie zaburzeń żołądka i jelit w porównaniu do wartości początkowych. Wynik dla biegunki był na stałym poziomie od 24,47 do 32,02, natomiast w przypadku biegunki i wymiotów wynik był gorszy od wartości początkowych przez cały okres badania, jednak odnotowano w późniejszych cyklach złagodzenie objawów (cykl 2 - 26,21; cykl 13 - 6,96). W przypadku kwestionariusza LCSS nie odnotowano u pacjentów w trakcie leczenia objawów związanych z rakiem płuc (np. kaszel, duszność). Zaobserwowano nawet poprawę tych objawów w stosunku do wartości początkowych.

4.1.1.2 Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa certynibu w porównaniu z komparatorami możliwa była jedynie w przypadku docetakselu i pemetreksedu (łącznie oraz oddzielnie dla DOC i PEM w przypadku części punktów końcowych) na podstawie badania ASCEND-5. Oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenie niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Wartości parametrów NNT/NNH należy traktować ze znaczną ostrożnością, ponieważ czas leczenia certynibem oraz docetakselem lub pemetreksedem znacznie się różniły.

Przedstawiono także wyniki z badań jednoramiennych zawierające dane o bezpieczeństwie certynibu.

Poniżej zostały przedstawione wybrane parametry analizy bezpieczeństwa, wszystkie dane znajdują się w Rozdziale 3.13., 3.14. oraz 3.15. AK wnioskodawcy.

Zgony

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania ASCEND-5 w zakresie zgonów.

Tabela 34. Częstość występowania zgonów.

Punkt końcowy	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania zgonów									
Zgon w czasie trwania leczenia	16,5 mies.	15 (13,0)	115	5 (4,4)	113	3,24 (1,14; 9,24)	0,09 (0,01; 0,16)	11 (6; 100)	TAK
Zgon z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca		13 (11,3)	115	5 (4,4)	113	2,75 (0,95; 8,00)	0,07 (-0,0004; 0,14)	n/d	NIE
Zgon z powodu choroby naczyń mózgowych		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zgon z powodu niewydolności oddechowej		1 (0,9)	115	0 (0,0)	113	7,26 (0,14; 366,02)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Zgon (bez progresji choroby)		8 (7,0)	115	5 (4,3)	116	1,66 (0,53; 5,23)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
Zgon z powodu działań niepożądanych		0 (0,0)	115	0 (0,0)	113	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych		2 (1,7)*	115	0 (0,0)	113	7,33 (0,46; 117,85)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE

Odsetek zgonów w grupie pacjentów stosujących certynib (13%) był większy niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii (4,4%) OR=3,24 [1,14; 9,24]; RD=0,09 [0,01; 0,16]; NNH=11 [6; 100].

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych eksperymentalnych (ASCEND-1, ASCEND-2) w zakresie zgonów.

Tabela 35. Częstość występowania zgonów.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS	CER	
				n (%)	N
ASCEND-2 (EMA 2015)	Zgony ogółem	Ogółem	Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	39 (27,9)	140

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Podgrupa	OBS	CER	
					n (%)	N
ASCEND-1 (EMA 2015)					83 (32,5)	255
ASCEND-1 (EMA 2015)	Zgony w czasie trwania leczenia	Ogółem		10,2 mies.	41 (16,1)	255
		Związane z chorobą podstawową (ang. deaths attributed to study indication)			26 (10,2)	255
		Inne			15 (5,9)	255
ASCEND-2 (EMA 2015)		Ogółem		Mediana czasu leczenia: 28,1 tyg.	17 (12,1)	140
		Związane z chorobą podstawową (ang. deaths attributed to study indication)			15 (10,7)	140
		Inne			2 (1,4)^	140
Zgony spowodowane leczeniem						
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zgony spowodowane leczeniem		Ogółem	9,5 mies.	0 (0,0)	81
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	1 (0,4)	163
ASCEND-1 (Shaw 2014b)			Przerzuty do mózgu	9,8 mies.	0 (0,0)	98

W badaniach nie zaobserwowano zgonów w związku z leczeniem, jedynie w badaniu ASCEND-1 jeden zgon był następstwem zdarzenia niepożądanego. Ogółem zgonów było u od ok.28 do 33% pacjentów.

Ciężkie działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania ASCEND-5 w zakresie ciężkich działań niepożądanych.

Tabela 36. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie działania niepożądane ogółem										
Ciężkie działania niepożądane	Dowolny	16,5 mies.	13 (11,3)	115	12 (10,6)	113	1,07 (0,47; 2,46)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Zmęczenie	Ogółem	16,5 mies.	b/d	115	27 (23,9)	113	n/o	n/o	n/o	b/d

W częstości występowania ciężkich działań niepożądanych brak jest istotnie statystycznych różnic między analizowanymi grupami. W zakresie zaburzeń ogólnych wyniki zostały podane jedynie dla grupy poddanej chemioterapii.

Działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania ASCEND-5 w zakresie działań niepożądanych.

Tabela 37. Częstość występowania działań niepożądanych.

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Zmęczenie	Ogółem	16,5 mies.	b/d	115	27 (23,9)	113	n/o	n/o	n/o	b/d

Wyniki częstości występowania działań niepożądanych zostały przedstawione tylko dla pacjentów przyjmujących chemioterapię.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych eksperymentalnych (ASCEND-1, ASCEND-2) w zakresie działań niepożądanych.

Tabela 38. Częstość występowania działań niepożądanych.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	CER	
				n (%)	N
Działania niepożądane					
ASCEND-1 (Kim 2016)	Działania niepożądane ogółem	3. i 4.	10,2 mies.	125 (50,8)	246
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
ASCEND-2 (Crino 2016)	Hiperglikemia	3. i 4.	11,3 mies.	0 (0,0)	140
Zaburzenia serca					
ASCEND-2 (Crino 2016)	Bradykardia	3. i 4.	11,3 mies.	0 (0,0)	140
Zaburzenia żołądka i jelit					
ASCEND-2 (Crino 2016)	Biegunka	3. i 4.	11,3 mies.	9 (6,4)	140
	Nudności			8 (5,7)	140
	Wymioty			6 (4,3)	140
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
ASCEND-2 (Crino 2016)	Zwiększona aktywność ALAT	3. i 4.	11,3 mies.	22 (15,7)	140
	Zwiększona aktywność GGT			13 (9,3)	140

Ogółem działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia zostały odnotowane u ok. 51% pacjentów. Natomiast najczęstsze działania niepożądane z tej grupy to zwiększona aktywność ALAT (15,7%) i GGT (9,3%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania ASCEND-5 w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 39. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS mediana	CER		DOC/PEM		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem										
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Dowolny	16,5 mies.	49 (42,6)	115	36 (31,9)	113	1,59 (0,92; 2,73)	0,11 (-0,02; 0,23)	n/d	NIE
	3.		40 (34,8)	115	28 (24,8)	113	1,62 (0,91; 2,87)	0,10 (-0,02; 0,22)	n/d	NIE

	4.		12 (10,4)	115	8 (7,1)	113	1,53 (0,60; 3,89)	0,03 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosownym leczeniem										
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosownym leczeniem	Ogółem	16,5 mies.	13 (11,3)	115	12 (10,6)	113	1,07 (0,47; 2,46)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE
	3.-4.		12 (10,4)		11 (9,7)		1,08 (0,46; 2,56)	0,01 (-0,07; 0,09)	n/d	NIE

Ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz związane ze stosowanym leczeniem były odnotowywane z podobną częstością w grupie badanej i kontrolnej. Wyniki nie były istotne statystycznie.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych eksperymentalnych (ASCEND-1, ASCEND-2) w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 40. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych o podejrzanym związku z leczeniem.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	CER	
			n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem ogółem				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem ogółem	10,2 mies.	29 (11,8)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)		11,3 mies.	24 (17,1)	140
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zapalenie płuc	10,2 mies.	1 (0,4)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)		11,3 mies.	3 (2,1)	140
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Hiperglikemia	10,2 mies.	2 (0,8)	246
	Zmniejszenie łaknienia		1 (0,4)	246
Zaburzenia serca				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zapalenie osierdzia	10,2 mies.	2 (0,8)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)		11,3 mies.	2 (1,4)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Dodatkowe skurcze nadkomorowe	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Duszność		1 (0,4)	246
	Wysięk osierdziowy		1 (0,4)	246
	Zastoinowa niewydolność serca		1 (0,4)	246
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zapalenie pęcherzyków płucnych	10,2 mies.	7 (2,8)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)		11,3 mies.	2 (1,4)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ból opłucnej	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Choroba śródmiąższowa płuc		1 (0,4)	246
	Nacieki w płucach		1 (0,4)	246
	Niedotlenienie		1 (0,4)	246

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	CER	
			n (%)	N
	Niewydolność oddechowa		1 (0,4)	246
Zaburzenia żołądka i jelit				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Biegunka	10,2 mies.	2 (0,8)	246
	Nudności		2 (0,8)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)		11,3 mies.	3 (2,1)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ból brzucha	10,2 mies.	1 (0,4)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)		11,3 mies.	2 (1,4)	140
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ból nadbrzusza	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Podniedożność jelit		1 (0,4)	246
	Wymioty		1 (0,4)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)		11,3 mies.	3 (2,1)	140
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Cholestatyczne zapalenie wątroby	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Uszkodzenie wątroby wywołane przez leki		1 (0,4)	246
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ostra niewydolność nerek	10,2 mies.	1 (0,4)	246
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Astenia	10,2 mies.	1 (0,4)	246
	Niewydolność wielonarządowa		1 (0,4)	246
	Zmęczenie		1 (0,4)	246
ASCEND-2 (Mok 2015)	Gorączka	11,3 mies.	2 (1,4)	140
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zwiększona aktywność ALAT	10,2 mies.	2 (0,8)	246
	Zwiększona aktywność AspAT (ang. aspartate transaminase – aminotransferaza asparaginianowa)		1 (0,4)	246
	Zwiększone stężenie kreatyniny		1 (0,4)	246
	Zwiększone stężenie mocznika we krwi		1 (0,4)	246

Ogólnie odnotowano u ok. 12-17% pacjentów ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem. Były to najczęściej: zapalenie pęcherzyków płucnych, nudności i wymioty.

Tabela 41. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Stopień nasilenia	OBS	CER	
					n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane						

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Stopień nasilenia	OBS	CER		
					n (%)	N	
ASCEND-1 (Kim 2016)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Ogółem	Dowolny	10,2 mies.	117 (47,6)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	57 (40,7)	140	
ASCEND-1 (Shaw 2014b)		Przerzuty do mózgu		9,8 mies.	73 (58,9)	124	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	Zapalenie płuc	Przerzuty do mózgu	Dowolny	9,8 mies.	9 (7,3)	124	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	Hiperglikemia	Przerzuty do mózgu	Dowolny	9,8 mies.	5 (4,0)	124	
Zaburzenia układu nerwowego							
ASCEND-1 (Shaw 2014b)	Drgawki	Przerzuty do mózgu	Dowolny	9,8 mies.	9 (7,3)	124	
Zaburzenia serca							
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	Duszność	Przerzuty do mózgu	Dowolny	9,8 mies.	5 (4,0)	124	
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
ASCEND-1 (Kim 2016)	Zwiększona aktywność lipazy	Ogółem	3. i 4.	10,2 mies.	0 (0,0)	246	
Zdarzenia niepożądane ogółem							
ASCEND-1 (Shaw 2014)	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	Dowolny	9,5 mies.	81 (100,0)	81	
ASCEND-1 (Kim 2016)				10,2 mies.	246 (100,0)	246	
ASCEND-2 (Crino 2016)				11,3 mies.	140 (100,0)	140	
ASCEND-1 (Kim 2016)				3. i 4.	10,2 mies.	200 (81,3)	246
ASCEND-2 (Crino 2016)					11,3 mies.	100 (71,4)	140
ASCEND-1 (Tan 2014)		Rasa kaukaska	Dowolny	4,5 mies.	156 (100,0)	156	
			3. i 4.		123 (77,8)	156	
ASCEND-1 (Shaw 2014a)	Przerzuty do mózgu	Dowolny	9,5 mies.	98 (100,0)	98		

Ogólnie odnotowano u ok. 41-48% pacjentów ciężkie zdarzenia niepożądane, a u ok. 59% pacjentów z przerzutami do mózgu. Najczęściej występowały: zapalenie płuc i drgawki.

4.1.2 Informacje na podstawie innych źródeł

4.1.2.1 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił skuteczność praktyczną certynibu na podstawie jednoramiennych badań retrospektywnych: Bendaly 2017, Chiari 2015, Gainor 2015, Metro 2017 i Cadranel 2018.

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę ww. badań.

Tabela 42. Skrókowa charakterystyka jednoramiennych badań retrospektywnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

<p>Bendaly 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals Corporation</p>	<p>Badanie jednoramiennie, analityczne, obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe Liczba ośrodków: Bd; Liczba ramion: 1 – CER; Typ hipotezy: nd; Interwencje: Grupa A: CER (450, 600, 750 mg dziennie) Podtyp wg AOTMIT: IVC; Ocena w skali NICE: 7/8 Okres obserwacji: dla populacji ogółem – mediana: 3,8 mies.; dla podgrupy uwzględnionej w analizie, czyli przyjmującej CER w dawce 750 mg – mediana 3,0 mies.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotna diagnoza NDRP; • obecne ALK-pozytywne rearanżacje wykryte w badaniu molekularnym; • wiek ≥ 18 r.ż. w momencie pierwotnej diagnozy NDRP; • leczenie NDRP miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami kryzotylinem w jakimkolwiek momencie poprzedzające leczenie certynibem poza warunkami badania klinicznego, czyli po dopuszczeniu certynibu do obrotu przez FDA. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak sprecyzowanych kryteriów. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 41 (750 mg)</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • czas przeżycia całkowitego; • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • profil bezpieczeństwa.
<p>Chiari 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Italian Association for Cancer Research</p>	<p>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe Liczba ośrodków: 3 ośrodki Liczba ramion: 1 – CER Typ hipotezy: nd; Interwencja: CER (750 mg dziennie) Podtyp wg AOTMIT: IVC; Ocena w skali NICE: 7/8 Okres obserwacji: Mediana- 14 miesięcy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP (potwierdzony histologicznie zgodnie z kryteriami WHO ALK-dodatni, potwierdzony za pomocą metody FISH z wykorzystaniem sond typu „dual-color break apart”; • terapia co najmniej jednym inhibitorem ALK. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. <p><u>Liczba pacjentów</u> Ogółem: 69</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oceniany przez niezależną komisję. • czas przeżycia całkowitego; • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • odpowiedź na leczenie.
<p>Gainor 2015 <u>Źródło finansowania:</u> U.S. National Institutes of Health</p>	<p>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe, międzynarodowe Liczba ośrodków: 4 (USA, Singapur, Włochy, Australia); Liczba ramion: 1 – CER Typ hipotezy: nd; Interwencja: CER (750 mg dziennie) Podtyp wg AOTMIT:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niedrobnokomórkowy rak płuca potwierdzony w ocenie histologicznej (rozpoznanie zgodne z klasyfikacją WHO) • rearanżacją genu ALK zidentyfikowana za pomocą techniki FISH; • leczenie sekwencyjne: kryzotylin, a następnie certynib. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. <p><u>Liczba pacjentów</u> 73</p>	<p><u>Punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

	<p>IVC; Ocena w skali NICE: 7/8 Okres obserwacji: mediana - 52,3 miesiąca dla całego leczenia sekwencyjnego.</p>		
<p>Metro 2017 <u>Źródło</u> finansowania: b/d</p>	<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe Liczba ośrodków: 25 ośrodków (Włochy) Liczba ramion: 1 – CER Typ hipotezy: nd; Interwencja: CER (750 mg dziennie) Podtyp wg AOTMiT: IVC; Ocena w skali NICE: 7/8 Okres obserwacji: mediana - 7,4 miesiąca</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy, którzy nie mogli otrzymać CER w ramach badania klinicznego; ALK-dodatni zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca, nawrót choroby po wcześniejszej terapii inhibitorem ALK; ≥3 tygodnie od ostatniej terapii cytotoksycznej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> skorygowany QT >470 ms według formuły Fridericia. <p>Liczba pacjentów: 70</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS; PFS; odpowiedź na leczenie; profil bezpieczeństwa.
<p>Cadranel 2018 <u>Źródło</u> finansowania: b/d</p>	<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe Liczba ośrodków: 106 (Francja); Liczba ramion: 1 – CER Typ hipotezy: nd; Interwencja: CER (750 mg dziennie) Podtyp wg AOTMiT: IVC; Ocena w skali NICE: 7/8 Okres obserwacji: mediana czasu leczenia wynosiła 3,9 mies. (zakres: 0,4; 23,0) (dla N=182) oraz 5,5 mies.(zakres: 0,4; 23,0) dla chorych, których obserwowano co najmniej 12 mies. (N=71).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zaawansowany niedrobnokomórkowy ALK-dodatni (lub ROS1) rak płuca lub inny nowotwór ALK-dodatni; rearanżacja ALK potwierdzona za pomocą metody FISH i/lub IHC (ang. <i>immunohistochemistry</i> – badanie immunohistochemiczne); brak możliwości włączenia do trwających we Francji badań ASCEND-4 i ASCEND-5. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d. <p>Liczba pacjentów: 214</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS; PFS; odpowiedź na leczenie; profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis badań włączonych do analizy głównej znajduje się w Rozdziale 7.6. AK wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono główne wyniki dotyczące efektywności praktycznej certynibu.

Punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności praktycznej:

- czas przeżycia całkowitego;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności praktycznej na podstawie badań jednoramiennych w zakresie przeżycia wolnego od progresji.

Tabela 43. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	OBS, mediana	CER		
				n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Cadranel 2018	PFS	Ogółem	3,9 mies.	b/d	Niedostępna	214
Chiari 2015		Ogółem	14 mies.	b/d	7 (6; 8)	22
Gainor 2015		Ogółem	53,2 mies.	b/d	7,8 (6,5; 9,1)	73
		Chorzy, u których monoterapia KRYZ była ostatnią terapią przed zastosowaniem CER			7,8 (5,4; 9,8)	53
		Chorzy z mutacją ALK, prowadzącą do oporności na KRYZ			5,4 (2,7; 10,8)	7
		Chorzy bez mutacji ALK, prowadzącej do oporności na KRYZ			6,5 (4,0; 9,7)	16
Bendaly 2017		Ogółem	3,8 mies.	14 (24,1)	12,9 (7,5;14,7)	58
Metro 2017		Ogółem	7,4 mies.	b/d	8,2 (b/d)	70
		Chorzy, u których stosowano przez cały okres badania CER w dawce 750 mg/dobę			4,2 (b/d)	32
		Chorzy u których zredukowano dawkę CER w czasie trwania badania z powodu działań niepożądanych (n=33) oraz chorzy u których w chwili rozpoczęcia badania podano CER w dawce innej niż 750 mg/dobę (n=5)			9,1 (b/d)	38

Mediana PFS u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem ALK ww. badaniach wynosiła od ok. 7 do ok. 13 miesięcy w ogólnej populacji. Natomiast w podgrupach mediana wynosiła od ok. 4 do ok. 9 miesięcy, jednak grupy są mało liczne i należy uważnie analizować te wyniki.

Tabela 44. Prawdopodobieństwo 6- i 12 miesięcznego PFS na podstawie badania Metro 2017.

Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
		% (95% CI)	N
Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego PFS	7,4 mies.	54,4 (b/d)	64
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS		32,8 (b/d)	

Na podstawie badania Metro 2017 prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 54%, a 12-miesięcznego ok. 33%.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności praktycznej na podstawie badań jednoramiennych w zakresie przeżycia całkowitego.

Tabela 45. Czas i prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz częstość występowania zgonu.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		
			n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Cadranel 2018	OS	3,9 mies.	b/d	Nie oceniany/dane niedojrzałe	214
Chiari 2015		14 mies.	b/d	22 (10; 34)	22
Bendaly 2017		3,8 mies.	9 (15,5)	15,5 (13,1; 22,1)*	58
Metro 2017		7,4 mies.	b/d	15,5 (b/d)	70
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		
			n (%)	N	
Metro 2017	Zgon ogółem	7,4 mies.	28 (40,0)	70	
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER		
			% (95% CI)	N	
Metro 2017	Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego OS	7,4 mies.	69,7 (b/d)	70	
	Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS		55,8 (b/d)		

Mediana OS z badań jednoramiennych wynosiła od 15,5 do 22 miesięcy. U 28 (40%) osób stosujących certynib zaobserwowano zgon (badanie Metro 2017).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności praktycznej na podstawie badań jednoramiennych w zakresie odpowiedzi na leczenie.

Tabela 46. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
Cadranel 2018	Kontrola choroby	3,9 mies.	112 (75,2)	149
	Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)		78 (52,3)	149
	Odpowiedź całkowita		8 (5,4)	149
	Odpowiedź częściowa		70 (47,0)	149
	Stabilizacja choroby		34 (22,8)	149
	Progresja choroby		19 (12,8)	149
	Brak oceny odpowiedzi		18 (12,1)	149
Chiari 2015	Korzyść kliniczna (kontrola choroby)	14 mies.	20 (90,9)	22
	Odpowiedź częściowa		19 (86,4)	22
	Stabilizacja choroby		2 (9,1)	22
	Progresja choroby		1 (4,5)	22
Bendaly 2017	Całkowity odsetek odpowiedzi	3 mies.	23 (65,7)	35
	Odpowiedź całkowita		2 (5,7)	35
	Odpowiedź częściowa		21 (60,0)	35
	Stabilizacja choroby		10 (28,6)	35
	Progresja choroby		2 (5,7)	35
Metro 2017	Ogólna odpowiedź (odpowiedź całkowita i częściowa)	7,4 mies.	26 (40,6)	64
	Odpowiedź całkowita		1 (1,6)	64
	Odpowiedź częściowa		25 (39,1)	64

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
	Choroba stabilna		17 (26,6)	64
	Progresja choroby		21 (32,8)	64
	Kontrola choroby		43 (67,2)	64

W badaniu Cadranel 2018 (3,9 miesiące) kontrolę choroby zaobserwowano u ok. 75% pacjentów, ORR u ok. 52%, odpowiedź całkowitą u ok. 5%, a odpowiedź częściową u 47%. W badaniu Chiari 2015 (14 miesięcy) kontrolę choroby odnotowano u ok. 91% pacjentów, odpowiedź częściową u ok. 86%, stabilizację choroby u ok. 9%, a progresję u 4,5% pacjentów stosujących certynib. W badaniu Bendaly 2017 całkowity odsetek odpowiedzi wynosił ok. 66%, odpowiedź całkowita została odnotowana u ok. 6% pacjentów, odpowiedź częściowa u 60%, stabilizacja choroby u ok. 29%, a progresja u ok. 6% pacjentów. Natomiast w badaniu Metro 2017 ogólna odpowiedź wynosiła ok. 41% (całkowita -1,6%, częściowa 39,1%), stabilność choroby została zauważona u ok. 27% pacjentów, progresja choroby u ok. 33%, a kontrola choroby u ok. 67%.

Tabela 47. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST na podstawie badania Metro 2017.

Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
		Mediana (95% CI) [mies.]	N
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	7,4 mies.	9,5 (6,7; 13,3)	64

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosi 9,5 miesiąca.

Analiza bezpieczeństwa

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych obserwacyjnych w zakresie zgonów.

Tabela 48. Częstość występowania zgonu z powodu działań niepożądanych.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
			n (%)	N
Cadranel 2018	Zgon z powodu działań niepożądanych	3,9 mies.	8 (3,8)	208
Metro 2017.		7,4 mies.	0 (0,0)	70

W badaniu Metro 2017 w grupie pacjentów stosujących certynib nie odnotowano zgonu w zakresie działań niepożądanych. Natomiast w badaniu Cadranel 2018 odnotowano 8 zgonów.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych obserwacyjnych w zakresie działań niepożądanych.

Tabela 49. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS, mediana	CER	
				n (%)	N
Ogółem					
Cadranel 2018	Działania niepożądane	Ogółem	3,9 mies.	118 (56,7)	208
	Działania niepożądane o ciężkim nasileniu			74 (35,6)	208
Metro 2017	Działania niepożądane wymagające redukcji dawki CER (z dawki początkowej 750 mg/dobę)	Ogółem	7,4 mies.	33 (50,8)	65

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS, mediana	CER	
				n (%)	N
	Działania niepożądane prowadzące do przerwania podawania leku badanego			4 (5,7)^	70
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Metro 2017	Obrzęk kończyn	1.	7,4 mies.	1 (1,4)	70
		2.		1 (1,4)	
		3.		0 (0,0)	
		4.		0 (0,0)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Metro 2017	Zapalenie płuc	1.	7,4 mies.	0 (0,0)	70
		2.		0 (0,0)	
		3.		1 (1,4)	
		4.		0 (0,0)	
Zaburzenia żołądka i jelit					
Metro 2017	Nudności	1.	7,4 mies.	11 (15,7)	70
		2.		25 (35,7)	
		3.		4 (5,7)	
		4.		0 (0,0)	
	Wymioty	1.	7,4 mies.	11 (15,7)	70
		2.		16 (22,9)	
		3.		3 (4,3)	
		4.		0 (0,0)	
	Biegunka	1.	7,4 mies.	21 (30,0)	70
		2.		11 (15,7)	
		3.		1 (1,4)	
		4.		0 (0,0)	
	Ból brzucha	1.	7,4 mies.	18 (25,7)	70
		2.		0 (0,0)	
		3.		2 (2,9)	
		4.		0 (0,0)	
	Zaparcia	1.	7,4 mies.	6 (8,6)	70
		2.		5 (7,1)	
		3.		0 (0,0)	
		4.		0 (0,0)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Metro 2017	Wysypka	1.	7,4 mies.	1 (1,4)	70
		2.		1 (1,4)	
		3.		0 (0,0)	
		4.		0 (0,0)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Metro 2017	Zmęczenie	1.	7,4 mies.	17 (24,3)	70
		2.		17 (24,3)	
		3.		6 (8,6)	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS, mediana	CER	
				n (%)	N
		4.		0 (0,0)	
Badania diagnostyczne					
Metro 2017	Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	1.	7,4 mies.	13 (18,6)	70
		2.		7 (10,0)	
		3.		12 (17,1)	
		4.		1 (1,4)	
	Wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej	1.	7,4 mies.	14 (20,0)	70
		2.		8 (11,4)	
		3.		11 (15,7)	
		4.		0 (0,0)	
	Wzrost gamma- glutamylotransferazy	1.	7,4 mies.	1 (1,4)	70
		2.		1 (1,4)	
		3.		1 (1,4)	
		4.		0 (0,0)	
	Wzrost stężenia kreatyniny	1.	7,4 mies.	0 (0,0)	70
		2.		1 (1,4)	
		3.		1 (1,4)	
		4.		0 (0,0)	
	Wzrost stężenia lipazy	1.	7,4 mies.	0 (0,0)	70
		2.		1 (1,4)	
		3.		0 (0,0)	
		4.		0 (0,0)	

W badaniu Cadranel 2018 działania niepożądane ogółem odnotowano u ok. 57% pacjentów, a o ciężkim nasileniu u ok. 36%. Większość działań niepożądanych odnotowanych w badaniu Metro 2017 miała stopień nasilenia 1. lub 2. Najczęstszymi działaniami z tej grupy były m.in.: biegunka (30%), ból brzucha (25,7%) i zmęczenie (24,3%). Natomiast we wszystkich stopniach nasilenia częste działania niepożądane to: wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (18,6%) i asparaginowej (20%).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych obserwacyjnych w zakresie zdarzeń niepożądanych.

Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania Bendaly 2017.

Punkt końcowy	OBS, mediana	CER	
		n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit			
Ogółem	3 mies.	9 (22,0)	41

Analiza dotyczyła występowania zaburzeń żołądka i jelit. W grupie pacjentów stosujących certynib u 22% (9) pacjentów wystąpiły właśnie takie zaburzenia.

ALC vs CER (badanie porównanie pośrednie)

W ramach dodatkowych informacji przedstawiono również, na podstawie Analizy Weryfikacyjnej Agencji OT.4331.29.2018_Alecensa (zlecenie nr 148/2018 w BIP Agencji), porównanie pośrednie efektywności klinicznej alektynibu z certynibem stosowanych w ramach III linii leczenia NDRP.

Analizę pośrednią oparto o badanie ALUR dla ALC vs CTH oraz ASCEND-5 dla CER vs CTH. Dane dotyczące badania ASCEND-5 pochodzą z publikacji Shaw 2017 oraz raportu EMA 2017, natomiast dane dotyczące badania ALUR pochodzą z publikacji de Castro 2017a i Novello 2017b.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALUR wynosiła 6,5 mies. dla grupy ALC vs 5,8 mies. dla grupy CTH. W badaniu ASCEND-5 natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 mies. dla grupy CER vs 16,4 mies. dla grupy CTH. O różnicach w okresie obserwacji należy pamiętać podczas interpretacji wyników. Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 wzięło udział więcej pacjentów (CER: 115, CTH: 116) niż w badaniu ALUR (ALC: 72, CTH: 35). Kolejną różnicę stanowi odsetek mężczyzn w grupach aktywnie leczonych w obu badaniach (ASCEND-5: 41%, ALUR: 57%), rozkład płci w grupach kontrolnych można uznać za zbliżony (odpowiednio 47% i 49%). Różny był również odsetek pacjentów stosujących DOC w ramach CTH (ASCEND-5: 65%, ALUR: 74%) i PMX (ASCEND-5: 35%, ALUR: 26%). W obu badaniach dominował gruczolakorak (ASCEND-5: 97%, ALUR: 100%). W obu badaniach dopuszczalny był cross over w przypadku braku skuteczności stosowanej terapii. Pod względem oceny ryzyka błędu w skali Cochrane oba badania zostały ocenione w ten sam sposób (ryzyko błędu niskie we wszystkich domenach poza zaślepieniem pacjentów i personelu, gdzie ryzyko określono na wysokie – brak zaślepienia). Szczegółowa charakterystyka badania ASCEND-5 znajduje się w Aneksie F do AKL wnioskodawcy, natomiast szczegółowa charakterystyka badania ALUR znajduje się w Aneksie D do AKL wnioskodawcy.

Podczas interpretacji wyników porównania pośredniego należy mieć na uwadze m. in. ograniczenia i różnice opisane powyżej.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego efektywności klinicznej ALC vs CER.

Skuteczność ALC vs CER – porównanie pośrednie**Tabela 51. Przeżycie wolne od progresji (PFS) dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH**

Populacja	ALC		CTH		ALC vs CTH		CER		CTH		CER vs CTH		ALC vs CER
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	p	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	p	HR [95%CI]
Ocena badacza													
Ogółem	72	9,6 mies. [6,9; 12,2]	35	1,4 mies. [1,3; 1,6]	0,15 [0,08; 0,29]	<0,001	115	6,7 mies. [4,4; 7,9]	116	1,6 mies. [1,4; 2,6]	0,40 [0,29; 0,54]	bd	0,38 [0,18; 0,77]
Pacjenci z mierzalnymi lub niemierzalnymi zmianami w OUN*	50	9,7 mies. [6,9; NR]	26	1,4 mies. [1,2; 1,6]	0,12 [0,05; 0,27]	bd	65	4,4 mies. [3,4; 6,2]	69	1,5 mies. [1,3; 1,8]	0,54 [0,36; 0,80]	bd	0,22 [0,09; 0,56]
Ocena niezależnej komisji													
Ogółem	72	7,1 mies. [6,3; 10,8]	35	1,6 mies. [1,3; 4,1]	0,32 [0,17; 0,59]	<0,001	115	5,4 mies. [4,1; 6,9]	116	1,6 mies. [1,4; 2,8]	0,49 [0,36; 0,67]	<0,001	0,65 [0,33; 1,31]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*). * W momencie rekrutacji do badania (*baseline*). W badaniu ALUR (ALC vs CTH) raportowano wyniki dla pacjentów z przerzutami do OUN, natomiast w badaniu ASCEND-5 (CER vs CTH) raportowano wyniki dla pacjentów z przerzutami do mózgu, przerzuty do mózgu stanowią jednak większość przerzutów do OUN (80%), dlatego porównano te parametry.

W porównaniu pośrednim wykazano, że ALC w porównaniu z CER przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza (HR=0,38 [0,18; 0,77], natomiast na podstawie oceny niezależnej komisji różnica nie wykazała istotności statystycznej (HR=0,65 [0,33; 1,31]).

Tabela 52. Przeżycie całkowite (OS) dla porównania pośredniego ALC vs CTH oraz CER vs CTH

Okres obserwacji: mediana [mies.]		ALC		CTH		ALC vs CTH		CER		CTH		CER vs CTH		ALC vs CER
ALC vs CTH	CER vs CTH	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p	HR [95% CI]
6,5 vs 5,8	16,6 vs 16,4	72	12,6 [9,7; NR]	35	bd	0,89 [0,35; 2,24]	bd	115	18,1 [13,4; 23,9]	116	20,1 [11,9; 25,1]	1,0 [0,67; 1,49]	0,50	0,89 [0,32; 2,44]

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) (HR=0,89 [0,32; 2,44]). Wynik należy traktować ze szczególną ostrożnością, ze względu na różnice w okresach obserwacji i niedojrzałości danych.

Tabela 53. Odpowiedź na leczenie dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER	CTH	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	RR [95% CI]
Ocena badacza									
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	27/72 (38%)	1/35 (3%)	13,12 [1,86; 92,68]	3 [3; 5]	49/115 (43%)	7/116 (6%)	7,06 [3,34; 14,93]	3 [3; 4]	1,86 [0,23; 15,08]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	58/72 (81%)	10/35 (29%)	2,82 [1,65; 4,82]	2 [2; 3]	92/115 (80%)	44/116 (38%)	2,11 [1,64; 2,71]	3 [2; 4]	1,34 [0,74; 2,42]
Ocena niezależnej komisji									
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, CR + PR)	26/72 (36%)	4/35 (11%)	3,16 [1,20; 8,35]	5 [3; 11]	45/115 (39%)	8/116 (7%)	5,67 [2,80; 11,50]	4 [3; 5]	0,56 [0,17; 1,85]
Wskaźnik kontroli choroby (DCR)	55/72 (76%)*	17/35 (49%)*	1,57 [1,09; 2,26]	4 [3; 12]	88/115 (77%)	42/116 (36%)	2,11 [1,63; 2,75]	3 [2; 4]	0,74 [0,48; 1,17]

*Dane wnioskodawcy

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie odpowiedzi na leczenie czy wskaźnika kontroli choroby.

Tabela 54. Czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania ALC vs CTH (ocena badacza) oraz CER vs CTH

Punkt końcowy	ALC		CTH		CER		CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]
Ogółem								
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	72	9,3 mies. [6,9; NE]	35	2,7 mies. [NE; NE]	45	6,9 [5,4; 8,9]	8	8,3 [3,5; NE]

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

Bezpieczeństwo ALC vs CER – porównanie pośrednie

Tabela 55. Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem dla porównania ALC vs CTH oraz CER vs CTH

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER	CTH	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	RR [95% CI]
AE ogółem	54/70 (77%)	29/34 (85%)	0,90 [0,75; 1,09]	-0,08 [-0,24; 0,07]	115/115 (100%)**	112/113 (99%)**	1,01 [0,98; 1,03]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,89 [0,74; 1,08]
SAE ogółem	13/70 (19%)	5/34 (15%)	1,26 [0,49; 3,25]	0,04 [-0,11; 0,19]	49/115 (43%)	36/113 (32%)	1,34 [0,95; 1,88]	0,11 [-0,02; 0,23]	0,94 [0,35; 2,58]
SAE uznane za związane z leczeniem	4/70 (6%)*	4/34 (12%)*	0,49 [0,13; 1,83]	-0,06 [-0,18; 0,06]	13/115 (11%)	12/113 (11%)	1,06 [0,51; 2,23]	0,01 [-0,07; 0,09]	0,46 [0,10; 2,08]
AE prowadzące do zgonu	0/70 (0%)	1/34 (3%) ^a	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]	2/115 (2%) ^b	0/113 (0%)	4,91 [0,24; 101,23]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,03 [0,0004; 2,68]
AE prowadzące do zaprzestania terapii (treatment discontinuation)	4/70 (6%)	3/34 (9%)	0,65 [0,15; 2,73]	-0,03 [-0,14; 0,08]	6/115 (5%) ^c	8/113 (7%) ^c	0,74 [0,26; 2,06]	-0,02 [-0,08; 0,04]	0,88 [0,15; 5,15]

*Dane wnioskodawcy, w raporcie punkt końcowy określony jako ciężka niepożądana reakcja na lek (SADR, ang. *serious adverse drug reaction*); **Dane z raportu EMA 2017; a) Zapalenie płuc o podłożu bakteryjnym. b) żaden zgon nie był związany z leczeniem w opinii badacza. c) Wśród AE prowadzących do zaprzestania terapii 4/6 (67%) w grupie CER oraz 6/8 (75%) w grupie CTH było związanych z leczeniem.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, SAE uznanych za związane z leczeniem, jak również AE prowadzących do zgonu czy też zaprzestania terapii. Pomimo braku IS można zaobserwować, że AE oraz SAE ogółem częściej występowały w grupie CER niż wśród leczonych ALC.

Tabela 56. Porównanie pośrednie ALC vs CER odnośnie do zdarzeń niepożądanych (ogółem)

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER**	CTH**	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95% CI]	RR [95% CI]
					83/115 (72%)	20/113 (18%)	4,08 [2,70; 6,17]	NNH = 1 [1; 2]	0,08 [0,01; 0,48]
					60/115 (52%)	6/113 (5%)	9,83 [4,42; 21,83]	NNH = 2 [1; 2]	0,05 [0,01; 0,39]
Nudności	1/70 (1%)	6/34 (18%)	0,08 [0,01; 0,65]	NNT = 7 [4; 33]	76/115 (66%)	26/113 (23%)	2,87 [2,00; 4,12]	NNH = 2 [1; 3]	0,03 [0,003; 0,23]
					49/115 (43%)	10/113 (9%)	4,81 [2,57; 9,03]	NNH = 2 [2; 4]	ND
					42/115 (37%)	5/113 (4%)	8,25 [3,39; 20,10]	NNH = 3 [2; 4]	ND
					48/115 (42%)	22/113 (20%)	2,14 [1,39; 3,30]	NNH = 4 [2; 9]	0,38 [0,09; 1,59]
Zmęczenie	4/70 (6%)	9/34 (26%)	0,22 [0,07; 0,65]	NNT = 5 [3; 21]	31/115 (27%)	32/113 (28%)	0,95 [0,63; 1,45]	-0,01 [-0,13; 0,10]	0,23 [0,07; 0,74]
Astenia	7/70 (10%) ^a	5/34 (15%) ^a	0,68 [0,23; 1,99]	-0,05 [-0,19; 0,09]	26/115 (23%)	21/113 (19%)	1,22 [0,73; 2,03]	0,04 [-0,06; 0,15]	0,56 [0,17; 1,83]
Zaparcia	13/70 (19%)	4/34 (12%)	1,58 [0,56; 4,48]	0,07 [-0,07; 0,21]	22/115 (19%)	15/113 (13%)	1,44 [0,79; 2,63]	0,06 [-0,04; 0,15]	1,10 [0,33; 3,65]

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH		CER**	CTH**	CER vs CTH		ALC vs CER
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	RR [95% CI]
					13/115 (11%)	0/113 (0%)	26,53 [1,60; 441,09]	NNH = 8 [5; 18]	0,09 [0,002; 5,71]
Łysienie	0/70 (0%) ^a	6/34 (18%) ^a	0,04 [0,002; 0,65]	NNT = 6 [4; 22]	6/115 (5%)	24/113 (21%)	0,25 [0,10; 0,58]	NNT = 7 [5; 14]	0,15 [0,01; 3,02]
Niedokrwistość	10/70 (14%)	4/34 (12%)	1,21 [0,41; 3,59]	0,03 [-0,11; 0,16]	6/115 (5%)	19/113 (17%)	0,31 [0,13; 0,75]	NNT = 9 [6; 28]	3,91 [0,97; 15,82]
Neutropenia	2/70 (3%)	5/34 (15%)	0,19 [0,04; 0,95]	-0,12 [-0,24; 0,01]	4/115 (4%)	23/113 (20%)	0,17 [0,06; 0,48]	NNT = 6 [3; 12]	1,14 [0,17; 7,55]
					108/115 (94%)	65/113 (58%)	1,63 [1,38; 1,93]	NNH = 2 [2; 3]	0,43 [0,24; 0,79]

* Dane wnioskodawcy; ** Dane z raportu EMA 2017; a) Odczyty z wykresu z publikacji Mazieres 2017, wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 57. Porównanie pośrednie ALC vs CER odnośnie do zdarzeń niepożądanych (3-5 vs 3-4 stopień)

Punkt końcowy	ALC	CTH	ALC vs CTH (3–5. stopień AE)		CER**	CTH**	CER vs CTH (3–4. stopień AE)	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT/RD/NNH [95% CI]
					5/115 (4%)	1/113 (1%)	4,91 [0,58; 41,40]	0,03 [-0,01; 0,08]
					9/115 (8%)	1/113 (1%)	8,84 [1,14; 68,67]	NNH = 14 [8; 57]
Nudności	0/70 (0%)	1/34 (3%)	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]	9/115 (8%)	2/113 (2%)	4,42 [0,98; 20,02]	NNH = 16 [8; 172]
					2/115 (2%)	3/113 (3%)	0,66 [0,11; 3,85]	-0,01 [-0,05; 0,03]
Zmęczenie	0/70 (0%)	3/34 (9%)	0,07 [0,004; 1,33]	-0,09 [-0,19; 0,02]	6/115 (5%)	5/113 (4%)	1,18 [0,37; 3,75]	0,01 [-0,05; 0,06]
Astenia	2/70 (3%) ^a	1/34 (3%) ^a	0,97 [0,09; 10,34]	-0,001 [-0,07; 0,07]	6/115 (5%)	7/113 (6%)	0,84 [0,29; 2,43]	-0,01 [-0,07; 0,05]
Zaparcia	0/70 (0%)	1/34 (3%)	0,16 [0,01; 3,93]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
					1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]
Łysienie	0/70 (0%) ^a	0/34 (0%) ^a	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Niedokrwistość	1/70 (1%)	2/34 (6%)	0,24 [0,02; 2,59]	-0,04 [-0,13; 0,04]	0/115 (0%)	5/113 (4%)	0,09 [0,005; 1,60]	NNT = 23 [12; 318]
Neutropenia	0/70 (0%)	4/34 (12%)	0,05 [0,003; 0,99]	NNT = 9 [5; 198]	1/115 (1%)	17/113 (15%)	0,06 [0,01; 0,43]	NNT = 8 [5; 14]
					19/115 (17%)	6/113 (5%)	3,11 [1,29; 7,50]	NNH = 8 [5; 30]

* Dane wnioskodawcy; ** Dane z raportu EMA 2017; a) Odczyty z wykresu z publikacji Mazieres 2017, wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 58. Zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 10\%$ pacjentów danych grup dla porównania CER vs CTH

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NT [95% CI]
Biegunka	78/115 (68%)	19/113 (17%)	4,03 [2,63; 6,19]	NNH = 1 [1; 2]	5/115 (4%)	1/113 (1%)	4,91 [0,58; 41,40]	0,03 [-0,01; 0,08]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Nudności	67/115 (58%)	24/113 (21%)	2,74 [1,86; 4,04]	NNH = 2 [2; 3]	9/115 (8%)	2/113 (2%)	4,42 [0,98; 20,02]	NNH = 16 [8; 172]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Wymioty	51/115 (44%)	5/113 (4%)	10,02 [4,15; 24,19]	NNH = 2 [2; 3]	9/115 (8%)	1/113 (1%)	8,84 [1,14; 68,67]	NNH = 14 [8; 57]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia ALT	25/115 (22%)	8/113 (7%)	3,07 [1,45; 6,52]	NNH = 6 [4; 17]	22/115 (19%)	2/113 (2%)	10,81 [2,60; 44,90]	NNH = 5 [4; 10]	2/115 (2%)	0/113 (0%)	4,91 [0,24; 101,23]	0,02 [-0,01; 0,05]
Zmniejszony apetyt	46/115 (40%)	19/113 (17%)	2,38 [1,49; 3,80]	NNH = 4 [2; 8]	2/115 (2%)	3/113 (3%)	0,66 [0,11; 3,85]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia AST	26/115 (23%)	4/113 (4%)	6,39 [2,30; 17,72]	NNH = 5 [3; 9]	15/115 (13%)	1/113 (1%)	14,74 [1,98; 109,73]	NNH = 8 [5; 17]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]
Spadek wagi	31/115 (27%)	6/113 (5%)	5,08 [2,20; 11,70]	NNH = 4 [3; 7]	3/115 (3%)	1/113 (1%)	2,95 [0,31; 27,92]	0,02 [-0,02; 0,05]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zmęczenie	25/115 (22%)	27/113 (24%)	0,91 [0,56; 1,47]	-0,02 [-0,13; 0,09]	6/115 (5%)	5/113 (4%)	1,18 [0,37; 3,75]	0,01 [-0,05; 0,06]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Astenia	20/115 (17%)	14/113 (12%)	1,40 [0,75; 2,64]	0,05 [-0,04; 0,14]	6/115 (5%)	6/113 (5%)	0,98 [0,33; 2,96]	-0,001 [-0,06; 0,06]	0/115 (0%)	1/113 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zwiększenie stężenia ALP we krwi	19/115 (17%)	1/113 (1%)	18,67 [2,54; 137,13]	NNH = 6 [4; 11]	7/115 (6%)	0/113 (0%)	14,74 [0,85; 255,11]	NNH = 16 [9; 68]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból brzucha	24/115 (21%)	10/113 (9%)	2,36 [1,18; 4,70]	NNH = 8 [4; 34]	1/115 (1%)	1/113 (1%)	0,98 [0,06; 15,52]	-0,0002 [-0,02; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból pleców	24/115 (21%)	5/113 (4%)	4,72 [1,86; 11,93]	NNH = 6 [4; 12]	1/115 (1%)	3/113 (3%)	0,33 [0,03; 3,10]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	22/115 (19%)	0/113 (0%)	44,22 [2,71; 720,37]	NNH = 5 [3; 8]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zaparcia	22/115 (19%)	15/113 (13%)	1,44 [0,79; 2,63]	0,06 [-0,04; 0,15]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból głowy	21/115 (18%)	15/113 (13%)	1,38 [0,75; 2,53]	0,05 [-0,04; 0,14]	1/115 (1%)	2/113 (2%)	0,49 [0,05; 5,34]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND

Punkt końcowy	1–2. stopnia				3. stopnia				4. stopnia			
	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NT [95% CI]	CER, n/N (%)	CTH, n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NT [95% CI]
Gorączka	17/115 (15%)	17/113 (15%)	0,98 [0,53; 1,83]	-0,003 [-0,10; 0,09]	2/115 (2%)	0/113 (0%)	4,91 [0,24; 101,23]	0,02 [-0,01; 0,05]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból brzucha w górnej części	17/115 (15%)	5/113 (4%)	3,34 [1,28; 8,75]	NNH = 9 [5; 35]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Kaszel	16/115 (14%)	17/113 (15%)	0,92 [0,49; 1,74]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0/115 (0%)	1/113 (1%)	0,33 [0,01; 7,96]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Duszność	14/115 (12%)	14/113 (12%)	0,98 [0,49; 1,97]	-0,002 [-0,09; 0,08]	4/115 (3%)	6/113 (5%)	0,66 [0,19; 2,26]	-0,02 [-0,07; 0,03]	2/115 (2%)	1/113 (1%)	1,97 [0,18; 21,37]	0,01 [-0,02; 0,04]
Ból klatki piersiowej pochodzenia niekardiogenne	14/115 (12%)	4/113 (4%)	3,44 [1,17; 10,13]	NNH = 11 [6; 56]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Wydłużenie odcinka QT	12/115 (10%)	0/113 (0%)	24,57 [1,47; 410,08]	NNH = 9 [6; 21]	1/115 (1%)	0/113 (0%)	2,95 [0,12; 71,62]	0,01 [-0,02; 0,03]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Wysypka	13/115 (11%)	12/113 (11%)	1,06 [0,51; 2,23]	0,01 [-0,07; 0,09]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Ból stawów	12/115 (10%)	10/113 (9%)	1,18 [0,53; 2,62]	0,02 [-0,06; 0,09]	0/115 (0%)	3/113 (3%)	0,14 [0,01; 2,69]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Zapalenie gardła i nosa	12/115 (10%)	1/113 (1%)	11,79 [1,56; 89,19]	NNH = 10 [6; 27]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Łysienie	6/115 (5%)	24/113 (21%)	0,25 [0,10; 0,58]	NNT = 7 [5; 14]	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND	0/115 (0%)	0/113 (0%)	ND	ND
Neutropenia	3/115 (3%)	6/113 (5%)	0,49 [0,13; 1,92]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0/115 (0%)	5/113 (4%)	0,09 [0,005; 1,60]	NNT = 23 [12; 318]	0/115 (0%)	12/113 (11%)	0,04 [0,002; 0,66]	NNT = 10 [7; 22]
Zwiększenie stężenia GGT	2/115 (2%)	1/113 (1%)	1,97 [0,18; 21,37]	0,01 [-0,02; 0,04]	3/115 (3%)	0/113 (0%)	6,88 [0,36; 131,68]	0,03 [-0,01; 0,06]	3/115 (3%)	1/113 (1%)	2,95 [0,31; 27,92]	0,02 [-0,02; 0,05]

W badaniu ALUR (ALC vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–5. stopnia. W badaniu ASCEND (CER vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–4. stopnia, a także w podziale na stopień 1–2., 3. oraz 4. Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia zmęczenia, zaburzeń układu pokarmowego, biegunki, wymiotów oraz nudności (niezależnie od stopnia) w grupie ALC w porównaniu z grupą CER.

II linia leczenia

Dodatkowo w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił analizę dotyczącą leczenia certynibem w II linii leczenia dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Jednak włączone badanie nie spełnia predefiniowanych kryteriów PICO, więc wyniki zostały zaprezentowane w ramach analizy dodatkowej.

Tan 2016 - badanie retrospektywne, porównanie CER vs KRYZ, z wykorzystaniem metody propensity score

Analiza przeprowadzona metodą propensity score weighting. Porównawcza ocena skuteczności certynibu względem kryzotynibu u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy stosowali wcześniej chemioterapię. Badania dokonano na podstawie danych z jednoramiennych badań ASCEND-1 i ASCEND-2 (dla certynibu) oraz jednoramiennych badań PROFILE 1001, PROFILE 1005 i randomizowanego badania PROFILE 1007 (dla kryzotynibu). Dane analizowane w badaniu były przez autorów odpowiednio dostosowane, by zniwelować występujące różnice między chorymi stosującymi CER i KRYZ np. w zakresie rasy lub liczby uprzednio stosowanych schematów leczenia. Taka analiza jest obciążona ryzykiem błędu, dlatego należy te wyniki interpretować z ostrożnością.

Przeżycie całkowite

Tabela 59. Czas przeżycia całkowitego.

Podgrupa	OBS mediana	CER		KRYZ		HR ¹ (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia całkowitego							
Ogółem	b/d	Nie osiągnięto (19,6; nie osiągnięto)	189*	20,5 (19,9; 29,6)	557	0,59 (0,46; 0,75)	TAK p<0,001**
Rasa kaukaska	b/d	b/d	152	b/d	557	0,58 (0,45; 0,74)	TAK p<0,001**
Obecność przerzutów do mózgu***	b/d	b/d	128	b/d	432	0,50 (0,38; 0,67)	TAK p<0,001**
Chorzy wyłącznie z badań jednoramiennych	b/d	b/d	85	b/d	384	0,63 (0,47; 0,83)	TAK p=0,001**
Palenie tytoniu (obecnie lub w wywiadzie)^	b/d	b/d	43	b/d	557	0,43 (0,33; 0,54)	TAK p<0,001**

* - wyniki dla grupy leczonej certynibem podano dla N=189, mimo iż w publikacji podano informację, że efektywna liczebność próby wynosi 143 chorych; ** - informacja podana przez autorów publikacji; *** - z wykluczeniem badania PROFILE 1001; ^ - z wykluczeniem badania ASCEND-3

Czas przeżycia całkowitego w grupach pacjentów stosujących certynib był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupach pacjentów przyjmujących kryzotynib. Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie CER nie została osiągnięta, a w grupie KRYZ wyniosła 20,5 miesiąca. W grupie osób przyjmujących CER ryzyko wystąpienia zgonu było mniejsze niż w grupie przyjmującej KRYZ. W populacji ogółem HR wyniósł 0,59 [0,46; 0,75].

Tabela 60. Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS.

OBS mediana	CER		KRYZ		Różnica % (95% CI)	IS
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego OS						
b/d	82,6 (74,9; 91,1)	189*	66,0 (62,1; 70,2)	557	16,6 (b/d)	TAK p<0,001**

* - wyniki dla grupy leczonej certynibem podano dla N=189, mimo iż w publikacji podano informację, że efektywna liczebność próby wynosi 143 chorych; ** - informacja podana przez autorów publikacji

W grupach stosujących CER prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia całkowitego było istotnie statystycznie większe niż w grupach KRYZ (82,6 % [74,9; 91,1] vs 66 % [62,1; 70,2]).

Przeżycie wolne od progresji choroby**Tabela 61. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.**

Podgrupa	OBS mediana	CER		KRYZ		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby							
Ogółem	b/d	13,8 (11,1; nie osiągnięto)	189*	8,3 (7,3; 9,3)	557	0,52 (0,44; 0,62)	TAK p<0,001**
Rasa kaukaska	b/d	b/d	152	b/d	557	0,53 (0,44; 0,62)	TAK p<0,001**
Obecność przerzutów do mózgu***	b/d	b/d	128	b/d	432	0,46 (0,38; 0,56)	TAK p<0,001**
Chorzy wyłącznie z badań jednoramiennych	b/d	b/d	85	b/d	384	0,55 (0,45; 0,68)	TAK p<0,001**
Palenie tytoniu (obecnie lub w wywiadzie)	b/d	b/d	43	b/d	557	0,41 (0,35; 0,49)	TAK p<0,001**

* - wyniki dla grupy leczonej certynibem podano dla N=189, mimo iż w publikacji podano informację, że efektywna liczebność próby wynosi 143 chorych; ** - informacja podana przez autorów publikacji; *** - z wykluczeniem badania *PROFILE 1001*; ^ - z wykluczeniem badania *ASCEND-3*

W grupie chorych stosujących CER czas przeżycia wolnego do progresji choroby jest istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie KRYZ (mediana 13,8 msc. vs mediana 8,3 msc.).

Tabela 62. Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS.

