



**TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W MONOTERAPII, W  
LECZENIU PIERWSZEJ LINII DOROSŁYCH PACJENTÓW  
CHORYCH NA MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB  
UOGÓLNIONEGO NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA  
PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ AKTYWUJĄCEJ MUTACJI EGFR.**

Kraków, kwiecień 2019

**W odpowiedzi na pismo numer OT.4331.7.2019.TI.5 dotyczące niezgodności odnośnie analiz dotyczących wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso (osimertinibum), tabletki powlekane, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „B.6. LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34)”**

### **I. Analiza kliniczna (AKL)**

#### **Uwaga AOTMiT nr I.1.**

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych **nie spełnia** kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (**§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**). Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.”

#### **Odpowiedź**

**Wyszukanie publikacji do oceny pełnych tekstów przeprowadzono dla szerszej definicji populacji, a dopiero na etapie oceny pełnych tekstów zastosowano dokładne kryteria populacji w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.** Takie podejście miało na celu identyfikację wszystkich doniesień naukowych dotyczących wnioskowanej populacji, również takich dla których deskryptory w bazach nie zostały jeszcze zweryfikowane lub były niepełne i takich niezawierających szczegółowych informacji na temat charakterystyk populacji w streszczeniu.

Jak zaznaczono w rozdziale 14.1.1 Analizy klinicznej: „w strategii wyszukiwania nie uwzględniono linii leczenia ani rodzaju mutacji w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, a badania odpowiadające analizowanej populacji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji”. Populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci dorośli, z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), niepoddawani wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Kryteria włączenia/wykluczenia badań do przeglądu opisano odpowiednio w rozdziale 2.4 oraz 14.2 Analizy klinicznej i odpowiadają one definicji populacji wnioskowanej.

Ocenę efektywności klinicznej ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono przede wszystkim na podstawie zidentyfikowanego badania RCT III fazy, podwójnie zaślepione o akronimie **FLAURA, w którym populacja pacjentów odpowiada wnioskowanej populacji chorych kwalifikowanych do leczenia ozymertynibem w ramach proponowanego programu lekowego.**

Ogółem do przeglądu włączono badania zaprezentowane w tabeli.

**Tabela 1. Badania włączone do przeglądu.**

<b>Badanie</b>	<b>Komentarz</b>
<b>badanie RCT III fazy z podwójnym zamaskowaniem - FLAURA (Soria 2018)</b>	Populacja zgodna z Wnioskiem
<b>badanie otwarte, nierandomizowane I fazy - AURA (Ramalingam 2018)</b>	Populacja zgodna z Wnioskiem; w AKL uwzględniono jedynie fazę badania AURA, w której pacjenci otrzymywali ozymertynib w ramach leczenia I linii
<b>badanie otwarte, nierandomizowane pilotażowe (Peled 2018)</b>	Leczenie ozymertynibem w I, II lub kolejnych liniach (populacja częściowo zgodna z Wnioskiem, ale w AKL uwzględniono jedynie wyniki dla grupy otrzymującej ozymertynib w ramach I linii leczenia)
<b>badanie obserwacyjne - NOWEL (Roepert 2018)</b>	Leczenie ozymertynibem lub EGFR-TKI 1. i 2. generacji, opisane jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych, w których nie podano dokładnych informacji o: linii leczenia, w ramach której stosowano ozymertynib i EGFR-TKI oraz dawkowaniu leków (brak możliwości określenia reprezentatywności populacji względem Wniosku ze względu na brak danych)
<b>badanie otwarte, nierandomizowane II fazy (Park 2018)</b>	Populacja zgodna z Wnioskiem
<b>badanie otwarte, jednoramienne II fazy (Cho 2018)</b>	Z grupy 35 chorych uwzględnionych we wstępnej analizie, 63% chorych stosowało ozymertynib w ramach I linii leczenia (populacja częściowo zgodna z Wnioskiem)
<b>opis przypadku (Oyakawa 2017)</b>	Brak danych o linii leczenia
<b>opis 3 przypadków (Ancevski Hunter 2018)</b>	Populacja zgodna z Wnioskiem

Opisane powyżej ograniczenia dotyczące populacji chorych włączonych do badań zostały dokładniej przedstawione w AKL w rodz. 10. - Ograniczenia analizy klinicznej, ale także w rodz. 9. - Dyskusja.