OBS mediana	CER		KRYZ		Różnica % (95% CI)	IS
	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
Prawdopodobieństwo 12-miesięcznego PFS						
b/d	58,2 (47,9; 70,7)	189*	37,2 (33,3; 41,5)	557	21 (b/d)	TAK p<0,001**

* - wyniki dla grupy leczonej certynibem podano dla N=189, mimo iż w publikacji podano informację, że efektywna liczebność próby wynosi 143 chorych; ** - informacja podana przez autorów publikacji

W grupach stosujących CER prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia wolnego do progresji choroby było istotnie statystycznie większe niż w grupach KRYZ (58,2 % [47,9; 70,7] vs 37,2 % [33,3; 41,5]).

Odpowiedź na leczenie**Tabela 63. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.**

OBS mediana	CER		KRYZ		Różnica % (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		
Całkowity odsetek odpowiedzi						
b/d	129 (68,3)	189*	341 (61,2)	557	7,1 (b/d)	NIE p=0,102**
Odpowiedź całkowita						
b/d	0 (0,0)	189*	8 (1,4)	557	-1,4 (b/d)	TAK p=0,010**
Odpowiedź częściowa						
b/d	129 (68,3)	189*	333 (59,8)	557	8,5 (b/d)	TAK p=0,049**

* - wyniki dla grupy leczonej certynibem podano dla N=189, mimo iż w publikacji podano informację, że efektywna liczebność próby wynosi 143 chorych; **informacja podana przez autorów publikacji

Całkowity odsetek odpowiedzi był zbliżony w obydwu grupach i nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między nimi. W zakresie odpowiedzi całkowitej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść KRYZ (KRYZ 8 osób – 1,4% vs CER 0 – 0%), a odpowiedź częściowa występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych CER niż KRYZ (odpowiednio 68,3% vs 59,8%).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Tan 2016 nie przeprowadzono porównawczej oceny bezpieczeństwa CER względem kryzotyningu u dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Wnioskodawca w swojej analizie przedstawił ocenę bezpieczeństwa CER względem KRYZ na podstawie danych z ChPL Zykadia i ChPL Xalkori. Wnioskodawca zaprezentował zestawienie tabelaryczne działań niepożądanych zgłoszonych u pacjentów przyjmujących CER i KRYZ, a nie ich porównanie. W związku z przedstawieniem działań niepożądanych certynibu z ChPL Zykadia rozdziale 4.2.2.2. niniejszej Analizy, przedstawiono jedynie działania niepożądane kryzotyningu z ChPL Xalkori.

Tabela 64. Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych u chorych otrzymujących kryzotyning w ramach badań klinicznych, na podstawie danych przedstawionych w ChPL Xalkori.

Działania niepożądane	KRYZ	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia, niedokrwistość, leukopenia	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często
	Hipofosfatemia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia, zaburzenia smaku	Bardzo często
Zaburzenia w obrębie oka	Zaburzenia widzenia	Bardzo często
Zaburzenia serca	Zawroty głowy, bradykardia	Bardzo często
	Niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT w EKG, omdlenia (3%)	Często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc ^d	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, biegunka, nudności, zaparcie, ból brzucha	Bardzo często
	Zapalenie przełyku, niestrawność	Często
	Perforacja przewodu pokarmowego ^l	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często
	Niewydolność wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Torbiel nerki, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często
	Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk, zmęczenie	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi	Często

W ramach analizy wnioskodawca odnalazł także 7 przeglądów systematycznych dotyczących stosowania certynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Costa 2018

Cel: Ocena profilu toksyczności wybranych inhibitorów ALK w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wyniki dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana (uwzględniają m.in. pacjentów leczonych w I linii leczenia).

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili przegląd systematyczny piśmiennictwa w lipcu 2017 roku, który objął bazy danych MEDLINE, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie dotyczyło stosowania inhibitorów ALK (kryzotynib, certynib, alektynib, brigatynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w dawkach zatwierdzonych przez FDA. Kryteria włączenia i wykluczenia badań oraz etapy selekcji badań przedstawiono w publikacji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 analityków.

Wyniki: Do opracowania włączono 15 badań klinicznych z ogólną liczbą pacjentów 2005, jedynie 82 pacjentów miało rearanżację genu ROS1. Odszukano 6 badań dotyczących kryzotynibu, 3 – alektynibu, 5 – certynibu oraz 1 – brigatynibu. Wszyscy pacjenci byli w stadium raka III B lub IV, 8,5% pacjentów miało wskaźnik ECOG powyżej 2. Badane inhibitory ALK wykazały skuteczność w terapii pacjentów z NDRP ALK+ w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. Łączna częstość występowania zgonu związanego z leczeniem wynosiła 0,5%, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 98,4% [96,9; 99,2], poważnych zdarzeń niepożądanych 34,5% [28,1; 41,6], zdarzeń 3/4 stopnia 64% [47,1; 78]. Warto podkreślić często występujące zdarzenia niepożądane takie jak nudności, wymioty, biegunka i zaparcia, które występowały jednak przeważnie w 1 i 2 stopniu. Działania te w 3/4 stopni występowały już jednak rzadko: nudności (2,6%), wymioty (2,5%), biegunka (2,7%) i zaparcia (1,2%). Łączny odsetek dyskontynuacji leczenia dla wszystkich uwzględnionych leków wyniósł 8,2%.

Poszczególne zdarzenia niepożądane dotyczące alektynibu: zdarzenia niepożądane ogółem – 96,7%, poważne zdarzenia niepożądane – 21,6%, biegunka 13,7% (3/4 st. – 0,6%), nudności – 15,3% (3/4 st. – 0,5%), wymioty – 9,8% (3/4 st. – 0,6%), zaparcia 34,1% (3/4 st. – 0,4%), zmęczenie – 25,7% (3/4 st. – 1,0%), odstęp QT 1,2% (3/4 st. – 0,8%), śródmiąższowe zapalenie płuc – 0,6% (3/4 st. – 0,4%).

Wnioski: Inhibitory ALK mają akceptowalny profil bezpieczeństwa z niskim ryzykiem zgonów związanych z leczeniem. Zaobserwowano istotne różnice w profilu toksyczności wśród tych leków.

Gridelli 2018

Cel: Odnalezienie istotnych publikacji dotyczących opcji stosowanych w II linii leczenia NDRP.

Metodyka: W 2017 roku przeszukano bazę PubMed. Przeszukano także m.in. abstrakty konferencyjne zaprezentowane w latach 2000-2017 oraz referencję z badań włączonych i artykuły z zasobów własnych uczestników spotkania eksperckiego. W wyniku przeglądu do analizy włączono m.in. badanie ASCEND-1 i ASCEND-3, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Wyniki: Zgodnie z wynikami badania ASCEND-1 całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 72% u chorych nie stosujących uprzednio inhibitora ALK oraz 56% u chorych u których podano uprzednio inhibitor ALK. Czas trwania odpowiedzi wynosił odpowiednio 17 i 8,3 mies. (mediana). Czas przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił zaś 18,4 miesiąca u chorych stosujących wcześniej jedynie chemioterapię oraz 6,9 miesiąca u chorych przeleczonych inhibitorem ALK. Wyniki badania ASCEND-3 były spójne z wynikami badania ASCEND-1. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła odpowiednio w ocenie badacza i niezależnego komitetu oceniającego 16,6 i 18,4 miesiąca u chorych niestosujących uprzednio inhibitora ALK.

Wnioski: Mimo opisywanego długiego przeżycia w badaniach u pacjentów leczonych inhibitorami TKI, aktualnie wyleczenie pacjentów nie jest możliwe. Niezbędne jest wprowadzenie terapii sekwencyjnych.

Liu 2018

Cel: Ocena występowania i ryzyka hepatotoksyczności leków z grupy inhibitorów ALK. Wyniki dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana (uwzględniają m.in. pacjentów leczonych w I linii leczenia).

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science oraz abstrakty prezentowane na konferencjach onkologicznych. Wyszukiwanie obejmowało okres od stycznia 2000 roku do stycznia 2017 roku. W badaniu opisano kryteria włączenia i wykluczenia z opracowania oraz etapy selekcji badań. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 analityków.

Wyniki: Do opracowania włączono 10 badań klinicznych liczących ogółem 1908 pacjentów. Przypadków podniesienia AST wszystkich stopni było 25,2% [17,7; 34,7], a ALT 26% [17,8; 36,3]. Natomiast przypadków zwiększenia AST stopnia 3 i 4 było 7% [5,4; 9], a ALT 9,9% [5,6; 16,7]. Analiza w podgrupach wykazała, iż częstość występowania hepatotoksyczności jest wyższa u pacjentów stosujących certynib niż alektynib lub kryzotynib. W przypadku ALT wyniki są następujące: certynib – 53,6% [31,3; 74,6], alektynib – 13,3% [6,7; 24,7] i kryzotynib – 26,9% [13,4–46,6]. Natomiast w AST certynib wyniósł 41,9% [23,3; 63,1], alektynib – 14,7% [7,1; 28,2], a kryzotynib – 25% [14,2–34,7]. W porównaniu do chemioterapii inhibitory ALK znacznie zwiększyły ryzyko wzrostu AST (wszystkie stopnie razem: RR=2,30 [1,87; 2,83], $p < 0.001$; stopień 3 i 4: RR=10,14 [3,9; 26,39], $p < 0.001$) oraz ALT (wszystkie stopnie razem: RR=2,37 [1,97; 2,86], $p < 0.001$; stopień 3 i 4: RR=7.34 [3.95; 13.63], $p < 0.001$).

Wnioski: Zastosowanie inhibitorów ALK znacznie zwiększa ryzyko hepatotoksyczności wszystkich stopni razem i wysokich (stopień 3 i 4) u pacjentów z rakiem płuca.

Pellegrino 2018

Cel: Ocena częstości występowania i ryzyka rozwoju zdarzeń niepożądanych dotyczących płuc u chorych na NDRP stosujących inhibitory ALK.

Metodyka: Przeszukano bazę MEDLINE (do 15.06.2017 r.) oraz abstrakty z konferencji ESMO, ASCO i WCLC (ang. World Conference of Lung Cancer – światowa konferencja dot. raka płuc) oraz strony internetowe czasopism, na których publikowane są badania. W wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono 53 badania kliniczne, w tym 8 badań dla CER (ASCEND-1, Adam 2015, ASCEND-8, ASCEND-5, ASCEND-3 i ASCEND-4), spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie ASCEND-1 i ASCEND-3.

Wyniki: Wyniki przeglądu wskazują, iż u chorych stosujących kryzotynib częściej może rozwijać się toksyczność w obrębie płuc (biorąc pod uwagę bezwzględne częstości występowania zdarzeń niepożądanych). Niemniej jednak, kryzotynib w analizowanych badaniach był stosowany najczęściej. Biorąc pod uwagę mniejszą ekspozycję na CER w analizowanych badaniach klinicznych, należy przyjąć, iż CER ma nieznacznie mniejszy toksyczny wpływ na płuca niż kryzotynib, alektynib i brigatinib. Częstość występowania poszczególnych stopni nasilenia dla występujących zdarzeń niepożądanych wydaje się zbliżona dla każdego z rozpatrywanych inhibitorów.

Wnioski: Toksyczność w obrębie płuc jest rzadkim, ale potencjalnie ciężkim działaniem niepożądanym u pacjentów z NDRP, którzy stosują inhibitory ALK (częstsze w przypadku stosowania brigatynibu). Kluczowe znaczenie w postępie choroby ma jej wczesne rozpoznanie i odpowiednie leczenie.

Zhu 2017

Cel: Wykonanie przeglądu badań dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych (o stopniu nasilenia ≥ 3) w przypadku terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego u chorych na NDRP.

Metodyka: Autorzy przeglądu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych The Cochrane Library; Web of Science; Medline; Embase; Baza abstraktów ze spotkań Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej (ASCO), Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) oraz ClinicalTrials.gov. Data przeszukania baz to Maj 2016 r. Do przeglądu włączono 17 publikacji, w tym m.in.: ASCEND-1 i ASCEND-2.

Wyniki: Wyniki przeglądu Zhu 2017 wskazują, że inhibitory kinazy tyrozynowej ALK są terapiami bezpiecznymi w leczeniu NDRP. Terapia certynibem skutkuje najniższym odsetkiem zgonów związanych z leczeniem i wynosi 0,6%, w porównaniu z 1,0% w grupie chorych leczonych kryzotynibem i 0,9% w grupie leczonych alektynibem. Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia wynosiła odpowiednio 6,9%, 4,5% i 5,8%. Częstość występowania neutropenii o stopniu nasilenia ≥ 3 była znacząco wyższa wśród chorych leczonych kryzotynibem niż wśród chorych leczonych pozostałymi ocenianymi lekami. Autorzy publikacji wykazali w przeglądzie, że terapia lekiem certynib wiąże się z większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 (takich jak hepatotoksyczność, zmęczenie, wymioty, biegunka, nudności, zwiększona aktywność amylazy i lipazy).

Wnioski: Autorzy wskazują również na potrzebę dalszych badań w kierunku porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badanej grupie leków, w postaci RCT z dużą liczebnością chorych. Autorzy podkreślają też, że nie byli w stanie uzyskać wszystkich danych od autorów badań pierwotnych oraz że nie analizowali wyników badań opisywanych w języku innym niż angielski.

Mello 2016

Cel: Przegląd i podsumowanie najnowszych terapii dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami genów EGFR i ELM4-ALK oraz odszukanie najważniejszych badań i obiecujących patentów.

Metodyka: Autorzy przeglądu przeszukali bazę PubMed (od 2010 roku do czerwca 2016 roku); <http://www.freepatentsonline.com/> (od 2010 roku do 16 kwietnia 2016 roku); www.clinicaltrials.gov. Do przeglądu włączono łącznie 20 badań i 5 patentów, spośród których jedynie badanie ASCEND-1 spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Wyniki: Obecnie, chorzy na ALK-dodatniego, zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca mają dostęp do najnowszych opcji terapeutycznych, jakimi są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib, ozymertynib) czy inhibitory ALK (kryzotynib, certynib, alektynib). Najważniejsze jest indywidualne podejście do terapii każdego chorego, na co pozwoli zrozumienie molekularnego podłoża choroby. Obecnie, w leczeniu przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca nastąpił szczególny postęp, jednak nadal choroba ta charakteryzuje się złym rokowaniem. Mimo faktu, że większość danych przytoczonych w niniejszym przeglądzie dotyczy wydłużenia PFS i wskaźnika odpowiedzi na leczenie, brakuje danych dotyczących istotności statystycznej w OS, który uznaje się powszechnie za standardowy punkt końcowy wskazujący na korzyść kliniczną danej terapii.

Wnioski: Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (np. erlotynib, gefitynib) i inhibitory ALK (kryzotynib, certynib, alektynib) stanowią obecnie nową opcję leczenia dla zaawansowanego NDRP. Należy dokładnie zrozumieć profil choroby, aby określić najlepszą opcję terapeutyczną dla każdego pacjenta.

Cooper 2014

Cel: Przedstawienie danych dotyczących zastosowania certynibu w leczeniu chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Metodyka: Autorzy przeglądu przeszukali bazy PubMed i Ovid EMBASE. Obie bazy przeszukano od roku 1974 do 5 tygodnia lipca 2014 roku. Przeszukano również Google Scholar oraz referencje włączonych publikacji pod kątem dodatkowej literatury. Do przeglądu systematycznego włączono (nie uwzględniając badań dotyczących jedynie farmakokinetyki i farmakodynamiki) trzy badania eksperymentalne – ASCEND-1 wraz z przedłużeniem (badanie zakończone) oraz NCT01828112 i NCT01828099 (nadal trwające badania). Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia badanie ASCEND-1, w którym uczestniczyli m.in. chorzy u których uprzednio zastosowano jedynie chemioterapię.

Wyniki: Certynib jest pierwszym zarejestrowanym inhibitorem kinazy tyrozynowej drugiej generacji wskazanym w leczeniu chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca nietolerujących lub nieodpowiadających na leczenie kryzotynibem. Certynib jest 20 razy silniejszy niż kryzotynib i wydaje się być skuteczną terapią w leczeniu chorych, u których leczenie kryzotynibem nie powiodło się jak i chorych nie stosujących wcześniej kryzotynibu.

Wnioski: Certynib może być dobrą alternatywą w przypadku chorych na ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca, jednak niezbędne są dalsze badania dostarczające danych na temat jego długotrwałego stosowania.

4.1.2.2 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg. ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Opisane poniżej działania niepożądane dotyczą ekspozycji na produkt Zykadia 925 pacjentów z ALKdodatnim zaawansowanym NDRP leczonych początkową dawką 750 mg przyjmowaną doustnie raz na dobę w siedmiu badaniach klinicznych, w tym dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych substancją czynną (badania A2301 i A2302). Mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Zykadia wyniosła 44,9 tygodnia (zakres: 0,1 do 200,1 tygodni). Działania niepożądane leku o częstości występowania $\geq 10\%$ obejmowały biegunkę, nudności, wymioty, uczucie zmęczenia, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, ból w jamie brzusznej, zmniejszony apetyt, zmniejszenie masy ciała, zaparcie, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, wysypkę, niedokrwistość i zaburzenia przełyku. Działania niepożądane stopnia 3-4 występujące z częstością $\geq 5\%$ obejmowały nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, uczucie zmęczenia, wymioty, hiperglikemię, nudności i biegunkę.

Tabela 65. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zykadia w dawce 750 mg na podstawie ChPL Zykadia.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	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	82,1	Bardzo często
	Nudności	74,7	Bardzo często
	Wymioty	63,2	Bardzo często
	Ból w jamie brzusznej	46,1	Bardzo często
	Zaparcie	24,0	Bardzo często
	Zaburzenia przełyku	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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Zykadia n=925 %	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby	60,5	Bardzo często
	Zmniejszenie masy ciała	27,6	Bardzo często
	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	22,1	Bardzo często
	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	9,7	Często
	Wzrost aktywności amylazy	4,8	Często
	Wzrost aktywności lipazy	7,0	Często

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

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 steroidy.

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.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Zykadia i do 3 miesięcy po okresie leczenia.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania certynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające.

Produktu Zykadia nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania certynibu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy certynib/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Zykadia biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Potencjalne ryzyko niepłodności u mężczyzn i kobiet pod wpływem produktu leczniczego Zykadia nie jest znane.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zykadia wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny podczas leczenia, ponieważ u pacjentów może wystąpić uczucie zmęczenia lub zaburzenia widzenia.

Informacje ze strony FDA

W dokumencie ze strony FDA z grudnia 2017 r. opublikowano informację, że stosowanie certynibu u chorych na ALK-dodatniego nie drobnokomórkowego raka płuca, którzy byli wcześniej leczeni kryzotylinem może wiązać się z ryzykiem występowania poniższych działań niepożądanych.

Niepożądane reakcje żołądkowo-jelitowe

U pacjentów leczonych produktem Zykadia w dawce 750 mg na czczo wystąpiła ciężka toksyczność żołądkowo-jelitowa. Biegunka, nudności, wymioty lub bóle brzucha występowały u 95% pacjentów biorących udział w badaniu, z czego u 14% odnotowano stopień ciężkości 3 lub 4. Ze względu na te działania modyfikacja dawki była niezbędna u 36% pacjentów, a zaprzestanie terapii u 1,6%. Natomiast te same działania niepożądane wystąpiły u 76% pacjentów przyjmujących lek Zykadia w dawce 450 mg z jedzeniem. U większości tych pacjentów były to działania 1 stopnia. Żaden z pacjentów nie wymagał modyfikacji dawki ze względu na te działania niepożądane, ale u 8% należało przerwać leczenie (co najmniej 1 dawki).

Hepatotoksyczność

W badaniach klinicznych występowała hepatotoksyczność wywołana lekiem Zykadia. Aktywność ALAT i AspAT przekroczyła pięciokrotnie GGN (górną granicę normy) odpowiednio u 28% i 16% chorych. U 0,3% pacjentów zaobserwowano zwiększoną aktywność ALAT trzykrotnie GGN i stężenia bilirubiny dwukrotnie GGN oraz wzrost aktywności fosfotazy zasadowej <2 GGN. Z powodu hepatotoksyczności należało przerwać leczenie u ok. 1% pacjentów.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/ Zapalenie płuc

U pacjentów przyjmujących lek Zykadia występowały ciężkie, zagrażające życiu lub śmiertelne zapalenia płuc. Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) lub zapalenie płuc zaobserwowano u 2,4% pacjentów stosujących certynib. 1,3% pacjentów miała stwierdzone te działania w stopniu 3 lub 4, u 0,2% zakończyły się one zgonem. Natomiast u 1,1% pacjentów należało przerwać leczenie.

Wydłużenie odcinka QT

U pacjentów stosujących lek Zykadia zaobserwowano wydłużenie odcinka QT, które może spowodować wielokształtny częstoskurcz komorowy lub nagły zgon. U pacjentów stosujących certynib odnotowano wydłużenie odcinka QT (o 60 ms) u 6% pacjentów. Natomiast u 1,3% pacjentów stosujących lek Zykadia w dawce 750 mg odnotowano wydłużenie o 500 ms (jest to czas, w którym należy zakończyć leczenie). Badanie farmakokinetyczne / farmakodynamiczne wykazało związek dawki z wydłużeniem odcinka QT. Przerwanie leczenia było konieczne u 0,2% pacjentów. Należy unikać podawania leku Zykadia u pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odcinka QT.

Hiperglikemia

Hiperglikemia była odnotowywana u pacjentów stosujących certynib. U 13% pacjentów było to zdarzenie 3 lub 4 stopnia. Przed terapią i w trakcie terapii lekiem Zykadia należy monitorować stężenie glukozy na czczo we krwi.

Bradykardia

Bradykardia występowała u 1% chorych jako nowe zdarzenie niepożądane. Również stwierdzono, iż u 1% pacjentów zdarzenie to jest związane z leczeniem. Nie było konieczne zakończenie leczenia u żadnego pacjenta, ale u 0,1% należało przerwać leczenie z późniejszą redukcją dawki. Powinno się unikać podawania leku Zykadia z lekami spowalniającymi akcję serca.

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki, w tym kończące się zgonem wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów stosujących lek Zykadia. Podwyższoną aktywność lipazy w stopniu 3 lub 4 stwierdzono u 14% pacjentów oraz amylazy trzustkowej w stopniu 3 lub 4 u 7%.

Właściwości embriofetotoksyczne

Na podstawie badań na zwierzętach można wywnioskować, iż lek Zykadia może powodować uszkodzenia płodu. Pacjenci w okresie rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia, ale również przez 6 miesięcy od jego zakończenia.

Informacje ze strony EMA i URPL

Na stronach internetowych EMA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla certynibu.

Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przeszukano stronę internetową VigiAccess i odszukano listę działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego certynib. Najczęściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ogólne oraz nowotwory.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego certynib wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	639
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	549
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	387
„Investigations” (punkt końcowy uwzględnia m.in.: zmniejszenie wagi ciała, podwyższenie/obniżenie parametrów krwi)	277
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	158
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	147
Zaburzenia układu nerwowego	142
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	141
Infekcje	103
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	84
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	83
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	80
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	70
Zaburzenia kardiologiczne	66
Zaburzenia psychiczne	41
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	37

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia naczyniowe	27
Zaburzenia oka	15
Okoliczności społeczne	11
Zaburzenia ucha i błędnika	7
Problemy z produktem	6
Zaburzenia układu rozrodczego i zaburzenia piersi	6
Zaburzenia endokrynologiczne	4
Zaburzenia systemu immunologicznego	4
Procedury chirurgiczne i medyczne	4
Zaburzenia ciąży	2

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 27.10.2018 r.]

4.2 Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań wtórnych dotyczących stosowania certynibu w leczeniu dorosłych chorych na ALK -dodatniego (ALK+) zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), wcześniej leczonych kryzotynibem. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination. Ostatecznie do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne (Zhu 2017, Drizou 2017). W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego (2 sierpnia 2018 r.) odnaleziono dodatkowe opracowania wtórne, które wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych włączył do analizy.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z odnalezionych opracowań wtórnych.

Zhu 2017

Cel: Wykonanie przeglądu badań dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych (o stopniu nasilenia ≥ 3) w przypadku terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego u chorych na NDRP.

Metodyka: Autorzy przeglądu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych The Cochrane Library; Web of Science; Medline; Embase; Baza abstraktów ze spotkań Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej (ASCO), Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) oraz ClinicalTrials.gov. Data przeszukania baz to Maj 2016 r. Do przeglądu włączono 17 publikacji, w tym m.in.: ASCEND-1 i ASCEND-2.

Wyniki: Wyniki przeglądu Zhu 2017 wskazują, że inhibitory kinazy tyrozynowej ALK są terapiami bezpiecznymi w leczeniu NDRP. Terapia certynibem skutkuje najniższym odsetkiem zgonów związanych z leczeniem i wynosi 0,6%, w porównaniu z 1,0% w grupie chorych leczonych kryzotynibem i 0,9% w grupie leczonych alektynibem. Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia wynosiła odpowiednio 6,9%, 4,5% i 5,8%. Częstość występowania neutropenii o stopniu nasilenia ≥ 3 była znacząco wyższa wśród chorych leczonych kryzotynibem niż wśród chorych leczonych pozostałymi ocenianymi lekami. Autorzy publikacji wykazali w przeglądzie, że terapia lekiem certynib wiąże się z większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 (takich jak hepatotoksyczność, zmęczenie, wymioty, biegunka, nudności, zwiększona aktywność amylazy i lipazy).

Wnioski: Autorzy wskazują również na potrzebę dalszych badań w kierunku porównania częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badanej grupie leków, w postaci RCT z dużą liczebnością chorych. Autorzy podkreślają też, że nie byli w stanie uzyskać wszystkich danych od autorów badań pierwotnych oraz że nie analizowali wyników badań opisywanych w języku innym niż angielski.

Drizou 2017

Cel: Wykonanie przeglądu badań obejmujących poszukiwanie potencjalnych mechanizmów wykształcania oporności na terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz strategii jej pokonywania.

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych Medline oraz The Journal of Thoracic Oncology. Kryteria czasowe publikacji wyszukiwanych artykułów: 2007-2016 r. Nie ma informacji dotyczącej daty przeszukania baz. Do przeglądu włączono 20 publikacji, w tym m.in.: badania jednoramienne ASCEND-1 i ASCEND-2, a także badanie RCT ASCEND-5.

Wyniki: Odkrycie inhibitorów kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego zrewolucjonizowało terapię chorych na NDRP ALK+ poprzez znaczące wydłużenie PFS oraz zwiększenie odsetka odpowiedzi na leczenie. Kryzotynib jako inhibitor kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego uzyskał w 2011 r. akceptację do stosowania w opisywanym wskazaniu. Okazało się jednak, że już w pierwszym roku jego stosowania u większości chorych wykształca się oporność na ten lek. Ponadto, uzyskiwano słabą odpowiedź na leczenie w obszarze OUN, a w tym miejscu obserwuje się najczęstsze przerzuty u chorych na NDRP.

Wnioski: Inhibitory kinazy tyrozynowej chłoniaka anaplastycznego zrewolucjonizowało terapię chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc ALK+.

Costa 2018

Cel: Ocena profilu toksyczności wybranych inhibitorów ALK w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Wyniki dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana (uwzględniają m.in. pacjentów leczonych w I linii leczenia).

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili przegląd systematyczny piśmiennictwa w lipcu 2017 roku, który objął bazy danych MEDLINE, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie dotyczyło stosowania inhibitorów ALK (kryzotynib, certynib, alektynib, brigatynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w dawkach zatwierdzonych przez FDA. Kryteria włączenia i wykluczenia badań oraz etapy selekcji badań przedstawiono w publikacji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 analityków.