## **II. Analiza ekonomiczna**

### **Uwaga AOTMiT nr II.1.**

„Analiza podstawowa nie zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „analiza konsekwencji kosztów nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinna uwzględniać QALY, LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne (np. lata życia wolne od przeszczepu, lata życia wolne od progresji)”. Wnioskodawca w ramach analizy konsekwencji kosztów powinien przedstawić wyniki dotyczące lat życia wolnego od progresji oraz lat życia w progresji z uwzględnieniem poszczególnych linii leczenia.”

### **Odpowiedź**

W odniesieniu od pierwszej części uwagi tj. : „Analiza podstawowa nie zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii [...]” pragniemy wyjaśnić, że dodatkowe wyniki zdrowotne (mediana i średnia wartość miesiący życia bez progresji, miesiący życia

po progresji, miesięcy stosowania porównywanych technologii, a także odsetek pacjentów żyjących bez progresji i żyjących po 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 i 20 roku analizy) zostały zaprezentowane w arkuszu „CEA\_Results” modelu dołączonego do wniosku oraz przedstawione w tabelach poniżej. Do tych danych odnoszono się również w tekście raportu z analizy ekonomicznej. Z uwagi na dużą liczbę raportowanych wyników analizy, wszystkie te dane nie zostały przedstawione w raporcie w formie tabel, ale (jako dodatkowe wyniki) były przywoływane przy prezentowaniu założeń modelu i interpretacji jego wyników.

Poniżej przedstawiono dodatkowe punkty końcowe analizy adekwatne do uwzględnionej metody modelowania.

**Tabela 2. Dodatkowe wyniki zdrowotne analizy ekonomicznej: średnia i mediana liczby miesięcy życia (horyzont dożywności).**

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

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

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

W odniesieniu do drugiej części uwagi tj. :„[...]Wnioskodawca w ramach analizy konsekwencji kosztów powinien przedstawić wyniki dotyczące lat życia wolnego od progresji oraz lat życia w progresji z uwzględnieniem poszczególnych linii leczenia” **wyjaśniamy, że w ramach analizy kosztów-użyteczności uwzględniono metodę modelowania opartą na analizie funkcji przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego (ang. *Partitioned Survival Modelling*). Metoda ta zapewnia najlepsze odzwierciedlenie danych z badania klinicznego i nie wymaga wprowadzenia dodatkowych ograniczeń (założeń i parametrów) jak w przypadku standardowego modelowania opartego na procesach Markowa.** I z tych powodów metoda ta jest standardowo wykorzystywana w modelowaniu dotyczącym technologii medycznych stosowanych w leczeniu chorych onkologicznych. Dodatkowo należy podkreślić, że zastosowana metoda pozwala

[REDACTED]

Przeprowadzone modelowanie pozwala na ocenę odsetka pacjentów żyjących po progresji choroby, bez możliwości oceny momentu w jakim ten pacjent się znajduje od wystąpienia progresji choroby. [REDACTED]

[REDACTED]

**Niemniej jednak (jak opisano w rozdziale 3.5. analizy ekonomicznej) uwzględniona w analizie metoda jest najbardziej wiarygodna** mając na uwadze, iż alternatywne rozwiązania:

[REDACTED]

### **Uwaga AOTMiT nr II.2.**

„W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu. W ramach analizy wrażliwości nie testowano horyzontu czasowego analizy ekonomicznej zgodnego z horyzontem badania klinicznego FLAURA (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).”

### **Odpowiedź**

Okres obserwacji badania klinicznego FLAURA (aktualnie dostępne są dane do około 27,5 miesiąca, por. informacje przedstawione w arkuszu „KM\_data” modelu) pozwala na ocenę skuteczności wnioskowanej technologii zgodnie z ogólnie przyjętymi standardami oraz protokołem badania (analiza przeżycia uwzględniająca zjawisko odcięcia). **Niemniej jednak wyniki analizy kosztów-użyteczności w takim horyzoncie czasowym nie odzwierciedlałyby rzeczywistej „wartości” wnioskowanej technologii z uwagi na pominięcie jednego z newralgicznych jej efektów – wpływu na przeżycie całkowite.**

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Dz. U. z 2012 r., poz. 388; „Rozporządzenie”) analizę ekonomiczną przeprowadzono przy uwzględnieniu lat życia (LY) i lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Uwzględnione kategorie wyników zdrowotnych wymagają długiego horyzontu czasowego w celu manifestacji wszystkich efektów wnioskowanej technologii.