Wyniki: Do opracowania włączono 15 badań klinicznych z ogólną liczbą pacjentów 2005, jedynie 82 pacjentów miało rearanżację genu ROS1. Odszukano 6 badań dotyczących kryzotynibu, 3 – alektynibu, 5 – certynibu oraz 1 – brigatynibu. Wszyscy pacjenci byli w stadium raka IIIB lub IV, 8,5% pacjentów miało wskaźnik ECOG powyżej 2. Badane inhibitory ALK wykazały skuteczność w terapii pacjentów z NDRP ALK+ w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. Łączna częstość występowania zgonu związanego z leczeniem wynosiła 0,5%, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 98,4% [96,9; 99,2], poważnych zdarzeń niepożądanych 34,5% [28,1; 41,6], zdarzeń 3/4 stopnia 64% [47,1; 78]. Warto podkreślić często występujące zdarzenia niepożądane takie jak nudności, wymioty, biegunka i zaparcia, które występowały jednak przeważnie w 1 i 2 stopniu. Działania te w 3/4 stopni występowały już jednak rzadko: nudności (2,6%), wymioty (2,5%), biegunka (2,7%) i zaparcia (1,2%). Łączny odsetek dyskontynuacji leczenia dla wszystkich uwzględnionych leków wyniósł 8,2%.

Poszczególne zdarzenia niepożądane dotyczące alektynibu: zdarzenia niepożądane ogółem – 96,7%, poważne zdarzenia niepożądane – 21,6%, biegunka 13,7% (3/4 st. – 0,6%), nudności – 15,3% (3/4 st. – 0,5%), wymioty – 9,8% (3/4 st. – 0,6%), zaparcia 34,1% (3/4 st. – 0,4%), zmęczenie – 25,7% (3/4 st. – 1,0%), odstęp QT 1,2% (3/4 st. – 0,8%), śródmiąższowe zapalenie płuc – 0,6% (3/4 st. – 0,4%).

Wnioski: Inhibitory ALK mają akceptowalny profil bezpieczeństwa z niskim ryzykiem zgonów związanych z leczeniem. Zaobserwowano istotne różnice w profilu toksyczności wśród tych leków.

Liu 2018

Cel: Ocena występowania i ryzyka hepatotoksyczności leków z grupy inhibitorów ALK. Wyniki dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana (uwzględniają m.in. pacjentów leczonych w I linii leczenia).

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science oraz abstrakty prezentowane na konferencjach onkologicznych. Wyszukiwanie obejmowało okres od stycznia 2000 roku do stycznia 2017 roku. W badaniu opisano kryteria włączenia i wykluczenia z opracowania oraz etapy selekcji badań. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 analityków.

Wyniki: Do opracowania włączono 10 badań klinicznych liczących ogółem 1908 pacjentów. Przypadków podniesienia AST wszystkich stopni było 25,2% [17,7; 34,7], a ALT 26% [17,8; 36,3]. Natomiast przypadków zwiększenia AST stopnia 3 i 4 było 7% [5,4; 9], a ALT 9,9% [5,6; 16,7]. Analiza w podgrupach wykazała, iż częstość występowania hepatotoksyczności jest wyższa u pacjentów stosujących certynib niż alektynib lub kryzotynib. W przypadku ALT wyniki są następujące: certynib – 53,6% [31,3; 74,6], alektynib – 13,3% [6,7; 24,7] i kryzotynib – 26,9% [13,4–46,6]. Natomiast w AST certynib wyniósł 41,9% [23,3; 63,1], alektynib – 14,7% [7,1; 28,2], a kryzotynib – 25% [14,2–34,7]. W porównaniu do chemioterapii inhibitorów ALK znacznie zwiększyły ryzyko wzrostu AST (wszystkie stopnie razem: RR=2,30 [1,87; 2,83], $p < 0.001$; stopień 3 i 4: RR=10,14 [3,9; 26,39], $p < 0.001$) oraz ALT (wszystkie stopnie razem: RR=2,37 [1,97; 2,86], $p < 0.001$; stopień 3 i 4: RR=7,34 [3,95; 13,63], $p < 0.001$).

Wnioski: Zastosowanie inhibitorów ALK znacznie zwiększa ryzyko hepatotoksyczności wszystkich stopni razem i wysokich (stopień 3 i 4) u pacjentów z rakiem płuca.

Pellegrino 2018

Cel: Ocena częstości występowania i ryzyka rozwoju zdarzeń niepożądanych dotyczących płuc u chorych na NDRP stosujących inhibitory ALK.

Metodyka: Przeszukano bazę MEDLINE (do 15.06.2017 r.) oraz abstrakty z konferencji ESMO, ASCO i WCLC (ang. World Conference of Lung Cancer – światowa konferencja dot. raka płuc) oraz strony internetowe czasopism, na których publikowane są badania. W wyniku przeglądu systematycznego literatury, włączono 53 badania kliniczne, w tym 8 badań dla CER (ASCEND-1, Adam 2015, ASCEND-8, ASCEND-5, ASCEND-3 i ASCEND-4), spośród których kryteria włączenia do niniejszej analizy spełnia jedynie badanie ASCEND-1 i ASCEND-3.

Wyniki: Wyniki przeglądu wskazują, iż u chorych stosujących kryzotynib częściej może rozwijać się toksyczność w obrębie płuc (biorąc pod uwagę bezwzględne częstości występowania zdarzeń niepożądanych). Niemniej jednak, kryzotynib w analizowanych badaniach był stosowany najczęściej. Biorąc pod uwagę mniejszą

ekspozycję na CER w analizowanych badaniach klinicznych, należy przyjąć, iż CER ma nieznacznie mniejszy toksyczny wpływ na płuca niż kryzotynib, alektynib i brigatinib. Częstość występowania poszczególnych stopni nasilenia dla występujących zdarzeń niepożądanych wydaje się zbliżona dla każdego z rozpatrywanych inhibitorów.

Wnioski: Toksyczność w obrębie płuc jest rzadkim, ale potencjalnie ciężkim działaniem niepożądanym u pacjentów z NDRP, którzy stosują inhibitory ALK (częstsze w przypadku stosowania brigatynibu). Kluczowe znaczenie w postępie choroby ma jej wczesne rozpoznanie i odpowiednie leczenie.

Podsumowanie efektywności klinicznej

Populacja w analizie wnioskodawcy to dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca wcześniej leczeni kryzotynibem. W II linii wnioskodawca włączył do analizy dorosłych chorych na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Natomiast kryteria kwalifikacji do programu lekowego wskazują, iż w drugiej linii mają być leczeni chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu. Program wyszczególnia, iż mają być to pacjenci z progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia. Wnioskodawca przedstawił jedynie porównanie certynibu z chemioterapią u pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem oraz porównanie certynibu z kryzotynibem u pacjentów jedynie po wcześniejszej chemioterapii, jednak to porównanie bazuje na badaniu niskiej jakości. Niniejsza analiza nie jest kompletna względem zaproponowanego programu lekowego. Analiza w żaden sposób nie odnosi się do pacjentów: leczonych wcześniej jedynie chemioterapią, leczonych wcześniej jedynie kryzotynibem, leczonych wcześniej jedynie alektynibem oraz leczonych wcześniej chemioterapią i alektynibem.

W przypadku pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią oraz kryzotynibem uwzględniono główne badanie ASCEND-5 - badanie fazy III, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe z hipotezą superiority. Należy zwrócić uwagę, że badanie ASCEND-5 było badaniem otwartym (brak zaślepienia). W grupie badanej pacjenci przyjmowali CER (750 mg dziennie w 21-dniowych cyklach do wystąpienia progresji lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia), a w grupie kontrolnej CTH (PEM i.v. w dawce 500 mg/m² lub DOC i.v. w dawce 75 mg/m² co 21 dni do wystąpienia progresji lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia. Badacze wybierali między PEM a DOC). Do grupy badanej włączono 115 pacjentów, a do kontrolnej 116. Dopuszczalny był cross-over pacjentów, co utrudnia interpretację OS (75 pacjentów (66,4%) po progresji choroby z grupy CTH przeszło do CER). Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 miesiąca. W badaniu wyniki dla DOC i PEM przedstawiono łącznie, dlatego należy z ostrożnością interpretować ocenę CER osobno w tych grupach. Do analizy dotyczącej III linii włączono dwa badania jednoramienne: ASCEND-1 (badanie I fazy) i ASCEND-2 (badanie II fazy), które są badaniami eksperymentalnymi, wieloośrodkowymi, międzynarodowymi i otwartymi. W ramach analizy skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki z jednoramiennych badań retrospektywnych: Bendaly 2017, Chiari 2015, Gainor 2015, Metro 2017 i Cadranel 2018. Odnaleziono także 7 przeglądów systematycznych. W ramach analizy II linii przedstawiono badanie Tan 2016 oraz 7 przeglądów systematycznych. W ramach analizy dodatkowej przedstawiono także porównanie certynibu z alektynibem (ASCEND-5 vs ALUR). Interpretując wyniki należy mieć na uwadze powyższe ograniczenia badań.

Analiza skuteczności – populacja po chemioterapii i kryzotynibie

CER vs CTH (ASCEND-5)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych certynibem w porównaniu do chorych poddanych chemioterapii (docetaksel, pemetreksed) w ocenie badacza – odpowiednio 6,7 msc. [4,4; 7,9] vs 1,6 msc. [1,4; 2,6] (HR=0,40 [0,29; 0,54]) oraz niezależnej komisji – odpowiednio 5,4 msc. [4,1; 6,9] vs 1,6 msc. [1,4; 2,8] (HR=0,49 [0,36; 0,67]). W przypadku progresji choroby lub zgonu według niezależnej komisji występują u ok. 72% pacjentów stosujących certynib, a u ok. 77% pacjentów poddanych chemioterapii. Wyniki oceny badacza były zbliżone. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Po 12 miesiącach odsetek pacjentów bez progresji choroby lub zgonu stosujących certynib wynosił ok. 20% [12,0; 29,2], a w grupie chemioterapii ok. 6% [1,6; 15,8].

Czas przeżycia całkowitego dla CER wynosił 18,1 msc. [13,4; 23,9] vs dla CTH 20,1 msc. [11,9; 25,1] (HR=1,0 [0,67; 1,49]). Wnioskodawca zaznaczył, iż dane w tym zakresie powinny być szczególnie rozpatrywane ze względu na możliwość przejścia pacjentów z grupy kontrolnej po progresji choroby na leczenie certynibem.

Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów stosujących certynib w ocenie zarówno niezależnej komisji jak i badacza była szybsza niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii. Nie można jednak stwierdzić,

czy różnica między grupami jest istotna statystycznie. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ocena niezależnej komisji) wyniósł - CER - 6,7 msc. [5,3; 52,3] vs CTH 7,4 msc. [5,4; 12,1].

Jakość życia pacjentów badano przy użyciu kwestionariuszy LCSS, EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ C30 oraz EQ-5D-5L. Na podstawie kwestionariusza LCSS u pacjentów stosujących certynib zamiast chemioterapii zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie się czasu do pogorszenia jakości życia chorych (CER – mediana 18 msc. [13,4; n/o] vs CTH – mediana 4,4 msc. [1,6; 8,6]). W przypadku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 sytuacja jest podobna.

CER (ASCEND-1, ASCEND-2)

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła średnio od ok. 6 miesięcy do ok. 8, w zależności od wszystkich czynników (oceniana populacja, kto oceniał itd.). Wyniki były porównywalne z badaniem ASCEND-5.

W badaniu ASCEND-1 po 12 miesiącach u 27,2% [19,8; 35,1] chorych stosujących certynib nie odnotowano progresji choroby lub zgonu według oceny badacza. Odsetek pacjentów po 12 miesiącach w badaniu ASCEND-2 wyniósł 24,5% [14,4; 35,9].

W badaniu ASCEND-1 mediana OS wynosi 16,7 miesięcy [14,8; n/o], a w badaniu ASCEND-2 14,9 miesięcy [13,5; n/o]. Wyniki z tych badań są porównywalne do badania ASCEND-5. W badaniu ASCEND-1 ogólnie (w zależności od populacji, badania itd.) kontrolę choroby zaobserwowano u od ok. 63% do ok. 85% pacjentów.

W badaniu ASCEND-2 z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wynika, że pacjenci włączeni do badania wykazywali pogorszenie w zakresie zaburzeń żołądka i jelit w porównaniu do wartości początkowych.

Analiza bezpieczeństwa – populacja po chemioterapii i kryzotylinie

CER vs CTH (ASCEND-5)

Odsetek zgonów w grupie pacjentów stosujących certynib (13%) był większy niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii (4,4%) OR=3,24 [1,14; 9,24]; RD=0,09 [0,01; 0,16]; NNH=11 [6; 100].

W częstości występowania ciężkich działań niepożądanych brak jest istotnie statystycznych różnic między analizowanymi grupami.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz związane ze stosowanym leczeniem były odnotowywane z podobną częstością w grupie badanej i kontrolnej.

CER (ASCEND-1, ASCEND-2)

W badaniach nie zaobserwowano zgonów w związku z leczeniem, jedynie w badaniu ASCEND-1 jeden zgon był następstwem zdarzenia niepożądanego. Ogółem zgonów było u od ok.28 do 33% pacjentów.

Ogółem działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia zostały odnotowane u ok. 51% pacjentów. U ok. 12-17% pacjentów odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem (ogółem). W sumie odnotowano u ok. 41-48% pacjentów ciężkie zdarzenia niepożądane, a u ok. 59% pacjentów z przerzutami do mózgu

Skuteczność praktyczna (Bendaly 2017, Chiari 2015, Gainor 2015, Metro 2017, Cadranel 2018)

Mediana PFS u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem ALK w badaniach wynosiła od ok. 7 do ok. 13 miesięcy w ogólnej populacji. Na podstawie badania Metro 2017 prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 54%, a 12-miesięcznego ok. 33%.

Mediana OS z badań jednoramiennych wynosiła od 15,5 do 22 miesięcy. U 28 (40%) osób stosujących certynib zaobserwowano zgon (badanie Metro 2017). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosi 9,5 miesiąca. W badaniu Metro 2017 w grupie pacjentów stosujących certynib nie odnotowano zgonu w zakresie działań niepożądanych. Natomiast w badaniu Cadranel 2018 odnotowano 8 zgonów.

W badaniu Cadranel 2018 działania niepożądane ogółem odnotowano u ok. 57% pacjentów, a o ciężkim nasileniu u ok. 36%. Większość działań niepożądanych odnotowanych w badaniu Metro 2017 miała stopień nasilenia 1. lub 2. Najczęstszymi działaniami z tej grupy były m.in.: biegunka (30%), ból brzucha (25,7%) i zmęczenie (24,3%). Analiza zdarzeń niepożądanych dotyczyła występowania zaburzeń żołądka i jelit. W grupie pacjentów stosujących certynib u 22% (9) pacjentów wystąpiły właśnie takie zaburzenia.

II linia leczenia – populacja po jedynie chemioterapii

Dodatkowo w ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił analizę dotyczącą II linii leczenia certynibem. Jednak włączone badanie nie spełnia predefiniowanych kryteriów PICO, więc wyniki zostały zaprezentowane w ramach analizy dodatkowej. Analiza opiera się na badaniu Tan 2016, które polegało na zestawieniu skuteczności certynibu względem kryzotyningu u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, którzy stosowali wcześniej chemioterapię. Dane analizowane w badaniu były przez autorów odpowiednio dostosowane, by zniwelować występujące różnice między chorymi stosującymi CER i KRYZ np. w zakresie rasy lub liczby uprzednio stosowanych schematów leczenia (metoda propensity score). Taka analiza jest obciążona ryzykiem błędu, dlatego należy te wyniki interpretować z ostrożnością.

Wyniki:

Czas przeżycia całkowitego w grupach pacjentów stosujących certynib był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupach pacjentów przyjmujących kryzotyning. W grupie osób przyjmujących CER ryzyko wystąpienia zgonu było mniejsze niż w grupie przyjmującej KRYZ. W populacji ogółem HR wyniósł 0,59 [0,46; 075], a prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia całkowitego było istotnie statystycznie większe niż w grupach KRYZ (82,6 % [74,9; 91,1] vs 66 % [62,1; 70,2]). W grupie chorych stosujących CER czas przeżycia wolnego do progresji choroby jest istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie KRYZ (mediana 13,8 msc. vs 8,3 msc.). Całkowity odsetek odpowiedzi był zbliżony w obydwu grupach i nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między nimi. W zakresie odpowiedzi całkowitej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść KRYZ (KRYZ 8 osób – 1,4% vs CER 0 – 0%), a odpowiedź częściowa występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych CER niż KRYZ (odpowiednio 68,3% vs 59,8%).

W badaniu Tan 2016 nie przeprowadzono porównawczej oceny bezpieczeństwa CER względem kryzotyningu.

Analiza dodatkowa – porównanie pośrednie alektynibu z certynibem

Analizę pośrednią oparto o badanie ALUR dla ALC vs CTH oraz ASCEND-5 dla CER vs CTH. Dane dotyczące badania ASCEND-5 pochodzą z publikacji Shaw 2017 oraz raportu EMA 2017, natomiast dane dotyczące badania ALUR pochodzą z publikacji de Castro 2017a i Novello 2017b.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALUR wynosiła 6,5 mies. dla grupy ALC vs 5,8 mies. dla grupy CTH. W badaniu ASCEND-5 natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 mies. dla grupy CER vs 16,4 mies. dla grupy CTH. O różnicach w okresie obserwacji należy pamiętać podczas interpretacji wyników. Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 wzięło udział więcej pacjentów (CER: 115, CTH: 116) niż w badaniu ALUR (ALC: 72, CTH: 35). Kolejną różnicę stanowi odsetek mężczyzn w grupach aktywnie leczonych w obu badaniach (ASCEND-5: 41%, ALUR: 57%), rozkład płci w grupach kontrolnych można uznać za zbliżony (odpowiednio 47% i 49%). Różny był również odsetek pacjentów stosujących DOC w ramach CTH (ASCEND-5: 65%, ALUR: 74%) i PMX (ASCEND-5: 35%, ALUR: 26%). W obu badaniach dominował gruczolakorak (ASCEND-5: 97%, ALUR: 100%). W obu badaniach dopuszczalny był cross-over w przypadku braku skuteczności stosowanej terapii. Pod względem oceny ryzyka błędu w skali Cochrane oba badania zostały ocenione w ten sam sposób (ryzyko błędu niskie we wszystkich domenach poza zaślepieniem pacjentów i personelu, gdzie ryzyko określono na wysokie – brak zaślepienia). Podczas interpretacji wyników porównania pośredniego należy mieć na uwadze m. in. ograniczenia i różnice opisane powyżej.

W porównaniu pośrednim wykazano, że ALC w porównaniu z CER przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza (HR=0,38 [0,18; 0,77], natomiast na podstawie oceny niezależnej komisji różnica nie wykazała istotności statystycznej (HR=0,65 [0,33; 1,31]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) (HR=0,89 [0,32; 2,44]).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie odpowiedzi na leczenie czy wskaźnika kontroli choroby. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, SAE uznanych za związane z leczeniem, jak również AE prowadzących do zgonu czy też zaprzestania terapii. Pomimo braku IS można zaobserwować, że AE oraz SAE ogółem częściej występowały w grupie CER niż wśród leczonych ALC. W badaniu ALUR (ALC vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–5. stopnia. W badaniu ASCEND (CER vs CTH) szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–4. stopnia, a także w podziale na stopień 1–2., 3. oraz 4. Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia zmęczenia, zaburzeń układu pokarmowego, biegunki, wymiotów oraz nudności (niezależnie od stopnia) w grupie ALC w porównaniu z grupą CER.

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 jest określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem.

Komentarz Agencji:

Analiza wnioskodawcy dotyczy populacji węższej niż populacja uwzględniona we wnioskowanym programie lekowym. Program lekowy umożliwia włączanie pacjentów, u których nastąpiła „progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”.

Analiza w żaden sposób nie odnosi się do pacjentów:

- leczonych wcześniej jedynie chemioterapią,
- leczonych wcześniej jedynie kryzotynibem,
- leczonych wcześniej jedynie alektynibem,
- leczonych wcześniej chemioterapią i alektynibem.

Niniejsza analiza uwzględnia jedynie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem. Zatem można uznać, że analiza nie jest kompletna względem zaproponowanego programu lekowego i nie umożliwia wnioskowania odnośnie opłacalności podjęcia decyzji o refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.

Populacja

Analiza odnosi się do dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych chemioterapią oraz kryzotynibem – stosowanie certynibu w ramach III linii leczenia.

Komentarz Agencji:

Analiza uwzględnia jedynie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem, można zatem uznać, że analiza nie jest kompletna względem zaproponowanego programu lekowego i nie umożliwia wnioskowania odnośnie opłacalności podjęcia decyzji o refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.

Dane kliniczne, na których opiera się niniejsza analiza pochodzą z badania ASCEND-5, które obejmowało pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią (1 linia chemioterapii – 88% pacjentów, 2 linie chemioterapii – 11-12% pacjentów) oraz kryzotynibem (100% pacjentów). Dla chemioterapii dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) pochodzą z publikacji Ou 2014 i odnoszą się do pacjentów po nieskuteczności kryzotynibu, którzy stosowali przed kryzotynibem 1 linię chemioterapii (20% pacjentów) lub 2 i więcej linii chemioterapii (80% pacjentów).

Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 uczestniczyli pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do CNS, leczeni lub nieleczeni, bez terapii steroidami w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania (57-59%), natomiast proponowany program lekowy nie umożliwia włączenia pacjentów z przerzutami do CNS (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”).

Interwencja

Ocenianą interwencją jest stosowanie produktu leczniczego Zykadia (certynib). Dawkowanie uwzględnione jest zgodne z aktualnym ChPL Zykadia (450 mg na dobę – 3 kapsułki).

Komparator

Ocenianą technologię porównano ze stosowaniem chemioterapii - docetaksel lub pemetreksed.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent).

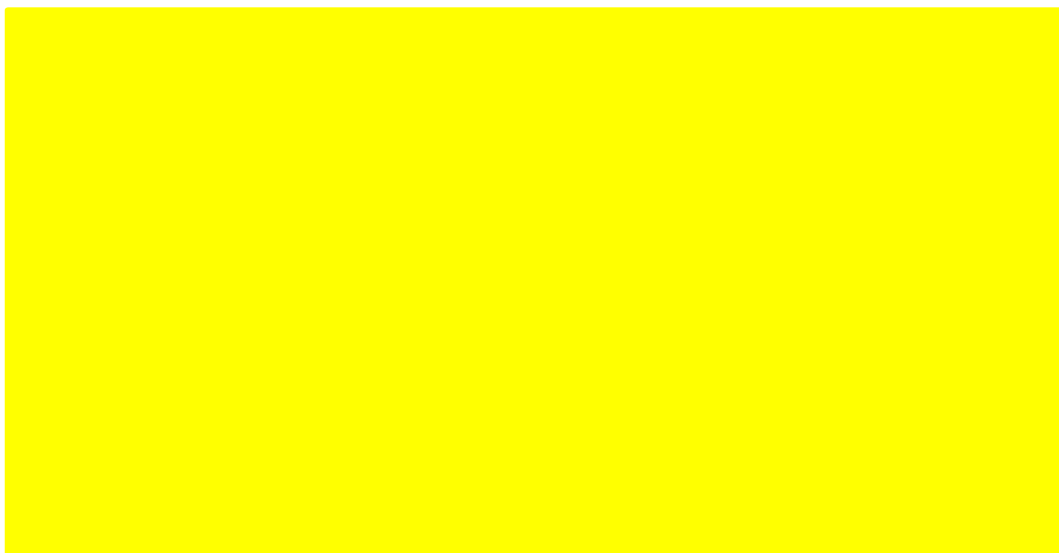
Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszącym 5 lat (na podstawie modelu wnioskodawcy około pacjentów stosujących certynib wciąż żyje).

Komentarz Agencji:

Zgodnie z APD wnioskodawcy: „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”.

Można zatem mieć wątpliwości, że wymodelowane przeżycie pacjentów stosujących certynib jest wiarygodne i najprawdopodobniej jest przeszacowane. Analiza uwzględnia pacjentów nieoperacyjnych w III i IV stadium zaawansowania (zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego), którzy leczeni byli wcześniej chemioterapią (co najmniej jedną linią) oraz kryzotynibem, zatem odnosi się do minimum III linii leczenia. Poniżej przedstawiono krzywą przeżycia uwzględnioną w modelu wnioskodawcy, wizualna inspekcja daje podstawy do uznania, że uwzględniona krzywa może, z dużą pewnością, prowadzić do przeszacowania przeżycia całkowitego, pomimo najlepszego dopasowania zgodnie z kryterium BIC.



Rysunek 2. Krzywa przeżycia całkowitego (OS) dla CER wykorzystana w modelu

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów (bezpośrednie koszty medyczne) różniące porównywane technologie: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń

niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty BSC, koszty premedykacji PEM.

Wnioskodawca zaproponował RSS polegający na [REDAKTOWANE]

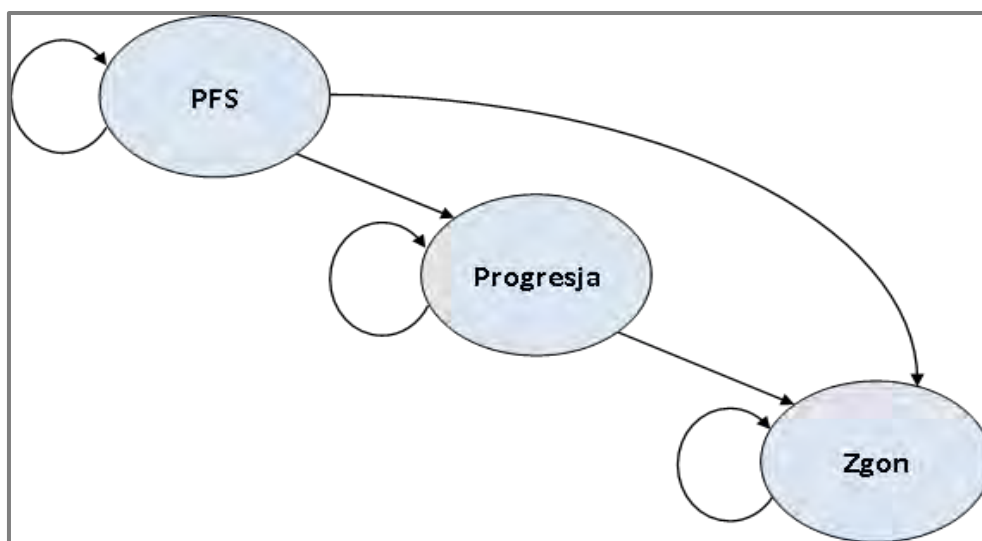
W wariantcie z RSS przyjęto, że ceny pozostałych leków uwzględnianych w analizie (w tym koszt komparatorów) są do poziomu cen z komunikatu DGL, aby uwzględnić potencjalne RSS. Należy jednak pamiętać, że oszacowane w ten sposób ceny mogą być nadal zawyżone w stosunku do realnych wydatków płatnika publicznego, ze względu na fakt, że na podstawie komunikatu DGL nie jest możliwe wnioskowanie o wszystkich typach potencjalnych mechanizmów podziału ryzyka. Natomiast w wariantcie bez RSS ceny pozostałych leków są zgodne w cenami publikowanymi w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych. Zatem zestawienie wyników analizy z RSS i bez RSS nie odzwierciedla realnego wpływu zaproponowanego RSS na wyniki analizy.

Model

Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano model farmakoekonomiczny wykonany w aplikacji MS Excel. W modelu uwzględniono trzy stany:

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

Zmiana pomiędzy stanami zachodzi w cyklach miesięcznych, w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu. Stanem początkowym modelu jest stan PFS. W stanie PFS chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu PROG) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON). Stan PROG jest stanem przejściowym. Stanem końcowym w modelu jest stan absorbujący - ZGON. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. z PFS oraz PROG. Poniżej przedstawiono strukturę uwzględnionego modelu.



Rysunek 3 Struktura wykorzystanego modelu farmakoekonomicznego.

Analiza wrażliwości

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę wielokierunkową probabilistyczną, w której uwzględniono zmienność kilku kluczowych parametrów modelu. Wykaz badanych parametrów wraz z testowanymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które

przedstawiono w analizie wrażliwości. Ponieważ krzywe PFS są dojrzałe to wykonane dopasowania mają w rzeczywistości na celu wygładzenie danych KM, nie natomiast ich ekstrapolację. Należy podkreślić, że w związku z tym niepewność związana z dopasowaniem krzywych do danych empirycznych jest niewielka.

Czas przeżycia całkowitego chorego w ramieniu CER modelowano w oparciu o dane empiryczne pochodzące z badania ASCEND-5, zaś w ramieniu komparatora (zarówno DOC jak i PEM) w oparciu o publikację *Ou 2014*. W przypadku komparatora, zdecydowano się na wykorzystanie tych danych zamiast danych pochodzących bezpośrednio z badania ASCEND-5 ze względu na znaczną niepewność wyników dla populacji leczonej docetaksem i pemetrekselem. (...). Należy przyjąć, że w zaistniałej sytuacji wykorzystanie do modelowania danych OS z innego źródła niż badanie RCT dla porównywanych technologii jest uprawnione i choć nie jest pozbawione ograniczeń, można je uznać za najlepsze rozwiązanie (best available evidence).

W badaniu ASCEND-5 nie odnaleziono informacji odnośnie powierzchni oraz masy ciała chorych, z tego względu w niniejszej analizie przeciętna powierzchnia ciała została przyjęta na podstawie publikacji *Sacco 2010*, która opisuje badanie przeprowadzone na grupie 3 613 chorych otrzymujących chemioterapię w Wielkiej Brytanii. W analizie wrażliwości testowano dodatkowo wartości stanowiące początek i koniec 95% przedziału ufności. Przeciętna masa ciała chorych została przyjęta na podstawie masy ciała chorych na podstawie „Raportu Waga i nadwaga Polaków”.

Komentarz Agencji:

Wartość punktową rocznego ryczałtu za monitorowanie we wnioskowanym programie lekowym z udziałem leku Zykadia przyjęto na poziomie ryczałtu dla obowiązującego obecnie programu lekowego: Diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

Ponadto, w analizie przyjęto liczne założenia dotyczące zużywanych zasobów związanych ze stosowaniem poszczególnych technologii medycznych. Założenia związane były zwłaszcza z wyznaczeniem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztem podania leków oraz kosztem monitorowania przebiegu terapii (...).

5.1.2 Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono kluczowe parametry wykorzystane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 67. Kluczowe parametry analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	3,5%	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta kosztów	5%	
Horyzont czasowy	Dożywotni (technicznie przyjęto 60 miesięcy)	Założenie
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba dni w cyklu	30,44	Założenie
Powierzchnia ciała [m ²]	1,79	Sacco 2010
Przeciętna masa ciała [kg]	72,51	Raport Waga i nadwaga Polaków
Próg opłacalności [PLN]	134 514	Obwieszczenie Prezesa GUS 2017

Parametr		Wartość	Źródło
Dawka dobową Zykadia [mg]		450,00	ChPL Zykadia
Jakość życia	Choroba stabilna		Data on file z badania ASCEND-5
	Odpowiedź na leczenie		
	Progresja		
Rozkład PFS	CER	Wykładniczy	Założenie
	DOC	Log-logistyczny	
	PEM	Log-normalny	
Rozkład OS	CER	Wykładniczy	
	DOC	Log-normalny	
	PEM	Log-normalny	

Tabela 68. Użyteczność stanów zdrowia

Stan zdrowia	Wariant podstawowy: Data on file z badania ASCEND-5	Nafees 2008	Chouaid 2013	Chouaid 2013a*	Nafees 2016
Choroba stabilna		0,653	0,620	0,620	0,754
Odpowiedź na leczenie		0,673	0,620	0,639	0,773
Progresja		0,473	0,460	0,460	0,095

* - w wariantach tych użyteczność dla odpowiedzi na leczenie obliczono za pomocą pomnożenia użyteczności dla choroby stabilnej przez stosunek, w jakim pozostaje użyteczność dla stanu odpowiedzi na leczenie w relacji do choroby stabilnej w publikacji Nafees 2008

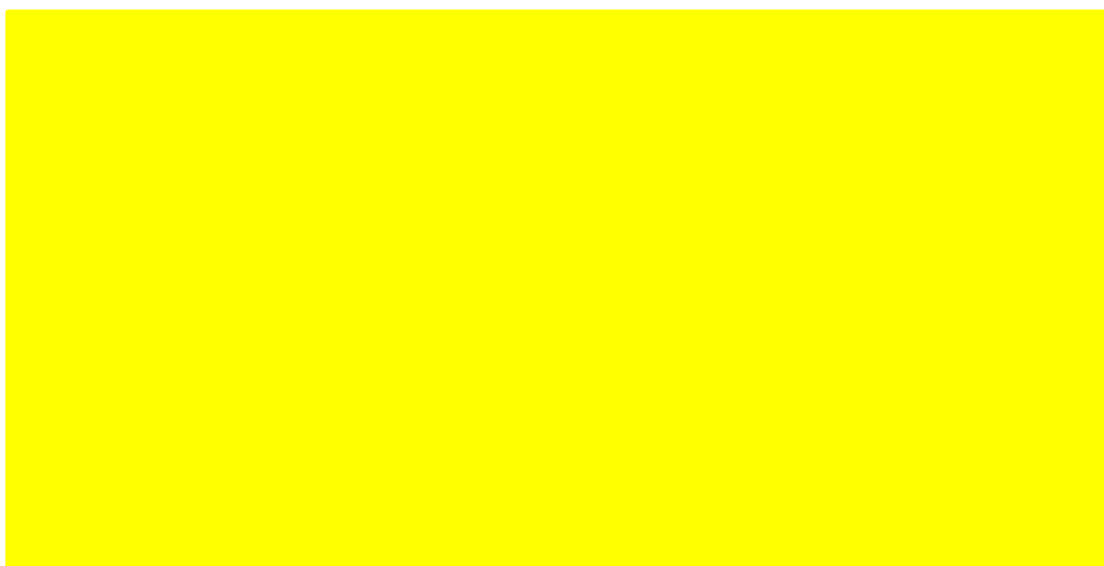
Na poniższych wykresach przedstawiono dopasowane do danych empirycznych krzywe dla PFS i OS wykorzystane na potrzeby modelowania w niniejszej analizie.



Rysunek 4. Krzywa PFS dla CER wykorzystana w modelu



Rysunek 5. Krzywa PFS dla DOC wykorzystana w modelu



Rysunek 6. Krzywa PFS dla PEM wykorzystana w modelu



Rysunek 7. Krzywa OS dla CER wykorzystana w modelu



Rysunek 8. Krzywa OS dla DOC i PEM wykorzystana w modelu

Dane kliniczne, na których opiera się niniejsza analiza pochodzą z badania ASCEND-5, które obejmowało pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią (1 linia chemioterapii – 88% pacjentów, 2 linie chemioterapii – 11-12% pacjentów) oraz kryzotynibem (100% pacjentów). Dla chemioterapii dane dotyczące przeżycia całkowitego pochodzą z publikacji Ou 2014 i odnoszą się do pacjentów po nieskuteczności kryzotynibu, którzy stosowali przed kryzotynibem 1 linię chemioterapii (20% pacjentów) lub 2 i więcej linii chemioterapii (80% pacjentów). Należy zwrócić uwagę na heterogeniczność uwzględnionych w ten sposób populacji – m.in. dane dla DOC/PEM uwzględniają wyższy odsetek pacjentów po 2 i więcej kursach chemioterapii przed kryzotynibem (80%) w stosunku do danych dla CER (11%). Dodatkowo dane dla DOC/PEM uwzględniają jedynie pacjentów bez częściowej/całkowitej odpowiedzi na kryzotynib. Powyżej opisane różnice w populacjach CER vs DOC/PEM mogą mieć wpływ na wyniki analizy.

Poniższe tabele zawierają dane wykorzystane w celu oszacowania kosztów poszczególnych ramion modelu.

Tabela 69. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Substancja czynna	Droga podania, długość cyklu	Dawkowanie	Dawka leku [mg] na cykl modelu	Źródło
Certynib	Doustnie, raz na dobę o tej samej porze dnia	450 mg	13 696,88	Chpl Zykadia
Docetaksel	Jednogodzinny wlew raz na trzy tygodnie	75 mg/m ² p.c.	194,58	Chpl Docetaxel Accord
Pemetreksed	10-minutowy wlew na początku każdego 21-dniowego cyklu	500 mg/m ² p.c.	1 297,22	Chpl Alvogen

Tabela 70. Ceny leków uwzględnione w analizie wnioskodawcy (wartość bez RSS / z RSS) [PLN]

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Wysokość limitu finansowania	Koszt NFZ na miligram
Docetaksel					2,76 / 0,75
Pemetreksed					4,36 / 0,97
Certynib					/

Tabela 71. Koszty leków uwzględnione w analizie wnioskodawcy [PLN]

Substancja	Długość cyklu leczenia [dni]	Dawka [mg] na cykl leczenia	Liczba cykli leczenia w trakcie cyklu w modelu	Dawka leku [mg] na cykl modelu	Koszt na cykl modelu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 72. Koszt podania leków na cykl

Substancja	Koszt podania [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 73. Koszty leczenia działań niepożądanych

Substancja	Koszt leczenia DN [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 74. Koszty monitorowania leczenia

Substancja	Koszt monitorowania [PLN]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

5.2 Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1 Wyniki analizy podstawowej

Interpretując wyniki z RSS i bez RSS należy mieć na uwadze, że w wariancie bez RSS nie uwzględniono RSS dla wszystkich leków (technologia wnioskowana i komparatory), natomiast w wariancie z RSS uwzględniono zaproponowany przez wnioskodawcę RSS oraz potencjalne RSS komparatorów (dane kosztowe na podstawie komunikatu DGL).

Tabela 75. Wyniki analizy podstawowej, [redacted] % dla wszystkich leków, CER vs DOC

Parametr	cerytynib	docetaksel	CER vs DOC
Efekty zdrowotne			
Lata życia (LY) łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lata życia w zdrowiu (QALY) łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty			
Koszty leków i ich podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt sumaryczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			ICER [PLN/LYG]
			[redacted]
			ICUR [PLN/QALY]
			[redacted]

* - bez RSS / z RSS

Tabela 76. Wyniki analizy podstawowej, [redacted] dla wszystkich leków, CER vs PEM

Parametr	cerytynib	pemetreksed	CER vs PEM
Efekty zdrowotne			
Lata życia (LY) łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lata życia w zdrowiu (QALY) łącznie	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty			
Koszty leków i ich podania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt sumaryczny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			ICER [PLN/LYG]
			[redacted]
			ICUR [PLN/QALY]
			[redacted]

* - z RSS / bez RSS

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

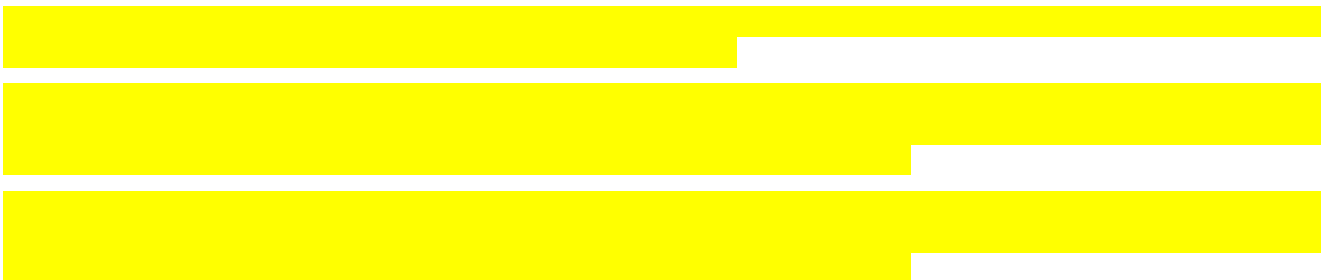
[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.2.2 Wyniki analizy progowej

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



5.2.3 Wyniki analiz wrażliwości

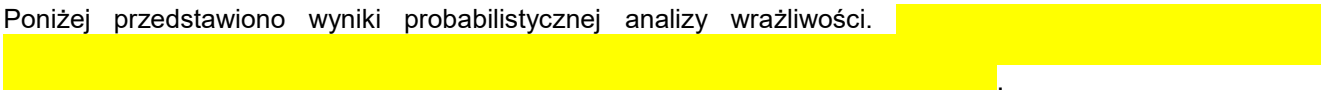
Poniżej przedstawiono wykaz parametrów testowanych oraz wyniki wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości.

[Redacted]

Tabela 77. Parametry uwzględnione w ramach wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości

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

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

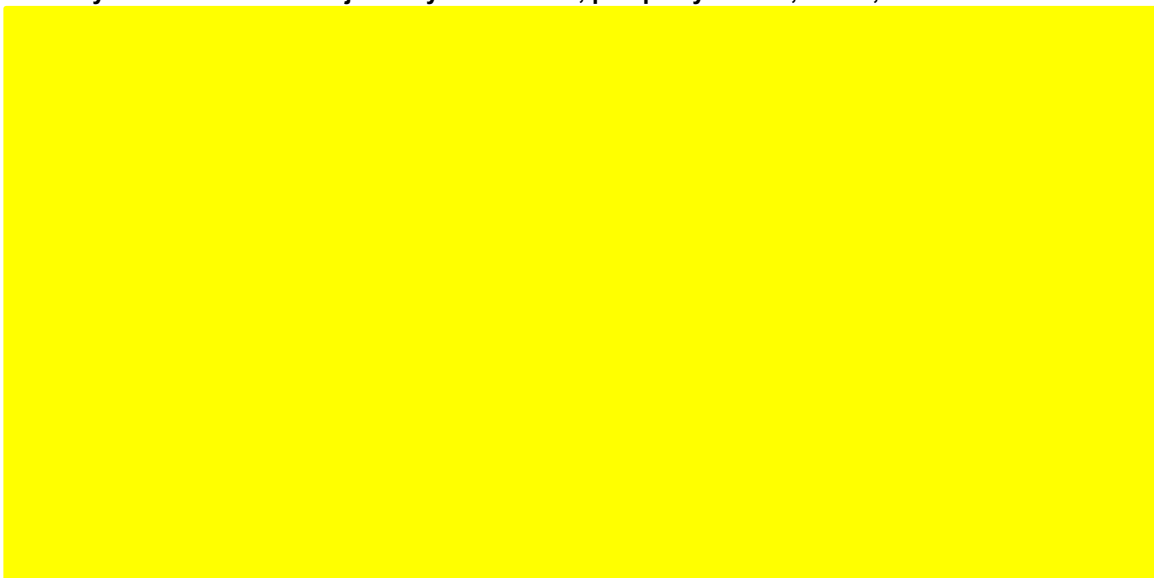




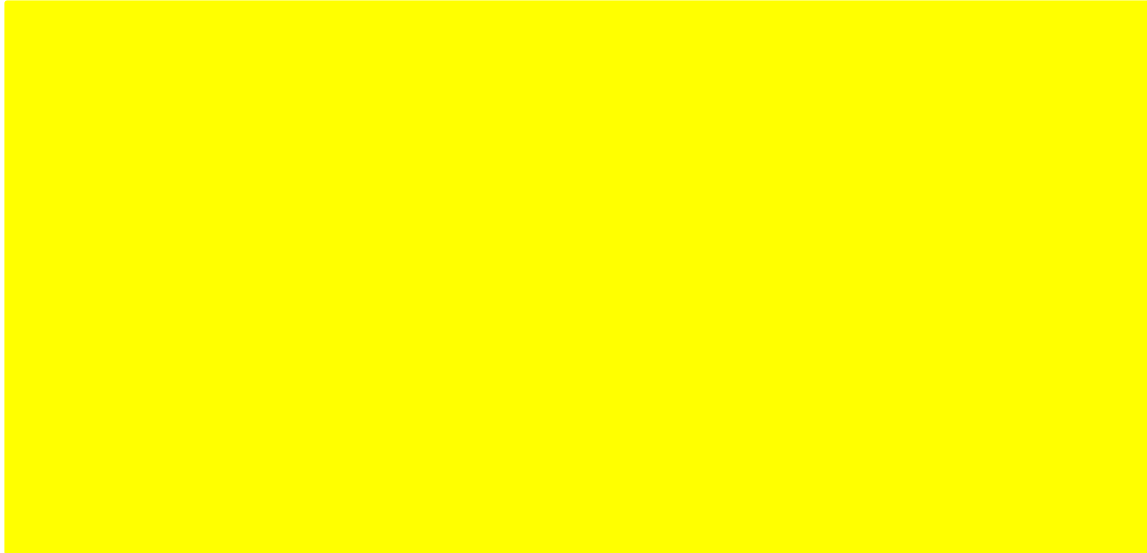
Rysunek 9. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, perspektywa NFZ, bez RSS; CER vs DOC



Rysunek 10. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, perspektywa NFZ, z RSS; CER vs DOC



Rysunek 11. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, perspektywa NFZ, bez RSS; CER vs PEM



Rysunek 12. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości, perspektywa NFZ, z RSS; CER vs PEM

Poniżej przedstawiono parametry testowane oraz wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 78. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości

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

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. [redacted]

Rysunek 13. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, CER vs DOC, perspektywa NFZ, z RSS, procentowa zmiana względem wariantu podstawowego



Rysunek 14. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, CER vs PEM, perspektywa NFZ, z RSS, procentowa zmiana względem wariantu podstawowego

5.3 Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 79. 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?	NIE	Analiza dotyczy populacji dużo węższej niż wnioskowana – uwzględnia jedynie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią oraz kryzotybinem. Analiza w żaden sposób nie odnosi się do znacznej części populacji wnioskowanej, czyli pomija pacjentów leczonych wcześniej: tylko chemioterapią, tylko kryzotybinem, tylko alektyn bem oraz chemioterapią i alektyn bem.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Dla przedstawionych wyników (pacjenci po chemioterapii i kryzotylinie) porównano się z właściwym komparatorem. Zdaniem Agencji zasadne byłoby przedstawienie dodatkowego porównania z alektynibem, który choć nie jest refundowany, uzyskał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT. Brak jest jednak porównań dla większości wnioskowanych populacji (pacjenci leczeni wcześniej: ty ko chemioterapią, tylko kryzotylinie, tylko alektynibem oraz chemioterapią i alektynibem).
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 / NIE	Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) dla komparatorów (DOC i PEM) nie pochodzą z badania ASCEND-5 (wnioskowanie odnośnie OS zaburzone przez wysoki cross over z ramienia chemioterapii do ramienia certynibu – ok 67% pacjentów). Z powodu wysokiego odsetka cross over w badaniu ASCEND-5 uwzględniono dane z publikacji Ou 2014 odnoszące się do pacjentów po nieskuteczności kryzotylinie, którzy stosowali przed kryzotylinie chemioterapię. Należy zwrócić uwagę na heterogeniczność uwzględnionych w ten sposób populacji – m.in. dane dla DOC/PEM uwzględniają wyższy odsetek pacjentów po 2 i więcej kursach chemioterapii przed kryzotyline (80%) w stosunku do danych dla CER (11%). Dodatkowo dane dla DOC/PEM uwzględniają jedynie pacjentów bez częściowej/całkowitej odpowiedzi na kryzotyline. Można zatem założyć, że dane dla DOC/PEM pochodzą najprawdopodobniej od pacjentów z gorszym rokowaniem niż dane dla CER, co przekłada się na uzyskanie zaniżonych wartości ICUR.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (5 lat). Wątpliwość budzi wysoki odsetek wymodelowanych przeżyć dla ramienia certynibu (około [redacted] pacjentów wciąż żyje po 5 latach od rozpoczęcia leczenia CER w ramach co najmniej III linii leczenia). Z powodu braku danych klinicznych i konieczności estymacji danych na długi okres czasu (przy pomocy danych dla stosunkowo nielicznej grupy pacjentów, szczególnie w końcowym okresie obserwacji badania ASCEND-5) wymodelowane w długim horyzoncie czasowym wyniki zdrowotne obciążone są dużą niepewnością.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno deterministyczną jak i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Analiza wnioskodawcy dotyczy populacji węższej niż populacja uwzględniona we wnioskowanym programie lekowym. Program lekowy umożliwia włączanie pacjentów, u których nastąpiła „progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anti-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”.

Analiza w żaden sposób nie odnosi się do pacjentów:

- leczonych wcześniej jedynie chemioterapią,
- leczonych wcześniej jedynie kryzotynibem,
- leczonych wcześniej jedynie alektynibem,
- leczonych wcześniej chemioterapią i alektynibem.

Niniejsza analiza uwzględnia jedynie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem. Zatem można uznać, że analiza nie jest kompletna względem zaproponowanego programu lekowego i nie umożliwia wnioskowania odnośnie opłacalności podjęcia decyzji o refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.

Zdaniem Agencji zasadne byłoby przedstawienie dodatkowego porównania z alektynibem, który choć nie jest refundowany, uzyskał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT.

Dane kliniczne, na których opiera się niniejsza analiza pochodzą z badania ASCEND-5, które obejmowało pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią (1 linia chemioterapii – 88% pacjentów, 2 linie chemioterapii – 11-12% pacjentów) oraz kryzotynibem (100% pacjentów). Dla chemioterapii dane dotyczące przeżycia całkowitego pochodzą z publikacji Ou 2014 i odnoszą się do pacjentów po nieskuteczności kryzotynibu, którzy stosowali przed kryzotynibem 1 linię chemioterapii (20% pacjentów) lub 2 i więcej linii chemioterapii (80% pacjentów). Należy zwrócić uwagę na heterogeniczność uwzględnionych w ten sposób populacji – m.in. dane dla DOC/PEM uwzględniają wyższy odsetek pacjentów po 2 i więcej kursach chemioterapii przed kryzotynibem (80%) w stosunku do danych dla CER (11%). Dodatkowo dane dla DOC/PEM uwzględniają jedynie pacjentów bez częściowej/całkowitej odpowiedzi na kryzotynib. Można zatem założyć, że dane dla DOC/PEM pochodzą najprawdopodobniej od pacjentów z gorszym rokowaniem niż dane dla CER, co przekłada się na uzyskanie zaniżonych wartości ICUR.

Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 uczestniczyli pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do CNS, leczeni lub nieleczeni, bez terapii steroidami w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania (57-59%), natomiast proponowany program lekowy nie umożliwia włączenia pacjentów z przerzutami do CNS (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”).

Warto zwrócić uwagę, że zestaw użyteczności przyjęty na potrzeby analizy podstawowej generuje wyniki najkorzystniejsze dla ocenianej technologii, każdy ze scenariuszy analizy wrażliwości, w którym testowano odmienne wartości użyteczności cechował wzrost wartości ICUR (wzrost ICUR dla CER vs DOC: ██████████ CER vs PEM: ██████████). Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia miały największy wpływ na wyniki analizy testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Przy tak jednostronnej tendencji można oczekiwać, że wartość ICUR z analizy podstawowej jest niedoszacowana (na korzyść wnioskowanej technologii).

Kolejnym ograniczeniem jest brak danych długookresowych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) pacjentów, co wymusza konieczność estymacji danych na dłuższy okres czasu niż dane empiryczne (ograniczenie niezależne od przyjęcia danych odnośnie OS dla komparatora z innego źródła niż dla interwencji ocenianej). Wątpliwości budzi wysoki odsetek wymodelowanych przeżyć dla ramienia certynibu (około [redacted] pacjentów wciąż żyje po 5 latach od rozpoczęcia leczenia CER w ramach co najmniej III linii leczenia). Zgodnie natomiast z APD wnioskodawcy: „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”.

Można zatem mieć wątpliwości, że wymodelowane przeżycie pacjentów stosujących certynib jest wiarygodne i najprawdopodobniej jest przeszacowane. Analiza uwzględnia pacjentów nieoperacyjnych w III i IV stadium zaawansowania (zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego), którzy leczeni byli wcześniej chemioterapią (co najmniej jedną linią) oraz kryzotynibem, zatem odnosi się do III linii leczenia. Z powodu braku danych klinicznych i konieczności estymacji danych na dłuższy okres czasu (przy pomocy danych dla stosunkowo nielicznej grupy pacjentów, szczególnie w końcowym okresie obserwacji badania ASCEND-5) należy uzyskane wyniki interpretować z dużą ostrożnością, z powodu dużej niepewności wymodelowanych efektów.

[redacted]

Należy zaznaczyć, że w wariancie z RSS przyjęto, że ceny wszystkich leków uwzględnianych w analizie (w tym koszt komparatorów) uwzględniają potencjalne RSS (dane z komunikatu DGL). Należy jednak pamiętać, że oszacowane w ten sposób ceny mogą być zawyżone w stosunku do realnych wydatków płatnika publicznego, ze względu na fakt, że na podstawie komunikatu DGL nie jest możliwe wnioskowanie o wszystkich typach potencjalnych mechanizmów podziału ryzyka. Natomiast w wariancie bez RSS ceny wszystkich leków nie uwzględniają RSS, zatem na podstawie zestawienia wyników z RSS i bez RSS nie jest możliwe wnioskowanie o realnym wpływie zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka na wyniki analizy.

Powierzchnia ciała chorych jest parametrem mającym znaczenie dla dawkowania komparatorów – certynib podawany jest 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 (1,78 m²). Inne analizy dotyczące zaawansowanego raka płuca przyjmowały tutaj różne podejścia – identyczną wartość i źródło jak dla Zykadii zastosowano w AWA Xalkori z 2018 r., ale jest ona wyższa od tej podanej w analizie ekonomicznej dla leków Odpivo, Tagrisso i Keytruda, ocenianych w 2017 r. Jest też wyższa od zastosowanej w ostatniej AWA dla alektynibu, gdzie posłużono się wartością [redacted] m². Jednak na podstawie analizy wrażliwości można założyć, że zmienność tego parametru ma marginalny wpływ na wyniki analizy.

Analizy Agencji zidentyfikowali również, że koszt hospicjum stacjonarnego zmienił się bez wyjaśnienia względem analizy przedłożonej przez wnioskodawcę przed uzupełnieniem względem wymagań minimalnych – z 54,70 PLN na 315,31 PLN za osobodzień

5.3.2 Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym.

Należy jednak podkreślić, że w niniejszej analizie wartości parametrów dotyczących efektywności określono na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyników na dłuższy horyzont czasowy, co wpływa na ograniczenie wiarygodności wyników.

Dane dotyczące przeżycia całkowitego dla CER pochodzą z innego źródła niż dla DOC/PEM (odpowiednio ASCEND-5 i Ou 2014), zatem dane dotyczące OS dotyczą de facto innych populacji.

5.3.3 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Na potrzeby walidacji konwergencji uwzględniono 3 publikację odnoszące się do analogicznego problemu decyzyjnego z aktualnie ocenianym (Hurry 2016, Zhou 2015 i Zhou 2015a).