Wynikająca ze stosowania ozymertynibu w I linii leczenia mniejsza liczba zgonów chorych i mniejsza liczba progresji choroby (które wiążą się z pogorszeniem stanu klinicznego pacjenta i ze zwiększeniem ryzyka zgonu, więc redukcja liczby progresji również powoduje zmniejszenie liczby zgonów) wymaga horyzontu dożywotnego w celu uchwycenia korzyści wynikających ze stosowania wnioskowanej technologii (tj. horyzontu do momentu zgonu pacjenta żyjącego dzięki zastosowaniu wnioskowanej technologii). W 2-letnim horyzoncie czasowym, który w przybliżeniu odpowiada okresowi obserwacji badania FLAURA, u około 34% pacjentów z grupy ozymertynibu i około 10% pacjentów z grup komparatorów nie wystąpiła jeszcze progresja choroby (por. arkusz „CEA\_Results” modelu). Natomiast odsetek żyjących pacjentów po 2-letnim horyzoncie czasowym wynosi 74% w grupie ozymertynibu i 62% w grupie komparatorów.

W trakcie tak krótkiego horyzontu efektem stosowania wnioskowanej technologii będzie praktycznie wyłącznie poprawa jakości życia wynikająca ze zmniejszonej liczby progresji choroby. Jednocześnie niemalże zostanie pominięty efekt związany z wpływem ozymertynibu na przeżycie całkowite (przy życiu pozostaje 74% chorych w grupie ozymertynibu oraz 62% w grupie komparatora). Tym samym odstąpiono od analizy przeprowadzonej w okresie obserwacji badania klinicznego FLAURA.

## **Dodatkowe komentarze AOTMiT**

### **Komentarz AOTMiT nr 1.**

„W dołączonych do wniosku refundacyjnego analizach HTA **nie uwzględniono subpopulacji pacjentów ze zmianami w obrębie OUN leczonych ozymertynibem w skojarzeniu z radioterapią**. Powyższa subpopulacja nie została uwzględniona w badaniu klinicznym/ rejestracyjnym FLAURA, natomiast jest uwzględniona w kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego. Zdaniem Agencji analizy HTA powinny zostać przeprowadzone dla populacji zdefiniowanej zgodnie z kryteriami włączenia do **uzgodnionego programu lekowego**.”

### **Odpowiedź**

**Zarówno program lekowy jak i protokół badania FLAURA dopuszczają zastosowanie radioterapii OUN po włączeniu do leczenia ozymertynibem.**

[Redacted content]

### **Komentarz AOTMiT nr 2.**

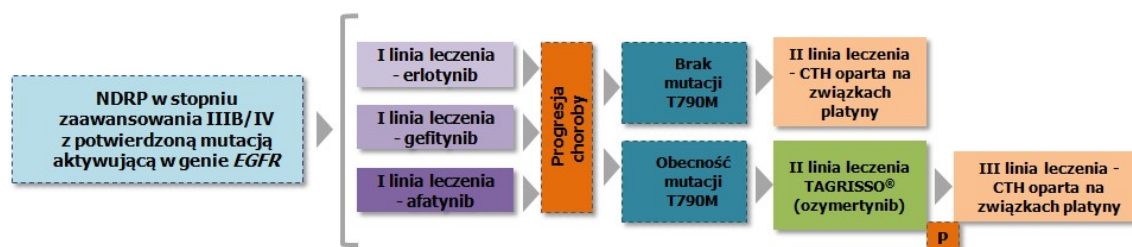
„Dodatkowo budzi wątpliwość Agencji przyjęte w raporcie HTA założenie o nieuwzględnieniu dodatkowego wpływu stosowania ozymertynibu w ramach drugiej linii leczenia u pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowymi EGFR-TKI (erlotynib, gefetynib), stoi to w sprzeczności z

wynikami badania AURA3 oraz wcześniejszym raportem HTA dla ozymertynybu stosowanego w drugiej linii leczenia (Analiza kliniczna/ ekonomiczna. Ozymertynyb w terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR).”