Na podstawie analizy konwergencji można stwierdzić, że oceniany model generuje zdecydowanie większe efekty zdrowotne (QALY) w stosunku do wyników przedstawionych w odnalezionych publikacjach – zawyżenie o około 50%. W stosunku do komparatorów (PEM) można, na podstawie Hurry 2016 i Zhou 2015, stwierdzić, że efekty generowane przez oceniany model są zbieżne z publikacjami. Można zatem wnioskować, że wyniki inkrementalne dotyczące efektów zdrowotnych są przeszacowane w stosunku do wyników przedstawionych w odnalezionych publikacjach, a co za tym idzie współczynnik ICUR jest zaniżony (uwzględniając inkrementalne efekty zgodnie z publikacjami ICUR rośnie o około 52%).

W publikacji Hurry 2016 przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla certynibu oraz pemetreksedu. Analiza wykonana była w 4-letnim horyzoncie czasowym (w porównaniu do 5-letniego w niniejszej analizie). Uzyskane wyniki odbiegają od wyników uzyskanych w niniejszej analizie, szczególnie duża różnica widoczna jest pod względem stosunku wymodelowanych LYG/QALY co sugeruje uwzględnienie innych wartości użyteczności stanów zdrowia. Dla certynibu uzyskano 1,61 LYG i 0,86, natomiast w niniejszej analizie (dostosowując horyzont czasowy – 4 lata i stopy dyskontowe dla efektów zdrowotnych – 5%) uzyskano [redacted], widać zatem, że wykorzystany przez wnioskodawcę model generuje większe efekty zdrowotne (LYG wyższe o ok. [redacted] natomiast QALY wyższe o ok. [redacted]). Średnia wartość użyteczności z publikacji Hurry 2016 wynosi 0,534 natomiast na podstawie niniejszego modelu jest to [redacted], zatem pod względem tego parametru również odnotowano dużą różnicę. W odniesieniu do pemetreksedu wyniki niniejszej analizy są zbliżone do wyników z Hurry 2016: LYG odpowiednio [redacted] i 0,75 ([redacted]), QALY odpowiednio [redacted] i 0,42 (wynik na podstawie ocenianego modelu niższy, co wynika z odmiennych zestawów użyteczności), średnia użyteczność odpowiednio [redacted] i 0,56.

Podsumowując w stosunku do wyników opublikowanych w publikacji Hurry 2016 oceniany model generuje wyższe efekty zdrowotne dla certynibu i zbliżone dla pemetreksedu, a co za tym idzie większe różnice efektów stosowania CER vs PEM. W publikacji Hurry 2016 oszacowano inkrementalne QALY na wartość 0,44, natomiast na podstawie ocenianego modelu jest to [redacted], zatem około [redacted] więcej. Można zatem wnioskować, że współczynnik ICUR generowany przez oceniany model, w stosunku do modelu uwzględnionego w Hurry 2016, jest zdecydowanie zaniżony – na korzyść ocenianej technologii. Uwzględniając inkrementalne efekty na podstawie Hurry 2016 i koszty na podstawie ocenianego modelu, współczynnik ICUR dla porównania CER vs PEM w 4-letnim horyzoncie czasowym wyniósł z perspektywy NFZ [redacted] PLN/QALY bez RSS (zamiast [redacted] PLN/QALY) i [redacted] PLN/QALY z RSS (zamiast [redacted] PLN/QALY).

Abstrakt Zhou 2015 przedstawia wyniki identyczne jak w publikacji Hurry 2016, zatem wnioski z niego płynące również są analogiczne – niniejszy model zawyża efekty dla certynibu i generuje podobne efekty dla pemetreksedu, a co za tym idzie zaniża współczynnik ICUR w stosunku do modelu przedstawionego w Hurry 2016 / Zhou 2015.

Abstrakt Zhou 2015a przedstawia wyniki analizy ekonomicznej w 10-letnim horyzoncie czasowym. Oszacowane efekty zdrowotne dla certynibu w populacji po inhibitorach ALK to 0,94 QALY, natomiast efekty oszacowane z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy to [redacted] QALY (przy 3,5% stopach dyskontowych dla efektów) i [redacted] QALY (przy [redacted] stopach dyskontowych dla efektów). Zatem widoczne jest przeszacowanie inkrementalnych wyników zdrowotnych na poziomie około [redacted] w stosunku do danych przedstawionych w abstrakcie Zhou 2015a.

5.3.4 Obliczenia własne Agencji

Wyniki i założenia przeprowadzonych obliczeń własnych przedstawiono w rozdziale 5.2.1 „Wyniki analiz podstawowej” oraz 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

5.4 Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, w ramach proponowanego programu lekowego.

Niniejsza analiza uwzględnia jednak jedynie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotylinbem. Zatem można uznać, że analiza nie jest kompletna względem zaproponowanego programu lekowego i nie umożliwia wnioskowania odnośnie opłacalności podjęcia decyzji o refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.

Ocenianą technologię (certynib w dawce 450 mg na dobę) porównano ze stosowaniem chemioterapii - docetaksel lub pemetreksed. Wykonano analizę użyteczności – kosztów (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (5 lat) z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ+ pacjent). Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych

W analizie uwzględniono koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty BSC, koszty premedykacji PEM.

Wnioskodawca zaproponował RSS polegający na [REDACTED]

Warto zwrócić uwagę, że zestaw użyteczności przyjęty na potrzeby analizy podstawowej generuje wyniki najkorzystniejsze dla ocenianej technologii, w każdym ze scenariuszy analizy wrażliwości, w którym testowano odmienne wartości użyteczności cechował wzrost wartości ICUR (wzrost ICUR dla CER vs DOC: 23-88%; CER vs PEM:32-231%). Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia miały największy wpływ na wyniki analizy testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Przy tak jednostronnej tendencji można oczekiwać, że wartość ICUR z analizy podstawowej jest niedoszacowana (na korzyść wnioskowanej technologii).

Na podstawie analizy konwergencji można stwierdzić, że oceniany model generuje zdecydowanie większe efekty zdrowotne (QALY) w stosunku do wyników przedstawionych w odnalezionych publikacjach – zawyżenie o około 50%. W stosunku do komparatorów (PEM) można, na podstawie Hurry 2016 i Zhou 2015, stwierdzić, że efekty generowane przez oceniany model są zbieżne z publikacjami. Można zatem wnioskować, że wyniki inkrementalne dotyczące efektów zdrowotnych są przeszacowane w stosunku do wyników przedstawionych w odnalezionych publikacjach, a co za tym idzie współczynnik ICUR jest zaniżony (uwzględniając inkrementalne efekty zgodnie z publikacjami ICUR rośnie o około 52%).

Wyniki:

[REDACTED]

Interpretując wyniki z RSS i bez RSS należy mieć na uwadze, że w wariancie bez RSS nie uwzględniono RSS dla wszystkich leków (technologia wnioskowana i komparatory), natomiast w wariancie z RSS uwzględniono zaproponowany przez wnioskodawcę RSS oraz potencjalne RSS komparatorów (dane kosztowe na podstawie komunikatu DGL).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1 Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

II linia leczenia NDRP

„Celem niniejszego opracowania dla leku Zykadia (CER, certynib) stosowanego II linii leczenia (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii), u dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a także finansowe konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zykadia w przedstawionym wskazaniu.”

III linia leczenia NDRP

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zykadia w przedstawionym wskazaniu.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oraz wyłącznie z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że certynib nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że certynib jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja docelowa

II linia leczenia NDRP (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii)

III linia leczenia NDRP (pacjenci wcześniej leczeni kryzotynibem)

Udziały

II linia leczenia NDRP (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii)

Wnioskodawca przyjął, iż w pierwszym roku lek Zykadia [redacted], co jest podyktowane większą skutecznością od obecnie stosowanego kryzotynibu.

III linia leczenia NDRP (pacjenci wcześniej leczeni kryzotynibem)

Tabela 80. Udziały w kolejnych lata refundacyjnych dla CER i komparatorów [Źródło: BIA wnioskodawcy – ankieta ekspercka]

Udziały w rynku	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
		I rok refundacji	II rok refundacji
winorelbina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
gemcytabina	[redacted]	[redacted]	[redacted]
docetaksel	[redacted]	[redacted]	[redacted]
pemetreksed	[redacted]	[redacted]	[redacted]
dwulekowa chemioterapia z udziałem związków platyny	[redacted]	[redacted]	[redacted]
paklitaksel	[redacted]	[redacted]	[redacted]
certynib	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty

II linia leczenia NDRP (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii)

Dawkowanie certynibu i kryzotynibu zgodne z ChPL. W przypadku certynibu, 450 mg raz na dobę w czasie posiłku o tej samej porze każdego dnia. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne. Kryzotynib podawany jest w dawce 250 mg doustnie dwa razy na dobę, przyjmowanej w sposób ciągły.

Komentarz Agencji

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.

Cenę zbytu netto leku Zykadia 150 mg, 150 tabl. otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [redacted] PLN (CHB: [redacted]; cena za 1 mg: [redacted]), przy założeniu o refundacji w odrębnej grupie limitowej. Wnioskodawca zaproponował RSS, zgodnie z którym [redacted]

Lek kryzotynib jest refundowany w II linii leczenia NDRP w ramach PL. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (wariant bez RSS) urzędowa cena zbytu netto wynosi 26 018,19 (CHB: 27 319,10), zarówno za opakowanie 200 mg, jak i 250 mg (1,82 PLN/mg). Ceny oszacowane na podstawie danych refundacyjnych z okresu styczeń-czerwiec 2018 wynosi 0,68 PLN za 1 mg leku.

Pozostałe koszty są nieróżniące

III linia leczenia NDRP (pacjenci wcześniej leczeni kryzotynibem)

Dawkowanie i cena leku Zykadia 150 mg. jak powyżej.

W wariantcie bez RSS wnioskodawca przyjął koszty leków zgodnie z cenami publikowanymi w Obwieszczeniu MZ, natomiast w wariantcie z RSS koszt oszacowano na podstawie aktualnych danych refundacyjnych. Wnioskodawca przyjął średni koszt za 1 mg substancji ważony udziałami prezentacji na rynku refundacyjnym.

Docetaksel podawany jest w postaci jednogodzinnego wlewu raz na trzy tygodnie w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała raz na trzy tygodnie. Docetaksel jest obecnie finansowany w ocenianym wskazaniu i wydawany pacjentom bezpłatnie. Cena leku bez RSS wynosi 2,76 PLN/mg, a z RSS – 0,75 PLN/mg.

Pemetreksed podawany jest w postaci 10-minutowego wlewu dożylnego w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia w dawce 500 mg/m² p.c. Pemetreksed jest obecnie finansowany w ocenianym wskazaniu i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Cena leku za 1 mg wynosi 4,36 PLN i 0,97 PLN, odpowiednio bez i z RSS.

Gemcytabina podawana jest w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego raz w tygodniu przez trzy tygodnie w dawce 1000 mg/m² p.c. Następnie następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Następnie cały czterotygodniowy cykl leczenia jest ponownie powtarzany. Lek jest obecnie finansowany i wydawany pacjentom bezpłatnie w analizowanym wskazaniu. Cena leku bez RSS wynosi 0,10 PLN/mg oraz 0,05 PLN/mg.

Winorelbina może być podawana choremu dożylnie w dawce 25-30 mg/m² p.c. jeden raz na tydzień, oraz w kapsułce, którą należy połknąć bez rozgryzania w dawce 60-80 mg/m² p.c. raz w tygodniu. Lek jest obecnie finansowany w ocenianym wskazaniu i wydawany pacjentom bezpłatnie. Cena winorelbiny podawanej doustnie wynosi 9,17 PLN/9,16 PLN (bez RSS/z RSS), a podawanej dożylnie: 2,33 PLN / 2,20 PLN (bez RSS / z RSS).

Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m² p.c. we wlewie dożylnym trwającym trzy godziny, a następnie podanie cisplatyny w dawce 80 mg/m² p.c. z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia. Leki są obecnie finansowane w ocenianym wskazaniu i wydawane bezpłatnie pacjentom. Cena za 1 mg paklitakselu to 0,74 PLN / 0,35 PLN (bez RSS/z RSS), a cisplatyny – 0,75 PLN / 0,51 PLN (bez RSS / z RSS).

Koszt podania leków wyznaczono zgodnie z Zarządzeniem NFZ 56/2018/DGL. W przypadku leków podawanych dożylnie przyjęto, że podanie będzie się odbywać w ramach porady ambulatoryjnej związanej z chemioterapią (kod świadczenia: 5.08.0000172); dla leków podawanych doustnie (winorelbina) przyjęto zerowy koszt podania.

Przeciętny koszt stosowania chemioterapii ustalono w oparciu o koszty poszczególnych komparatorów, ich koszty podania oraz udziały w rynku określonych przez ankietowanych ekspertów.

W analizie wyceniono koszt zdarzeń niepożądanych na podstawie Zarządzeń NFZ oraz publikacji Kowalski 2008 i Karnafel 2010. Ze względu na brak danych, średni koszt leczenia działań niepożądanych określono na poziomie średniej arytmetycznej z kosztów dla docetakselu oraz pemetreksedu.

Koszty monitorowania przyjęto na podstawie wyceny punktowej z Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (kody świadczeń: 5.08.08.0000011 i 5.08.08.0000010) oraz uwzględniono okresową ocenę w ramach chemioterapii (raz na dwa miesiące, kod świadczenia: 5.08.05.0000008). Po uwzględnieniu udziałów poszczególnych komparatorów w rynku na podstawie ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę wśród ekspertów klinicznych oszacowany został przeciętny koszt monitorowania chorych leczonych chemioterapią w cyklu modelu (98/2018/DGL i 56/2018/DGL).

W modelu uwzględniono zużycie technologii medycznych w ramach BSC wraz z ich kosztem, odsetki chorych stosujących poszczególne terapie oszacowano na podstawie badania ankietowego wnioskodawcy.

W modelu BIA wnioskodawcy oszacowano również koszt opieki terminalnej na podstawie badania brytyjskiego (Coyle 1999). W obliczeniach uwzględniono inflację poprzez wykorzystanie wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w roku 1999 i w roku 2015. Oryginalna wartość kosztów zaczerpnięta z literatury została przeliczona z waluty oryginalnej (GBP) na walutę obowiązującą w Polsce (PLN) zgodnie z kursem obowiązującym na dzień 27.11.2017 r. Wartość kosztów opieki paliatywnej dla Wielkiej Brytanii została zważona stosunkiem PKB na osobę w Wielkiej Brytanii do Polski.

W populacji chorych rozpoczynających terapię w pierwszym roku analizy, koszty ponoszone są w całym horyzoncie czasowym, wśród chorych rozpoczynających terapię w drugim roku analizy, koszty modelowane są wyłącznie w drugim roku.

6.1.2 Dane wejściowe do modelu

Wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81. Wykaz wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Liczba dni w cyklu	30,44	Założenie
Powierzchnia ciała [m ²]	1,79	Sacco 2010
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 6.1.1 AWA	Opinie eksperckie
CZN Zykadia bez RSS [PLN]		Dane wnioskodawcy
CZN Zykadia z RSS [PLN]		Dane wnioskodawcy
Dawka dobowa Zykadia [mg]	450,00	Chpl Zykadia

6.2 Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
II linia leczenia NDRP (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii)		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		
III linia leczenia NDRP (pacjenci wcześniej leczeni kryzotynibem)		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*wartości zbliżone do oszacowań liczebności populacji w ramach opracowania

Intepretując wyniki z RSS i bez RSS należy mieć na uwadze, że w wariantcie bez RSS nie uwzględniono RSS dla wszystkich leków (technologia wnioskowana i komparatory), natomiast w wariantcie z RSS

Tabela 83. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – II linia leczenia NDRP (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ i wspólna*	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty związane z ceną leku Zykadia		
Pozostałe koszty		
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy		
Koszty związane z ceną leku Zykadia		
Pozostałe koszty		
Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne		
Koszty związane z ceną leku Zykadia		

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ i wspólna*	
	I rok	II rok
Pozostałe koszty		
Koszty sumaryczne		

* - z RSS / bez RSS

Tabela 84. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – III linia leczenia NDRP (pacjenci wcześniej leczeni kryzotynibem) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS*)		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty związane z ceną leku Zykadia				
Pozostałe koszty				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty związane z ceną leku Zykadia				
Pozostałe koszty				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty związane z ceną leku Zykadia				
Pozostałe koszty				
Koszty sumaryczne				

*Wariant bez RSS nie uwzględnia również instrumentów podziału ryzyka dla obecnie refundowanych komparatorów w III linii leczenia NDRP u pacjentów wcześniej leczonych kryzotynibem.

Komentarz Agencji:

w wariantcie analizy BIA bez RSS, co zaburza ocenę wpływu proponowanego RSS dla leku Zykadia na inkrementalne wydatki płatnika. Niniejsza uwaga dotyczy obu wnioskowanych linii leczenia NDRP.

6.3 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 85. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
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?	?	Agencja zwraca uwagę, że obecnie w I linii leczenia NDRP ALK+ wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie kryzotyningu. Obecnie jednak preparat Xalkori (kryzotyning) nie jest refundowany w tym wskazaniu w Polsce. Ponadto, z uwagi na pozytywne stanowiska RP i Prezesa z października br. dotyczące refundacji leku Alecensa (alektynib) zarówno w I, jak i w III linii leczenia ALK+ NDRP (po niepowodzeniu terapii kryzotyningiem) nie można wykluczyć, że w horyzoncie analizy dojdzie do istotnej zmiany sytuacji refundacyjnej, a tym samym udziałów w rynku. W przeciwieństwie do certynibu, podmiot odpowiedzialny nie wnioskował o refundację alektynibu w II linii leczenia ALK+ NDRP.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów (unikalne nr PESEL) z rozpoznaniem ICD-10: C34 (rozpoznanie główne lub współistniejące) leczonych w latach 2008-2017 wskazują, że w Polsce jest obecnie ok 64 tys. osób z tym rozpoznaniem, a populacja rocznie zwiększa się o ok. 1,5%. Według danych NFZ liczba pacjentów stosujących kryzotyning w ramach PL „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w 2017 r. wynosiła 60 (II i III linia leczenia). W przypadku finansowania CER ze środków publicznych, lek ten, podobnie jak KRYZ, byłby lekiem z wyboru w II i III linii leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. W przypadku wnioskowanej III linii leczenia ALK+ NDRP wnioskodawca uwzględni tylko część wnioskowanej populacji, tj. pacjentów wcześniej leczonych kryzotyningiem. Kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL dopuszczają włączanie chorych z „progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotyning, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”, a więc populację szerszą niż PL dla KRYZ.
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	Produkt leczniczy Zykadia będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej opisano w Rozdz. 8.1. Analizy BIA wnioskodawcy „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotyningiem”

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	<p>W odniesieniu do wnioskowanej III linii leczenia przeprowadzono analizę wrażliwości poprzez testowanie wariantów skrajnych analizy oraz testowanie wybranych parametrów analizy w ramach oceny jednokierunkowej. Wnioskodawca zweryfikował następujące parametry:</p> <p>[REDAKOWANE]</p> <p>W zakresie wnioskowanej II linii leczenia podmiot przedstawił wariant minimalny i maksymalny analizy warunkowany liczebnością populacji docelowej. Nie testowano innych parametrów w ramach analizy wrażliwości.</p>

6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy

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 wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości. Powyższa walidacja nie była możliwa w przypadku części wnioskowanego wskazania dotyczącej II linii leczenia (wnioskodawca w ramach uzupełnień nie dostarczył arkusza kalkulacyjnego). Na podstawie informacji zamieszczonych w opisie BIA wnioskodawcy dot. II linii leczenia, Agencja przeprowadziła obliczenia własne, które potwierdziły poprawność przedstawionych oszacowań.

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 kryzotylinb 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 (1,78 m²). 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 Keytruda², ocenianych w 2017 r. Jest też wyższa od zastosowanej w ostatniej AWA dla alektynibu [OT.4331.28.2018], gdzie posłużono się wartością [REDAKOWANE].

Zdaniem Agencji wyniki BIA w odniesieniu do **II linii leczenia** ALK+ NDRP są niewiarygodne, ponieważ obliczenia wnioskodawcy opierają na maksymalnie uproszczonym modelu, w którym na wydatki inkrementalne mają wpływ jedynie ceny i udziały w rynku porównywanych technologii. W związku z powyższym, przedstawiona przez wnioskodawcę analiza BIA ma następujące ograniczenia, m.in.:

- zgodnie z BIA wnioskodawcy: „(...) pozostałe kategorie kosztowe, takie jak: monitorowanie, podanie leku, działania niepożądane itd. są w większości kosztami nieróżniącymi ze względu na taki sam sposób finansowania leków tj. w programach lekowych, bądź mają niewielki wpływ na łączny koszt terapii”. Wnioskodawca nie przedstawił różnic między programami lekowymi dla CER i KRYZ, a także nie określił jaki wpływ mają te różnice na inkrementalne wydatki płatnika. Na przykład, w PL dla KRYZ badania w ramach monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są co 8 tyg., podczas gdy we wnioskowanym PL dla CER takie badania są wykonywane co 12 tyg.

² AWA Tagrisso: OT.4351.7.2017; AWA Opdivo: OT.4351.2.2017; AWA Keytruda: OT.4351.18.2017

- zaproponowane przez wnioskodawcę udziały ([] w roku refundacji i [] w drugim roku refundacji) opierają się na założeniu „(...) certynib istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z kryzotynibem w populacji docelowej, można sądzić, iż certynib będzie w znacznym stopniu przejmował udziały od obecnie stosowanego kryzotynibu”. Należy podkreślić, że powyższe założenie oparte jest na danych niskiej jakości pochodzących z badań wtórnych i obciążonych licznymi ograniczeniami, które opisano w części klinicznej niniejszej AWA. Ponadto, według ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego w II linii leczenia ALK+ NDRP oprócz KRYZ (70% udziałów) stosowane są jeszcze relatywnie tanie interwencje takie jak pemetreksed, docetaksel i cytostatyki - łącznie ok. 30% udziałów. Z uwagi na powyższe, wydatki inkrementalne przy uwzględnieniu wyłącznie KRYZ mogą być zaniżone.
- Założenie o braku różnic między CER a KRYZ w zakresie bezpieczeństwa jest obciążone znaczną niepewnością. Zgodnie z AK wnioskodawcy: „W badaniu Tan 2016 nie przeprowadzono porównawczej oceny bezpieczeństwa CER względem kryzotynibu u dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dlatego też w niniejszym opracowaniu w ramach uzupełniającej oceny przedstawiono tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych u chorych otrzymujących CER i KRYZ w ramach badań klinicznych, na podstawie danych przedstawionych w ChPL Zykadia i ChPL Xalkori. Dane te wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa obu leków.” Zdaniem Agencji, tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych na podstawie ChPL to zbyt słaby dowód na brak różnic między ocenianymi interwencjami.
- Oszacowania wnioskodawcy wskazują na niewielkie różnice między porównywanymi technologiami w odniesieniu do kosztu miesięcznej terapii w wariantach z RSS. W rzeczywistości cena komparatora z RSS może być niższa, niż wynika to z analiz danych refundacyjnych. Dane DGL nie uwzględniają niektórych mechanizmów RSS, np. instrumentu podziału ryzyka na zasadzie *payaback*, a więc efektywna cena komparatora może być niższa niż wynika to z BIA wnioskodawcy, co prowadzi do zaniżenia inkrementalnych wydatków płatnika na refundację certynibu.

Według danych NFZ liczba pacjentów stosujących kryzotynib w ramach PL „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w 2017 r. wynosiła 60 osób (II i III linia leczenia). W przypadku finansowania CER ze środków publicznych, lek ten, podobnie jak KRYZ, byłby lekiem z wyboru w II i III linii leczenia pacjentów z ALK-dodatnim NDRP. Kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL dopuszczają włączanie chorych z „progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anti-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”, a więc populację szerszą niż PL dla KRYZ (II lub III linia leczenia: potwierdzenie progresji choroby po uprzednim leczeniu systemowym - chemioterapia wielolekowa z udziałem pochodnej platyny lub monoterapia).

Agencja zwraca uwagę na dynamiczną sytuację refundacyjną w analizowanym wskazaniu. Obecnie pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT otrzymał alektynib w I i III linii leczenia. Nie można również wykluczyć, że w horyzoncie BIA dojdzie do refundacji KRYZ w I linii leczenia. Wejście wspomnianych technologii do refundacji przełoży się na podział udziałów w rynku między poszczególne inhibitory ALK, a więc wydatki NFZ na sam CER będą mniejsze. Ze względu na brak bezpośrednich porównań inhibitorów ALK w konkretnych liniach leczenia, brak danych z praktyki klinicznej oraz potencjalne zmiany w sekwencjach stosowanych terapii w wyniku wprowadzania kolejnych leków do refundacji, trudno jest przewidzieć udziały poszczególnych leków w ALK+ NDRP, tym samym określić możliwe zmiany w wydatkach płatnika na refundację leczenia CER w II i III linii leczenia w ocenianym wskazaniu.

W przypadku wnioskowanej III linii leczenia ALK+ NDRP wnioskodawca uwzględnia tylko część wnioskowanej populacji, tj. pacjentów wcześniej leczonych kryzotynibem. Kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL dopuszczają włączanie chorych z „progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anti-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”, a więc populację szerszą niż przedstawiona w analizach. W BIA wnioskodawcy nie uwzględniono zatem pacjentów nieleczonych wcześniej KRYZ, a więc również nie uwzględniono KRYZ jako komparatora w III linii leczenia oraz nie odniesiono się do możliwej refundacji alektynibu w I i III linii (obecnie nierefundowany, pozytywna opinia Prezesa AOTMiT). Według prof. Pawła Krawczyka obecnie w Polsce jest 25 dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim NDRP po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii i jednego z leków anti-ALK (III linia). Dr Joanna Streb szacuje, że w przypadku refundacji wnioskowaną technologię będzie stosować 40 pacjentów. Szacunki te jednak nie uwzględniają pacjentów leczonych chemioterapią zarówno w I, jak i w II linii leczenia. Według szacunków eksperta ankietowanego przez AOTMiT, populacja chorych na ALK+ NDRP nieleczona KRYZ w II i III linii obecnie stanowi ok 30% (ok. 25 pacjentów). Można jednak uznać, że pacjenci niekwalifikujący się do KRYZ w II linii leczenia (kwalifikowani do chemioterapii), nie będą również kwalifikowani do PL dla CER w III linii leczenia. Ponadto, wprowadzenie do refundacji CER w I linii leczenia przełoży się na

stopniowe wygaszanie populacji dla CER zarówno w II, jak i III linii terapii, dodatkowo na redukcję liczebności pacjentów stosujących CER w III linii wpłynie refundacja tego leku w II linii. Ten efekt jednak będzie stopniowo ujawniał się dopiero w kolejnych latach refundacji. Należy zaznaczyć, że problemy z dostępnością do PL i badań molekularnych mogą dodatkowo ograniczać liczebność populacji. Według prof. Pawła Krawczyka „Istnieje wielki problem dostępu do innowacyjnych terapii refundowanych w ramach PL w różnych regionach Polski (brak programów w ośrodkach diagnozujących raka płuca, limitowanie kontraktów na programy lekowe (...). Wprowadzenie CER zapewne dodatkowo pogłębi ten problem”.

Udziały w III linii terapii oszacowano

Po wprowadzeniu do refundacji wnioskowanej technologii certynibu w I i II roku refundacji osiągnięte udziały w wys. kolejno ok. . Powyższe dane skonfrontowano z wartościami z ankiety eksperckiej przeprowadzonej przez AOTMiT. W swoich oszacowaniach prof. Paweł Krawczyk wskazał następujące udziały dla technologii medycznych stosowanych w II i kolejnych liniach leczenia farmakologicznego: kryzotynib (70%), pemetreksed (10%), docetaksel (15%), cytostatyki stosowane off-label, takie jak winorelbina, gemcytabina, paklitaksel (5%). W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii według eksperta certynibu przejmie 75% udziałów, KRYZ – 10%, pemetreksed – 10%, docetaksel – 15% a cytostatyki – 5%. Informację od pojedynczego eksperta należy jednak interpretować z ostrożnością. Z uwagi na fakt, że wnioskodawca nie uwzględnił KRYZ jako komparatora dla CER w III linii leczenia, nie jest możliwa weryfikacja udziałów poszczególnych technologii we wnioskowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę, że KRYZ stanowi technologię droższą niż chemioterapia, uwzględnienie KRYZ w udziałach w ramach III linii leczenia obniżyłoby wydatki NFZ na refundację CER. Jak wskazuje analiza wrażliwości, mają znaczący wpływ na wydatki NFZ. W AWA nr OT.4331.29 dotyczącej leku Alecensa (alektynib) w III linii leczenia ALK+ NDRP po niepowodzeniu terapii KRYZ Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej wskazał na 30% udział w leczeniu łącznie dla pemetreksedu i docetakselu, obok leczenia objawowego (70%), natomiast Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk oszacował rozpowszechnienie CTH na 92-95%, obok innych cytostatyków stosowanych off-label i certynibu. W niniejszej analizie nie uwzględniono leczenia objawowego jako komparatora dla wnioskowanej technologii. Jeśli w praktyce klinicznej leczenie objawowe ma istotny udział w przedmiotowej terapii, jak wskazuje Konsultant Krajowy, to inkrementalne wydatki płatnika na refundację wnioskowanej technologii mogą być niedoszacowane. Wątpliwości Agencji budzi również wysoki odsetek pacjentów stosujący winorelbina () oszacowany

W AWA dot. oceny leku Alecensa (OT.4331.29.2018) w takim samym wskazaniu wśród komparatorów dla alektynibu uwzględniono jedynie pemetreksed i docetaksel. Winorelbina jest najdroższą terapią spośród wszystkich uwzględnionych w ocenianym wskazaniu i zawyżanie jej udziału (wyoce prawdopodobnie niezgodnego ze stanem faktycznym) powoduje znaczny wzrost kosztów po stronie scenariusza istniejącego i tym samym zaniża wydatki płatnika na refundację wnioskowanej technologii.

Podsumowując, analizy wnioskodawcy nie stanowią wiarygodnej i pełnej oceny wpływu refundacji certynibu na wydatki płatnika publicznego, zarówno w II, jak i w III linii leczenia. Z ostrożnością można jednak przyjąć, że pomimo wymienionych w niniejszym rozdziale ograniczeń, wydatki NFZ na refundację CER w III linii leczenia nie powinny w istotnie odbiegać od oszacowań wnioskodawcy, w szczególności po wprowadzeniu do refundacji CER w I linii leczenia.

Ograniczenia wg BIA wnioskodawcy - III linia leczenia NDRP (pacjenci wcześniej leczeni kryzotynibem)

”

Wszystkie ograniczenia Analizy ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy.

Obecnie chorzy z populacji docelowej leczeni są przy pomocy GEM, WIN, DOC, PEM, PAK oraz dwulekowej chemioterapii z udziałem związków platyny. W związku z tym, że w ramach grup limitowych, w których finansowane są rozpatrywane chemioterapeutyki, możliwe jest leczenie również innych jednostek chorobowych, nie istniała możliwość wykonania szacunków odnośnie zużywanych obecnie zasobów w leczeniu chorych w analizowanym wskazaniu w oparciu o dane refundacyjne NFZ, co pozwoliłoby na oszacowanie populacji docelowej. W związku z tym liczebność populacji docelowej została określona w oparciu o wypowiedzi ekspertów-klinicyistów, 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 i górną granicę 95% przedziału ufności dla tej wartości.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.”

6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analiz BIA. W przypadku **wnioskowanej II linii leczenia** wariant minimalny

W przypadku **wnioskowanej III linii leczenia** w wariantcie minimalnym

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariantcie minimalnym i maksymalnym analizy z podziałem na wnioskowane linie leczenia.

Tabela 86. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne

Populacja	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok
II linia leczenia NDRP (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii)				
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	■	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■
III linia leczenia NDRP (pacjenci wcześniej leczeni kryzotynibem)				
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	■	■	■	■

Populacja	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy BIA dla wariantów skrajnych.

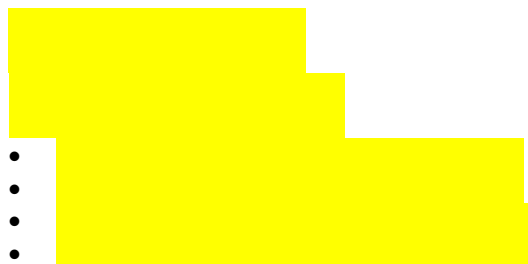
Tabela 87. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) – II linia leczenia NDRP (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalnym				
CER	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Wariant maksymalny				
CER	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Tabela 88. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) – III linia leczenia NDRP (po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS / bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
CER	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Wariant maksymalny				
CER	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

W ramach analizy dotyczącej III linii leczenia NDRP (po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem) wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości wnioskodawca testował wpływ następujących parametrów na wyniki BIA:



Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS w przypadku większości analizowanych parametrów nie przekraczają wyniku uzyskanego dla wariantu maksymalnego, z wyjątkiem wyniku dla dawki CER 600 mg (wzrost wydatków płatnika o ok. 7,12% w pierwszym roku oraz wzrost o 3,99% w drugim roku względem wariantu maksymalnego) oraz wyniku dla wariantu „60% udziału CER w I roku refundacji” (wzrost wydatków płatnika o 17,29% w pierwszym roku refundacji oraz spadek o 2,92% w II roku refundacji względem wariantu maksymalnego). Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, że dawka i udziału CER to najbardziej wrażliwe parametry spośród testowanych w analizie.

6.3.3 Obliczenia własne Agencji

Wątpliwości Agencji budził wysoki odsetek pacjentów stosujący winorelbina ()

W AWA dot. oceny leku Alecensa (OT.4331.29.2018) w takim samym wskazaniu wśród komparatorów dla alektynibu uwzględniono jedynie pemetreksed i docetaksel. Winorelbina jest najdroższą terapią spośród wszystkich uwzględnionych w ocenianym wskazaniu i zawyżanie jej udziału (wysoko prawdopodobnie niezgodnego ze stanem faktycznym) powoduje znaczny wzrost kosztów po stronie scenariusza istniejącego i tym samym zaniża wydatki płatnika na refundację wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, Agencja przeprowadziła obliczenia własne poprzez wprowadzenie do modelu wnioskodawcy korekty polegającej na usunięciu z kalkulacji udziałów dla poszczególnych technologii deklarowanych przez wspomnianego eksperta. Wprowadzenie powyższej zmiany do modelu BIA spowodowało wzrost wydatków płatnika o ok. 3% w pierwszym i 2% w drugim roku refundacji względem wariantu podstawowego.

6.4 Komentarz Agencji

Celem niniejszego opracowania dla leku Zykadia (CER, certynib) stosowanego II linii leczenia (po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii) i III linii leczenia (po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem), u dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a także finansowe konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Zykadia w przedstawionych wskazaniach.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy. W scenariuszu istniejącym założono, że w przypadku braku refundacji certynibu chorzy będą otrzymywać KRYZ (II linia leczenia) oraz chemioterapię (III linia leczenia) W scenariusz nowym, w przypadku II linii leczenia pacjentów w pierwszym roku oraz w drugim roku refundacji będzie otrzymywało wnioskowaną technologię, natomiast w przypadku III linii leczenia CER osiągnie udziały w wys. kolejno ok. (I rok refundacji) i (II rok refundacji).

Oszacowanie populacji w II linii leczenia NDRP

W przypadku wnioskowanej II linii leczenia jedyne koszty różniące to koszty terapii KRYZ i CER, natomiast w odniesieniu do wnioskowanej III linii leczenia analizowano następujące kategorie kosztowe: ceny leków, koszty

podania leków, przeciętny koszt stosowania chemioterapii, koszt zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania, zużycie technologii medycznych w ramach BSC wraz z ich kosztem, oszacowano również koszt opieki terminalnej.

Cenę zbytu netto leku Zykadia 150 mg, 150 tabl. otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [REDACTED] PLN (CHB: [REDACTED] PLN; cena za 1 mg: [REDACTED] PLN), przy założeniu o refundacji w odrębnej grupie limitowej. Wnioskodawca zaproponował RSS, zgodnie z którym [REDACTED]

Lek kryzotynib jest refundowany w II linii leczenia NDRP w ramach PL. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (wariant bez RSS) urzędowa cena zbytu netto wynosi 26 018,19 (CHB: 27 319,10), zarówno za opakowanie 200 mg, jak i 250 mg (1,82 PLN/mg). Ceny oszacowane na podstawie danych refundacyjnych z okresu styczeń-czerwiec 2018 wynosi 0,68 PLN za 1 mg leku.

Wybrane dane wejściowe do modelu przedstawiono w rozdziale 6.1.2

Ograniczenia analizy opisano w Rozdziale 6.3.1

Wyniki BIA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca nie dostarczył analizy racjonalizacyjnej dla wnioskowanej II linii leczenia ALK+ NDRP, pomimo wykazania w BIA dodatkich wydatków inkrementalnych na refundację CER w tym wskazaniu.

W przypadku wnioskowanej III linii leczenia ALK+ NDRP analiza racjonalizacyjna odnosi się jedynie do populacji wcześniej leczonych KRYZ, pomimo że do wnioskowanego PL mogą być kwalifikowani pacjenci nieleczeni uprzednio KRYZ.

Proponowanym rozwiązaniem analizy racjonalizacyjnej jest

Tabela 89. Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej [PLN]

Kategoria	RSS	Bez RSS
Wynik analizy racjonalizacyjnej		
Inkrementalny wynik BIA (wariant maksymalny)		7 943 498,29
Wynik inkrementalny		

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego (z uwzględnieniem zaproponowanego RSS) związane z finansowaniem CER we wnioskowanej III linii terapii (po uprzednim leczeniu KRYZ) wyniosą w perspektywie analizy około

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Program lekowy umożliwia włączanie pacjentów, u których nastąpiła „progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”. **Zatem program zakłada stosowanie certynibu poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label)**. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego włączani będą pacjenci:

- leczeni wcześniej jedynie chemioterapią (off-label),
- leczeni wcześniej jedynie kryzotynibem,
- leczeni wcześniej jedynie alektynibem (off-label)
- leczeni wcześniej chemioterapią i alektynibem (off-label)
- Leczeni wcześniej chemioterapią i kryzotynibem.

Dodatkowo w przypadku pacjentów leczonych wcześniej jedynie kryzotynibem (stosowanym w I linii leczenia) brak jest danych klinicznych, dostępne dane dotyczą pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią oraz kryzotynibem.

Zgodnie z zapisami PL w kryteriach kwalifikacji w pkt. 1.3.: „zaawansowanie miejscowe (stopień III – z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV) (...)” Zdaniem Agencji powyższa treść wnioskowanego PL powinna jednoznacznie określać stadium IIIb, co skróciłoby zapis oraz pozwoliło na uniknięcie sytuacji, w której to zakwalifikowano by pacjentów w stadium IIIa. Obawy Agencji są tym bardziej uzasadnione w świetle rekomendacji klinicznych PTOK 2013 „chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętniej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać RTH lub RCTH według zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB”. Należy podkreślić, iż ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny, prof. Paweł Krawczyk (AWA nr OT.4331.29.2018) jednoznacznie wskazał, że pacjenci w stopniu zaawansowania IIIA (i spełniający pozostałe kryteria kwalifikacji) nie będą mogli być leczeni we wnioskowanym programie lekowym. Agencja proponuje doprecyzować powyższe zapisy wnioskowanego PL w taki sposób, aby jednoznacznie wskazywały na leczenie NDRP w stopniu IIIB i IV z jednoczesnym odniesieniem do stopni zaawansowania raka płuc wg. UICC 2009.

- **prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk - Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Lublin**

„W programie lekowym jest zapis, że terapią CER mogą być objęci chorzy z rearanżacją genu ALK wykrytą w komórkach nowotworowych metodą FISH lub NGS. Tymczasem w całej Polsce do diagnostyki ekspresji nieprawidłowego białka ALK stosuje się technikę patomorfologiczną – immunohistochemię (IHC), jako tańszą i szybszą metodę przesiewową. U chorych z dodatnim wynikiem badania IHC (ok. 5% pacjentów) wykonuje się badanie FISH lub NGS (to drugie w Polsce praktycznie niedostępne). Badanie IHC nie jest refundowane przez NFZ, natomiast badanie FISH jest refundowane w ramach Zarządzenie Prezesa NFZ nr 66/2018. Niestety badanie FISH jest skomplikowane, czasochłonne, kosztowne i częściej niż metoda IHC daje wyniki niediagnostyczne. Istnieje konieczność unormowania istniejącej sytuacji, bo w chwili obecnej wiele szpitali, które nie posiadają programów lekowych, ale diagnozują chorych na NDRP (najczęściej szpitale pulmonologiczne), nie ma podpisanej umowy z laboratoriami na badanie rearanżacji genu ALK. Dlatego pacjenci po zdiagnozowaniu choroby są leczeni chemioterapią bez wykonanych oznaczeń rearanżacji genu ALK.”

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Zykadia u pacjentów z NDRP ALK+ po wcześniejszej terapii przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.08.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Zykadia”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji (HAS2015, NICE2016, CADTH2017, SMC2017 i PBAC2016) dla stosowania certynibu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ leczonych wcześniej kryzotynibem. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących pozostałych populacji kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego (pacjenci po jedynie chemioterapii, jedynie alektynibie oraz chemioterapii i alektynibie).

Tabela 90. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu leczniczego Zykadia

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść
HAS 2015 (Francja)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP z rearanzacją genu ALK leczeni wcześniej kryzotynibem.	Badanie wykazało skuteczność certynibu w III linii leczenia NDRP ALK+, gdy terapia kryzotyn b nie powiodła się. Aktualnie oczekuje się na wyniki badania porównującego certyn b z chemioterapią w III linii.
NICE 2016 (Wielka Brytania)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP ALK+ leczeni wcześniej kryzotynibem.	Lek oceniono na podstawie badań jednoramiennych certyn bu ASCEND-1 i ASCEND-2. Komisja wskazała, iż certyn b prawdopodobnie przedłuży życie i opóźni postęp choroby w porównaniu z BSC.
CADTH 2017 (Kanada)	Leczenie w monoterapii pacjentów miejscowo zaawansowanym i z przerzutami z NDRP ALK+, którzy doznali progresji choroby podczas terapii kryzotyn b lub nie tolerują go.	Eksperti zaznaczają, iż certyn b jest rekomendowany w terapii m.in. ze względu na wyraźną, niezaspokojoną potrzebę wprowadzenia bardziej efektywnych opcji leczenia. Certynib wykazał korzyści kliniczne w porównaniu do chemioterapii (wydłużenie PFS). Zaleca się finansowanie certyn bu w monoterapii.
SMC 2015 (Szkocja)	Dorośli pacjenci z NDRP ALK+ leczeni wcześniej kryzotynibem.	Dwa badania wykazały u pacjentów z NDPR ALK+ leczonych wcześniej kryzotynibem znaczące klinicznie odpowiedzi choroby i mediany OS w związku z leczeniem certyn b. Eksperti zaznaczają konieczność poprawy opłacalności.
PBAC 2016 (Australia)	Pacjenci z miejscowym zaawansowanym lub przerzutowym NDPR ALK+ z progresją choroby.	Eksperti zwrócili uwagę na skuteczność certynibu oraz, że stanowi on opcję leczenia u pacjentów z niezaspokojoną potrzebą terapii. Wykazuje on także niewielką toksyczność u chorych. Dostęp do certynibu poprawiłby jakość życia pacjentów z NDPR AKL+ w porównaniu z chemioterapią.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 91. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Brak ograniczeń	nie
Belgia	100%	Brak ograniczeń	tak
Bułgaria	-	-	-
Cypr	-	-	-
Czechy	100%	Indywidualne zgody dla pacjentów	nie
Dania	100%	Brak ograniczeń	nie
Estonia	-	-	-
Finlandia	0%	Lek nierefundowany	nie
Francja	100%	Brak ograniczeń	tak
Grecja	100%	Brak ograniczeń	nie
Hiszpania	-	-	-
Holandia	100%	Brak ograniczeń	nie
Irlandia	-	-	-
Islandia	100%	Brak ograniczeń	nie
Liechtenstein	-	-	-
Litwa	-	-	-
Luksemburg	100%	Indywidualne zgody dla pacjentów	nie
Łotwa	-	-	-
Malta	0%	Lek nierefundowany	nie
Niemcy	100%	Brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	Indywidualne zgody dla pacjentów	nie
Portugalia	-	-	-
Rumunia	-	-	-
Słowacja	-	-	-
Słowenia	100%	Brak ograniczeń	nie
Szwajcaria	100%	Indywidualne zgody dla pacjentów	nie
Szwecja	100%	Brak ograniczeń	tak
Węgry	-	-	-
Wielka Brytania	100%	Brak ograniczeń	tak
Włochy	100%	Brak ograniczeń	nie

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Zykadia jest finansowany po kryzotylinie w 16 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), natomiast w 2 państwach nie jest refundowany, a w 13 państwach lek nie jest dostępny w obrocie. W 4 państwach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. W 12 krajach Zykadia jest refundowana bez ograniczeń, natomiast w pozostałych państwach w ramach indywidualnych zgód dla pacjentów. Zykadia jest aktualnie refundowana w jednym państwie o PKB zbliżonym do Polski (Grecja).

Powyższe dane odnoszą się do stosowania certynibu po kryzotylinie, zatem nie odnoszą się do całości wnioskowanej populacji.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 04.07.2018 r., znak PLR.4600.74.2018.9.PB (data wpływu do AOTMiT 04.07.2018) 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)” (II i III linia leczenia).

Analizy załączone do wniosków 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.4331.18.2018.PK.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.

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.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu ALK. Większość wytycznych, a zwłaszcza rekomendacje PTOK2013 zaznacza, iż wybór leczenia powinien być zależny od cech molekularnych nowotworu. U pacjentów z zaburzeniami w genach EGFR i ALK postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie, a u pozostałych chemioterapia. Pięć wytycznych (NCCN2018, ESMO2016, ESMO2018, ASCO2015, PTOK2013) wyszczególniają w terapii certynib, stosowany po niepowodzeniu terapii kryzotyningiem. Wytyczne stawiają na równi certynib z alektynibem i wybór między nimi zależy od lekarza prowadzącego. Aktualne wytyczne ASCO2017 zalecają stosowanie alektynibu po kryzotyningu. Rekomendacje PTOK2013 jedynie przedstawiły certynib bez konkretnych zaleceń w stosunku do jego stosowania, jednak w czasie opublikowania tych wytycznych badania nad lekiem były w toku. Żadne wytyczne nie rekomendowały stosowania certynibu u pacjentów leczonych wcześniej jedynie chemioterapią, jedynie alektynibem lub chemioterapią i alektynibem. Odnalezione rekomendacje, dotyczące dalszych linii leczenia, odnoszą się do stosowania certynibu po kryzotyningu. Wytyczne, które nie uwzględniały certynibu, ze względu na datę ich

Alternatywne technologie medyczne

Produkt leczniczy Zykadia (certynib) stosowany po niepowodzeniu chemioterapii i kryzotyningu porównano z docetaksemem i pemetreksedem.

Certynib stosowany w ramach II linii leczenia (po niepowodzeniu jedynie chemioterapii) porównano, jedynie w ramach analizy klinicznej, z kryzotyningiem. Analiza ekonomiczna nie odnosi się w żaden sposób do tej populacji.

W przypadku pacjentów stosujących wcześniej jedynie kryzotyning, jedynie alektynib lub chemioterapię i alektynib nie przedstawiono żadnych danych.

Wybór komparatorów dla populacji po jedynie chemioterapii oraz po chemioterapii i kryzotyningu Agencja uznaje za zasadny.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i profil bezpieczeństwa

Populacja w analizie wnioskodawcy to dorośli chorzy na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca wcześniej leczeni kryzotyningiem. W II linii wnioskodawca włączył do analizy dorosłych chorych na ALK-dodatniego, zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii. Natomiast kryteria kwalifikacji do programu lekowego wskazują, iż w drugiej linii mają być leczeni chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych

platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu. Program wyszczególnia, iż mają być to pacjenci z progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anty-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia. Wnioskodawca przedstawił jedynie porównanie certynibu z chemioterapią u pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem oraz porównanie certynibu z kryzotynibem u pacjentów jedynie po wcześniejszej chemioterapii, jednak to porównanie bazuje na badaniu niskiej jakości. **Niniejsza analiza nie jest kompletna względem zaproponowanego programu lekowego.** Analiza w żaden sposób nie odnosi się do pacjentów: leczonych wcześniej jedynie chemioterapią, leczonych wcześniej jedynie kryzotynibem, leczonych wcześniej jedynie alektynibem oraz leczonych wcześniej chemioterapią i alektynibem.

W przypadku pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią oraz kryzotynibem uwzględniono główne badanie ASCEND-5 - badanie fazy III, randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe z hipotezą superiority. Należy zwrócić uwagę, że badanie ASCEND-5 było badaniem otwartym (brak zaślepienia). W grupie badanej pacjenci przyjmowali CER (750 mg dziennie w 21-dniowych cyklach do wystąpienia progresji lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia), a w grupie kontrolnej CTH (PEM i.v. w dawce 500 mg/m² lub DOC i.v. w dawce 75 mg/m² co 21 dni do wystąpienia progresji lub decyzji badacza o zakończeniu leczenia. Badacze wybierali między PEM a DOC). Do grupy badanej włączono 115 pacjentów, a do kontrolnej 116. Dopuszczalny był cross-over pacjentów, co utrudnia interpretację OS (75 pacjentów (66,4%) po progresji choroby z grupy CTH przeszło do CER). Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,5 miesiąca. W badaniu wyniki dla DOC i PEM przedstawiono łącznie, dlatego należy z ostrożnością interpretować ocenę CER osobno w tych grupach. Do analizy dotyczącej III linii włączono dwa badania jednoramienne: ASCEND-1 (badanie I fazy) i ASCEND-2 (badanie II fazy), które są badaniami eksperymentalnymi, wieloośrodkowymi, międzynarodowymi i otwartymi. W ramach analizy skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki z jednoramiennych badań retrospektywnych: Bendaly 2017, Chiari 2015, Gainor 2015, Metro 2017 i Cadranel 2018. Odnaleziono także 7 przeglądów systematycznych. W ramach analizy II linii przedstawiono badanie Tan 2016 oraz 7 przeglądów systematycznych. W ramach analizy dodatkowej przedstawiono także porównanie certynibu z alektynibem (ASCEND-5 vs ALUR). Interpretując wyniki należy mieć na uwadze powyższe ograniczenia badań.

Analiza skuteczności – populacja po chemioterapii i kryzotynibie

CER vs CTH (ASCEND-5)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy u chorych leczonych certynibem w porównaniu do chorych poddanych chemioterapii (docetaksel, pemetreksed) w ocenie badacza – odpowiednio 6,7 msc. [4,4; 7,9] vs 1,6 msc. [1,4; 2,6] (HR=0,40 [0,29; 0,54]) oraz niezależnej komisji – odpowiednio 5,4 msc. [4,1; 6,9] vs 1,6 msc. [1,4; 2,8] (HR=0,49 [0,36; 0,67]). W przypadku progresji choroby lub zgonu według niezależnej komisji występują u ok. 72% pacjentów stosujących certynib, a u ok. 77% pacjentów poddanych chemioterapii. Wyniki oceny badacza były zbliżone. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Po 12 miesiącach odsetek pacjentów bez progresji choroby lub zgonu stosujących certynib wynosił ok. 20% [12,0; 29,2], a w grupie chemioterapii ok. 6% [1,6; 15,8].

Czas przeżycia całkowitego dla CER wynosił 18,1 msc. [13,4; 23,9] vs dla CTH 20,1 msc. [11,9; 25,1] (HR=1,0 [0,67; 1,49]). Wnioskodawca zaznaczył, iż dane w tym zakresie powinny być szczególnie rozpatrywane ze względu na możliwość przejścia pacjentów z grupy kontrolnej po progresji choroby na leczenie certynibem.

Odpowiedź na leczenie w grupie pacjentów stosujących certynib w ocenie zarówno niezależnej komisji jak i badacza była szybsza niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii. Nie można jednak stwierdzić, czy różnica między grupami jest istotna statystycznie. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ocena niezależnej komisji) wynosił - CER - 6,7 msc. [5,3; 52,3] vs CTH 7,4 msc. [5,4; 12,1].

Jakość życia pacjentów badano przy użyciu kwestionariuszy LCSS, EORTC QLQ-LC13, EORTC QLQ C30 oraz EQ-5D-5L. Na podstawie kwestionariusza LCSS u pacjentów stosujących certynib zamiast chemioterapii zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie się czasu do pogorszenia jakości życia chorych (CER – mediana 18 msc. [13,4; n/o] vs CTH – mediana 4,4 msc. [1,6; 8,6]). W przypadku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 sytuacja jest podobna.

CER (ASCEND-1, ASCEND-2)

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła średnio od ok. 6 miesięcy do ok. 8, w zależności od wszystkich czynników (oceniana populacja, kto oceniał itd.). Wyniki były porównywalne z badaniem ASCEND-5.

W badaniu ASCEND-1 po 12 miesiącach u 27,2% [19,8; 35,1] chorych stosujących certynib nie odnotowano progresji choroby lub zgonu według oceny badacza. Odsetek pacjentów po 12 miesiącach w badaniu ASCEND-2 wynosił 24,5% [14,4; 35,9].

W badaniu ASCEND-1 mediana OS wynosi 16,7 miesięcy [14,8; n/o], a w badaniu ASCEND-2 14,9 miesięcy [13,5; n/o]. Wyniki z tych badań są porównywalne do badania ASCEND-5. W badaniu ASCEND-1 ogólnie (w zależności od populacji, badania itd.) kontrolę choroby zaobserwowano u od ok. 63% do ok. 85% pacjentów.

W badaniu ASCEND-2 z kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 wynika, że pacjenci włączeni do badania wykazywali pogorszenie w zakresie zaburzeń żołądka i jelit w porównaniu do wartości początkowych.

Analiza bezpieczeństwa – populacja po chemioterapii i kryzotylinie

CER vs CTH (ASCEND-5)

Odsetek zgonów w grupie pacjentów stosujących certynib (13%) był większy niż w grupie pacjentów poddanych chemioterapii (4,4%) OR=3,24 [1,14; 9,24]; RD=0,09 [0,01; 0,16]; NNH=11 [6; 100].

W częstości występowania ciężkich działań niepożądanych brak jest istotnie statystycznych różnic między analizowanymi grupami.

Ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz związane ze stosowanym leczeniem były odnotowywane z podobną częstością w grupie badanej i kontrolnej.

CER (ASCEND-1, ASCEND-2)

W badaniach nie zaobserwowano zgonów w związku z leczeniem, jedynie w badaniu ASCEND-1 jeden zgon był następstwem zdarzenia niepożądanego. Ogółem zgonów było u od ok.28 do 33% pacjentów.

Ogółem działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia zostały odnotowane u ok. 51% pacjentów. U ok. 12-17% pacjentów odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane o podejrzanym związku z leczeniem (ogółem). W sumie odnotowano u ok. 41-48% pacjentów ciężkie zdarzenia niepożądane, a u ok. 59% pacjentów z przerzutami do mózgu

Skuteczność praktyczna (Bendaly 2017, Chiari 2015, Gainor 2015, Metro 2017, Cadranel 2018)

Mediana PFS u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem ALK w badaniach wynosiła od ok. 7 do ok. 13 miesięcy w ogólnej populacji. Na podstawie badania Metro 2017 prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 54%, a 12-miesięcznego ok. 33%.

Mediana OS z badań jednoramiennych wynosiła od 15,5 do 22 miesięcy. U 28 (40%) osób stosujących certynib zaobserwowano zgon (badanie Metro 2017). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosi 9,5 miesiąca.

W badaniu Metro 2017 w grupie pacjentów stosujących certynib nie odnotowano zgonu w zakresie działań niepożądanych. Natomiast w badaniu Cadranel 2018 odnotowano 8 zgonów.

W badaniu Cadranel 2018 działania niepożądane ogółem odnotowano u ok. 57% pacjentów, a o ciężkim nasileniu u ok. 36%. Większość działań niepożądanych odnotowanych w badaniu Metro 2017 miała stopień nasilenia 1. lub 2. Najczęstszymi działaniami z tej grupy były m.in.: biegunka (30%), ból brzucha (25,7%) i zmęczenie (24,3%). Analiza zdarzeń niepożądanych dotyczyła występowania zaburzeń żołądka i jelit. W grupie pacjentów stosujących certynib u 22% (9) pacjentów wystąpiły właśnie takie zaburzenia.

II linia leczenia – populacja po jedynie chemioterapii

Dodatkowo w ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił analizę dotyczącą II linii leczenia certynibem. Jednak włączone badanie nie spełnia predefiniowanych kryteriów PICO, więc wyniki zostały zaprezentowane w ramach analizy dodatkowej. Analiza opiera się na badaniu Tan 2016, które polegało na zestawieniu skuteczności certynibu względem kryzotylibu u dorosłych pacjentów z ALK-dodatnim zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, którzy stosowali wcześniej chemioterapię. Dane analizowane w badaniu były przez autorów odpowiednio dostosowane, by zniwelować występujące różnice między chorymi stosującymi CER i KRYZ np. w zakresie rasy lub liczby uprzednio stosowanych schematów leczenia (metoda propensity score). Taka analiza jest obciążona ryzykiem błędu, dlatego należy te wyniki interpretować z ostrożnością.

Wyniki:

Czas przeżycia całkowitego w grupach pacjentów stosujących certynib był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupach pacjentów przyjmujących kryzotylib. W grupie osób przyjmujących CER ryzyko wystąpienia zgonu było mniejsze niż w grupie przyjmującej KRYZ. W populacji ogółem HR wyniósł 0,59 [0,46; 075], a prawdopodobieństwo 12-miesięcznego przeżycia całkowitego było istotnie statystycznie większe niż w grupach KRYZ (82,6 % [74,9; 91,1] vs 66 % [62,1; 70,2]). W grupie chorych stosujących CER czas przeżycia wolnego

do progresji choroby jest istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie KRYZ (mediana 13,8 msc. vs 8,3 msc.). Całkowity odsetek odpowiedzi był zbliżony w obydwu grupach i nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między nimi. W zakresie odpowiedzi całkowitej odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść KRYZ (KRYZ 8 osób – 1,4% vs CER 0 – 0%), a odpowiedź częściowa występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych CER niż KRYZ (odpowiednio 68,3% vs 59,8%).

W badaniu Tan 2016 nie przeprowadzono porównawczej oceny bezpieczeństwa CER względem kryzotyningu.

Analiza dodatkowa – porównanie pośrednie alektynibu z certynibem

Analizę pośrednią oparto o badanie ALUR dla ALC vs CTH oraz ASCEND-5 dla CER vs CTH. Dane dotyczące badania ASCEND-5 pochodzą z publikacji Shaw 2017 oraz raportu EMA 2017, natomiast dane dotyczące badania ALUR pochodzą z publikacji de Castro 2017a i Novello 2017b.

Mediana okresu obserwacji w badaniu ALUR wynosiła 6,5 mies. dla grupy ALC vs 5,8 mies. dla grupy CTH. W badaniu ASCEND-5 natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 16,6 mies. dla grupy CER vs 16,4 mies. dla grupy CTH. O różnicach w okresie obserwacji należy pamiętać podczas interpretacji wyników. Dodatkowo w badaniu ASCEND-5 wzięło udział więcej pacjentów (CER: 115, CTH: 116) niż w badaniu ALUR (ALC: 72, CTH: 35). Kolejną różnicę stanowi odsetek mężczyzn w grupach aktywnie leczonych w obu badaniach (ASCEND-5: 41%, ALUR: 57%), rozkład płci w grupach kontrolnych można uznać za zbliżony (odpowiednio 47% i 49%). Różny był również odsetek pacjentów stosujących DOC w ramach CTH (ASCEND-5: 65%, ALUR: 74%) i PMX (ASCEND-5: 35%, ALUR: 26%). W obu badaniach dominował gruczolakorak (ASCEND-5: 97%, ALUR: 100%). W obu badaniach dopuszczalny był cross-over w przypadku braku skuteczności stosowanej terapii. Pod względem oceny ryzyka błędu w skali Cochrane oba badania zostały ocenione w ten sam sposób (ryzyko błędu niskie we wszystkich domenach poza zaślepieniem pacjentów i personelu, gdzie ryzyko określono na wysokie – brak zaślepienia). Podczas interpretacji wyników porównania pośredniego należy mieć na uwadze m. in. ograniczenia i różnice opisane powyżej.

W porównaniu pośrednim wykazano, że ALC w porównaniu z CER przyczyniał się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza (HR=0,38 [0,18; 0,77], natomiast na podstawie oceny niezależnej komisji różnica nie wykazała istotności statystycznej (HR=0,65 [0,33; 1,31]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie do przeżycia całkowitego (OS) (HR=0,89 [0,32; 2,44]).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie odpowiedzi na leczenie czy wskaźnika kontroli choroby. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami ALC i CER odnośnie ryzyka wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, SAE uznanych za związane z leczeniem, jak również AE prowadzących do zgonu czy też zaprzestania terapii. Pomimo braku IS można zaobserwować, że AE oraz SAE ogółem częściej występowały w grupie CER niż wśród leczonych ALC. W badaniu ALUR (ALC vs CTH) szczególne zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–5. stopnia. W badaniu ASCEND (CER vs CTH) szczególne zdarzenia niepożądane raportowano z podziałem na AE ogółem (wszystkich stopni) oraz 3–4. stopnia, a także w podziale na stopień 1–2., 3. oraz 4. Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazało na mniejsze ryzyko wystąpienia zmęczenia, zaburzeń układu pokarmowego, biegunki, wymiotów oraz nudności (niezależnie od stopnia) w grupie ALC w porównaniu z grupą CER.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Niniejsze wyniki uwzględniają jedynie pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotyningiem. Zatem można uznać, że analiza nie jest kompletna względem zaproponowanego programu lekowego i nie umożliwia wnioskowania odnośnie opłacalności podjęcia decyzji o refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.

Warto zwrócić uwagę, że zestaw użyteczności przyjęty na potrzeby analizy podstawowej generuje wyniki najkorzystniejsze dla ocenianej technologii, w każdym ze scenariuszy analizy wrażliwości, w którym testowano odmienne wartości użyteczności cechował wzrost wartości ICUR (wzrost ICUR dla CER vs DOC: 23-88%; CER vs PEM: 32-231%). Parametry związane z użytecznościami stanów zdrowia miały największy wpływ na wyniki analizy testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Przy tak jednostronnej tendencji można oczekiwać, że wartość ICUR z analizy podstawowej jest niedoszacowana (na korzyść wnioskowanej technologii).

Na podstawie analizy konwergencji można stwierdzić, że oceniany model generuje zdecydowanie większe efekty zdrowotne (QALY) w stosunku do wyników przedstawionych w odnalezionych publikacjach – zawyżenie o około

50%. W stosunku do komparatorów (PEM) można, na podstawie Hurry 2016 i Zhou 2015, stwierdzić, że efekty generowane przez oceniany model są zbliżone z publikacjami. Można zatem wnioskować, że wyniki inkrementalne dotyczące efektów zdrowotnych są przeszacowane w stosunku do wyników przedstawionych w odnalezionych publikacjach, a co za tym idzie współczynnik ICUR jest zaniżony (uwzględniając inkrementalne efekty zgodnie z publikacjami ICUR rośnie o około 50%).

Wyniki analizy progowej

[redacted], oraz perspektywę NFZ (wyniki dla perspektywy poszerzonej są praktycznie tożsame) i odnoszą się jedynie do pacjentów po chemioterapii i kryzotynibie, pozostałe wnioskowane populacje nie są uwzględnione.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej są praktycznie tożsame.

Brak jest wyników dla pozostałych populacji uwzględnionych w proponowanym programie lekowym (pacjenci po kryzotynibie, po alektynibie oraz po chemioterapii i alektynibie), jednak w obecnej sytuacji refundacyjnej populacje te powinny praktycznie nie występować.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.08.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Zykadia”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji (HAS2015, NICE2016, CADTH2017, SMC2017

i PBAC2016) dla stosowania certynibu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP ALK+ leczonych wcześniej kryzotynibem. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących pozostałych populacji kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego (pacjenci po jedynie chemioterapii, jedynie alektynibie oraz chemioterapii i alektynibie).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Program lekowy umożliwia włączanie pacjentów, u których nastąpiła „progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anti-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”. **Zatem program zakłada stosowanie certynibu poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label)** – certynib zarejestrowany jest do stosowania u pacjentów z NDRP w ramach pierwszej linii leczenia oraz u pacjentów leczonych wcześniej kryzotynibem.

Szczegółowe uwagi przedstawiono w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 92. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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)”. Analizy odnoszą się do pacjentów leczonych wcześniej kryzotyribem, natomiast uzgodniony program lekowy umożliwia włączanie do leczenia pacjentów z progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia lub/i jednego z leków anti-ALK (kryzotyrib, alektynib). Przedstawione analizy bazują na wynikach badania ASCEND-5, w którym 100% włączonych pacjentów stosowało wcześniej kryzotyrib, dodatkowo 88% pacjentów stosowało jedną linię chemioterapii, a 11-12% dwie linie chemioterapii. Zatem w przedstawionych analizach brak jest danych dotyczących pacjentów leczonych wcześniej jedynie chemioterapią oraz jedynie kryzotyribem lub alektynibem. W związku z tym niespełnione są § 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia.</p> <p>Dodatkowo cena funta brytyjskiego uwzględniona w przedłożonym modelu farmakoekonomicznym nie jest aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.</p>	NIE	<p>Analizy wnioskodawcy dotyczą populacji węższej niż populacja uwzględniona we wnioskowanym programie lekowym. Literalnie interpretując zapisy, program lekowy uwzględni pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczonych wcześniej jedynie chemioterapią, • leczonych wcześniej jedynie kryzotyribem, • leczonych wcześniej jedynie alektynibem, • leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotyribem, • leczonych wcześniej chemioterapią i alektynibem. <p>Analiza kliniczna i wpływu na budżet odnosi się do pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotyribem oraz leczonych wcześniej jedynie chemioterapią. Zatem można uznać, że analizy nie są kompletne względem zaproponowanego programu lekowego i nie umożliwiają wnioskowania odnośnie refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.</p>
<p>AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia). W analizach pominięto kryzotyrib, który w świetle zapisów uzgodnionego programu lekowego stanowi komparator dla ocenianej technologii (w przypadku pacjentów z progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia).</p>	?	<p>W ramach aneksu do analizy klinicznej uwzględniono kryzotyrib jako komparator w przypadku pacjentów po leczeniu jedynie chemioterapią. Również w BIA uwzględnione kryzotyrib.</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono kryzotyribu – cała analiza ekonomiczna odnosi się tylko i wyłącznie do pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią oraz kryzotyribem – zatem do populacji zdecydowanie węższej niż wnioskowana.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Analizy odnoszą się do pacjentów leczonych wcześniej kryzotyribem, natomiast uzgodniony program lekowy umożliwia włączanie do leczenia pacjentów z progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia lub/i jednego z leków anti-ALK (kryzotyrib, alektynib).</p>	NIE	<p>Analiza kliniczna i wpływu na budżet odnosi się do pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotyribem oraz leczonych wcześniej jedynie chemioterapią. Zatem można uznać, że analizy nie są kompletne względem zaproponowanego programu lekowego i nie umożliwiają wnioskowania odnośnie refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W analizach uwzględniono dawkę certynibu na poziomie 750 mg, podczas gdy zgodnie z aktualnym ChPL Zykadia (do którego odnosi się uzgodniony program lekowy) maksymalna dobowo dawka certynibu wynosi 450 mg. Powyższe odnosi się do wszystkich analiz załączonych do wniosku refundacyjnego.</p>	TAK	<p>W analizach uwzględniono dawkowanie zgodne z aktualnym ChPL Zykadia</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego certynibem leczenia mogą być pacjenci z progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii</p>	?	<p>W ramach aneksu do analizy klinicznej uwzględniono kryzotyrib jako komparator w przypadku pacjentów po leczeniu jedynie chemioterapią. Również w BIA uwzględnione kryzotyrib.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
leczenia, w przypadku tej populacji zasadne jest uwzględnienie jako komparatora kryzotyinu, który jest aktualnie refundowany w analogicznej populacji w ramach programu lekowego.		W ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono kryzotyinu – cała analiza ekonomiczna odnosi się tylko i wyłącznie do pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią oraz kryzotyinem – zatem do populacji zdecydowanie węższej niż wnioskowana.
AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Analizy odnoszą się do pacjentów leczonych wcześniej kryzotyinem, natomiast uzgodniony program lekowy umożliwia włączanie do leczenia pacjentów z progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia lub/i jednego z leków anti-ALK (kryzotyin, alektyn b). Dodatkowo w przypadku pacjentów z progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia zasadne jest uwzględnienie jako komparatora kryzotyinu, który jest aktualnie refundowany w analogicznej populacji w ramach programu lekowego. W związku z tym niespełnione są pozostałe ustępy § 5 Rozporządzenia, a w szczególności:	NIE	Analizy pozostają niekompletne względem wnioskowanego programu lekowego.
W ramach analizy ekonomicznej nie odniesiono się do okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (§ 5 ust. 6 pkt 1, § 5. ust. 6 pkt 2, § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). W świetle zapisów uzgodnionego programu lekowego zasadne jest odniesienie się do powyższych punktów Rozporządzenia.	NIE	Analizy pozostają niekompletne względem wnioskowanego programu lekowego.
Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). Nie określono zakresu zmienności dla użyteczności stanów zdrowia testowanych w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, dodatkowo dla stanu SD i PD przyjęto taką samą wartość użyteczności, oprócz tego wartości przedstawione w tabeli 37 AE wnioskodawcy nie pochodzą z badania ASCEND-5 (w tabeli jako źródło danych przedstawiono data on file ASCEND-5). W związku z tym nie spełniono również § 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia.	TAK	
W ramach wyników uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, nie przedstawiono wartości cen progowych, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).	TAK	
BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). Analizy odnoszą się do pacjentów leczonych wcześniej kryzotyinem, natomiast uzgodniony program lekowy umożliwia włączanie do leczenia pacjentów z progresją po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii leczenia lub/i jednego z leków anti-ALK (kryzotyin, alektyn b). W związku z tym niespełnione są pozostałe ustępy § 6 Rozporządzenia.	NIE	Analiza wpływu na budżet odnosi się do pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotyinem oraz leczonych wcześniej jedynie chemioterapią. Zatem można uznać, że analizy nie są kompletne względem zaproponowanego programu lekowego i nie umożliwiają wnioskowania odnośnie refundacji certynyinu w ramach proponowanego programu lekowego.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analizy wnioskodawcy dotyczą populacji węższej niż populacja uwzględniona we wnioskowanym programie lekowym. Program lekowy umożliwia włączanie pacjentów, u których nastąpiła „progresja po zastosowaniu chemioterapii w pierwszej linii lub/i jednego z leków anti-ALK (kryzotynib, alektynib) u chorych na niedrobnokomórkowego raka w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia”. Literalnie interpretując powyższy zapis, program lekowy uwzględnia pacjentów:

- leczonych wcześniej jedynie chemioterapią,
- leczonych wcześniej jedynie kryzotynibem,
- leczonych wcześniej jedynie alektynibem,
- leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem,
- leczonych wcześniej chemioterapią i alektynibem.

Analiza kliniczna i wpływu na budżet odnosi się do pacjentów leczonych wcześniej chemioterapią i kryzotynibem oraz leczonych wcześniej jedynie chemioterapią. Zatem można uznać, że **analizy nie są kompletne względem zaproponowanego programu lekowego** i nie umożliwiają wnioskowania odnośnie refundacji certynibu w ramach proponowanego programu lekowego.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie przeprowadzono dodatkowych porównań z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą;

Analiza kliniczna:

- Populacja docelowa uwzględniona w analizach jest węższa od populacji wnioskowanej;

Analiza ekonomiczna:

- Należy zwrócić uwagę, że nie ma dowodów na różnicę w przeżyciu całkowitym przy stosowaniu CER vs CTH, 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 CTH w zakresie OS.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Bendaly 2017	Bendaly E., Dalal A. A., Culver K. i in., Treatment Patterns and Early Outcomes of ALKPositive Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Ceritinib: A Chart Review Study, <i>Adv Ther.</i> 2017 May; 34 (5): 1145-1156
Cadranel 2018	Cadranel J., Cortot A. Lena H. i in., Real-life experience of ceritinib in crizotinib-pretreated ALK+ advanced non-small cell lung cancer patients., <i>ERJ Open Res.</i> 2018 Feb 13; 4
Chiari 2015	Chiari R., Metro G., Iacono D. i in., Clinical impact of sequential treatment with ALK-TKIs in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: Results of a multicenter, Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 90 (2) (pp 255-260), 2015
Cooper 2015	Cooper M.R., Chim H., Chan H., Durand C., Ceritinib: A New Tyrosine Kinase Inhibitor for Non-Small-Cell Lung Cancer, <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 2015, 49 (1): 107-112
Costa 2018	Costa R.B., Costa R., Talamantes S. i in., Systematic review and meta-analysis of selected toxicities of approved ALK inhibitors in metastatic non-small cell lung cancer, <i>Oncotarget.</i> 2018 Apr 24; 9 (31): 22137-22146
Crino 2016	Crino L., Ahn M.-J., De Marinis F. i in., Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: RESULTS from ASCEND-2, <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 34 (24) (pp 2866-2873), 2016
Crino 2016	Crino L., Ahn M.-J., De Marinis F. i in., Symptoms and QOL with ceritinib in ALK+ NSCLC patients with/ without brain metastases, <i>Journal of Thoracic Oncology. Conference: 16th World Conference on Lung Cancer. Denver, CO United States. Conference Start: 20150906</i>
Drizou 2017	Drizou M., Kotteas E.A., Syrigos N., Treating Patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: mechanism of resistance and strategies to overcome it, <i>Clinical and Translational Oncology</i> 2017, 19 (6): 658-666
EMA 2017	European Medicines Agency, Assessment report. Zykadia International non-proprietary name: CERITINIB, 18 May 2017 EMA/367341/2017, 1-94
EMA 2015	European Medicines Agency, Assessment report. Zykadia. International non-proprietary name: CERITINIB Procedure No. EMEA/H/C/003819/0000, 2015
Felip 2016	Felip E., Crino L., Kim D.-W. i in., Whole body and intracranial efficacy of ceritinib in patients (pts) with crizotinib (CRZ) pretreated, ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and baseline brain metastases (BM): RESULTS from ASCEND-1 and ASCEND-2 trials, <i>Journal of Thoracic Oncology,</i> 2016 11 (4 SUPPL. 1) (pp S118-S119)
Gainor 2015	Gainor J., Tan D., De Pas T. i in., Progression-free and overall survival in ALK-Positive NSCLC patients treated with sequential Crizotinib and Ceritinib, <i>Clinical Cancer Research.</i> 21 (12) (pp 2745-2752), 2015
Gridelli 2018	Gridelli C., Baas P., Barlesi F. i in., Second-Line Treatment Options in Non-Small-Cell Lung Cancer: Report From an International Experts Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology, 2018, <i>Clinical Lung Cancer.</i> 19 (4) (pp 301-314)
Hida 2017	Hida T., Satouchi M., Nakagawa K. i in., Ceritinib in patients with advanced, crizotinib-treated, anaplastic lymphoma kinase-rearranged NSCLC: Japanese subset, <i>Japanese Journal of Clinical Oncology,</i> 2017, 1-7
Kim 2016	Kim D., Mehra R., Tan D. i in., Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated RESULTS from the multicentre, open-label, phase 1 trial, <i>The Lancet Oncology.</i> 17 (4) (pp 452-463), 2016
Liu 2017	Liu B., Yuan M., Sun Y., Incidence and risk of hepatic toxicities associated with anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis, <i>Oncotarget.</i> 2017 Dec 16;9 (10): 9480-9488
Mello 2016	Mello R.A., Liu D.J., Aguiar P.N. i in., EGFR and EML4-ALK updated therapies in non-small cell lung cancer, <i>Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery</i> 2016, 11 (4): 393-400
Metro 2017	Metro G., Passaro A., Lo Russo G. i in., Ceritinib compassionate use for patients with crizotinib-refractory, anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer., <i>Future Oncol.</i> 2017 Nov 14., 1-9
Mok 2015	Mok T., Spigel D., Felip E. i in., ASCEND-2: A single-arm, open-label, multicenter phase II study of ceritinib in adult patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy and crizotinib (CRZ), <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. Chicago, IL United States, 33 (15 SUPPL. 1) (no pagination), 2015</i>
Park 2015	Park K., Tan D., Ahn M. i in., Efficacy and safety of ceritinib in patients (pts) with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and baseline brain metastases (BM) - RESULTS from ASCEND-2 and ASCEND-3, <i>Annals of Oncology. Conference: ESMO Asia Congress 2015. Singapore Singapore, 26 (pp ix126-ix127), 2015</i>
Pellegrino 2018	Pellegrino B., Facchinetti F., Bordi P. i in., Lung Toxicity in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Exposed to ALK Inhibitors: Report of a Peculiar Case and Systematic Review of the Literature., <i>Clin Lung Cancer.</i> 2018 Mar;19 (2): e151-e161
Shaw 2017	Shaw A., Kim T. M., Crinò L. i in., Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet Oncol Volume 18, No. 7, p 874-886, July 2017</i>
Shaw 2014	Shaw A., Mehra R., Tan D. i in., Ceritinib (LDK378) for treatment of patients with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases (BM) in the ASCEND-1 trial, <i>Neuro-Oncology. Conference: 19th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology Miami, FL United States. Conference Start: 20141113 Conference End: 20141116. Conference Publication: (var.pagings). 16 (pp v39), 2014</i>
Shaw 2014a	Shaw A., Mehra R., Tan D. i in., Evaluation of Ceritinib-treated Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase Rearranged (ALK+) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Brain Metastases in the ASCEND-1 Study, <i>Poster Presented at European Society of Medical Oncology (ESMO), Madrid, Spain 26-30 September 2014</i>

Shaw 2014b	Shaw A., T. Kim D., Mehra R. i in., Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer, <i>New England Journal of Medicine</i> . 370 (13) (pp 1189-1197), 2014
Tan 2016	Tan D., Araújo A., Zhang J. i in., Comparative Efficacy of Ceritinib and Crizotinib as Initial ALK-Targeted Therapies in Previously Treated Advanced NSCLC: An Adjusted Comparison with External Controls, <i>J Thorac Oncol</i> . 2016 Sep; 11 (9): 1550-7
Tan 2014	Tan D., Shaw A., Mehra R. i in., Ceritinib in Asian versus Caucasian patients (Pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) NSCLC: Subgroup analysis of the ASCEND-1 trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference: 2014 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Start: 20140530 Conference End: 20140603. Conference Publication: (var.pagings). 32 (15 SUPPL. 1), 2014
Zhu 2017	Zhu Q., Hao H., Weng D-S., i in., Pooled safety analyses of ALK-TKI inhibitor in ALK-positive NSCLC, <i>BMC Cancer</i> 2017, 17 (1)
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019421/pdf/zlj3488.pdf
ASCO 2017	http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2017.74.6065
CADTH 2017	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ceritinib_zykadia_nsclc_resub_fn_rec.pdf
ESMO 2016	http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendation
ESMO 2018	https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer
GE 2014	https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/viewFile/PIAP.2014.0019/26559
HAS 2015	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/zykadia_summary_ct14455.pdf
NCCN 2018	http://www.nccn.org/content/16/7/807.full.pdf+html
NICE 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/ta395/resources/ceritinib-for-previously-treated-anaplastic-lymphoma-kinase-positive-nonsmallcell-lung-cancer-82602911852485
PBAC 2016	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2016-11/positive-recommendations-2016-11.pdf
PTOK 2013	http://onkologia.zalencenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf
SIGN 2014	https://www.sign.ac.uk/assets/sign137.pdf
SMC 2015	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1446/ceritinib_zykadia_final_nov_2015_for_website.pdf
Pozostałe publikacje	
22/2018/DSOZ	http://www.nfz-olsztyn.pl/swiadczeniodawca/poszczegolne-rodzaje-swadczen/ambulatoryjna-opieka-specjalistyczna/komunikat-w-sprawie-opublikowania-zarzadzenia-nr-222018dsoz-prezesa-narodowego-funduszu-zdrowia-z-dnia-14-marca-2018-r-,12.html
56/2018/DGL	http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl.6775.html
62/2017/DSOZ	http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622017dsoz.6604.html
98/2018/DGL	http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-982018dgl.6825.html
AWA Alecensa OT.4331.29.2018	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Alecensa (alektynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” – III linia; Nr OT.4331.29.2018, 27.09.2018 r.
Cho 2018	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, Kiertsman 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.
Chouaid 2013	Chouaid Ch., Agulnik J. i in., Health-Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung, <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , sierpień 2013
ChPL Xalkori	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Zykadia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zykadia, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zykadia-epar-product-information_pl.pdf
Coyle 1999	Coyle D, Small N, Ashworth A. i in., <i>Costs of palliative care in the community, in hospitals and in hospices in the UK</i> . <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> . 32(2): 71–85, 1999.
Karnafel 2010	Karnafel W., <i>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i ich realizacja w Polsce</i> , Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2010
Kowalski 2008	Kowalski D.M., <i>Leczenie niedokrwiistości w raku płuca</i> , Warsztaty Pneumonologiczne pod patronatem "Pneumonologii i Alergologii Polskiej", Via Medica, str. B20
Nafees 2008	Nafees B., Stafford M., i in., Health state utilities for non small cell lung cancer, <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> , 21 października 2008

Nafees 2016	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
Ou 2014	Ou S.H.I. i in., Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotin b beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC, Annals of Oncology 25: 415–422, 2014
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
Shaw 2017	Shaw A. T. i in., Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial
Szczeklik 2015	Gajewski P., Szczeklik A., Interna Szczeklika 2015, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2015

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, wersja 1.1, ██████████ Warszawa, 28.09.2018;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 28.09.2018;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 28.09.28.2018;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, wersja 1.1, ██████████ Warszawa, 28.09.2018;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: „Zykadia (certynib) w leczeniu dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, wcześniej leczonych kryzotynibem”, wersja 1.1, ██████████, Warszawa, 28.09.2018;
- Załącznik 6. Aneks: „Zykadia certynib) w II linii leczenia dorosłych chorych na ALK-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii”, wersja 1.0, ██████████, 28.09.2018