## Odpowiedź

W ramach aktualnej praktyki klinicznej w Polsce pacjenci we wnioskowanej populacji leczenia są inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI) pierwszej generacji - erlotynibem, gefitynibem czy EGFR-TKI drugiej generacji – afatynibem. Po niepowodzeniu leczenia I linii z zastosowaniem erlotynibu, gefitynibu czy afatynibu, chorzy, w przypadku potwierdzenia nabycia mutacji T790M, warunkującej oporność na EGFR-TKI, mają możliwość rozpoczęcia w II linii leczenia terapii ozymertynybem (od listopada 2017 roku) a w przypadku braku mutacji T790M – konwencjonalnej chemioterapii opartej na związkach platyny [APD].

Aktualny schemat leczenia NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR*



Schemat leczenia NDRP w stopniu zaawansowania IIIB/IV z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR*, w przypadku refundacji ozymertynybu w leczeniu I linii

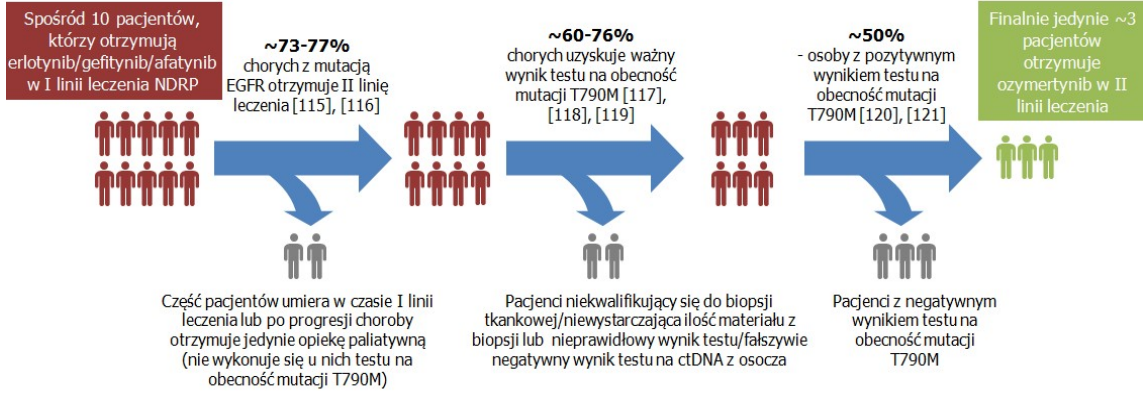


**Rysunek 1. Porównanie aktualnego schematu leczenia NDRP z potwierdzoną mutacją aktywującą EGFR z prawdopodobnym schematem leczenia po wprowadzeniu ozymertynybu do leczenia I linii. P – progresja choroby, CTH - chemioterapia.**

Objęcie refundacją ozymertynybu w ramach II linii leczenia umożliwiło zastosowanie EGFR-TKI w sekwencji (ozymertynyb po progresji na Standardowych EGFR-TKI) jednak tylko nieliczna grupa chorych leczonych Standardowymi EGFR-TKI w I linii leczenia ma szansę otrzymać terapię ozymertynybem w II linii leczenia. Wynika to z faktu, że, nie wszyscy pacjenci z NDRP, po progresji choroby w czasie stosowania Standardowych EGFR-TKI otrzymują kolejną linię leczenia tj. odsetek chorych u których stosowana jest terapia II linii szacowany jest na 73-77%, spośród tej grupy 60-76% pacjentów uzyskuje wiarygodny wynik testu na obecność mutacji T790M a finalnie u około połowy analizowanych



[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

**Biorąc pod uwagę powyższe należy podkreślić, że wyniki grupy kontrolnej badania FLAURA odzwierciedlają praktykę kliniczną w Polsce,** [REDACTED]

- w modelowaniu wykorzystano takie same odsetki pacjentów poddawanych kolejnym liniom leczenia jak w badaniu FLAURA, w tym około 27% wykorzystanie ozymertynibu po progresji EGFR-TKI starszej generacji, [REDACTED]

**Efekt leczenia kolejnych linii ( w tym stosowania ozymertynibu w II linii leczenia) został uchwycony w ramach oceny przeżycia całkowitego (OS) określonego na podstawie wyników badania FLAURA. Dane OS z badania FLAURA zostały wykorzystane w modelowaniu.** [REDACTED]

[REDACTED] (dane bezpośrednio dotyczące populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) jest tym bardziej wiarygodne, gdyż eliminuje konieczność modelowania efektu kolejnych linii leczenia z wykorzystaniem danych pochodzących z innych badań i często dotyczących populacji chorych na późniejszych etapach leczenia (nieprzedstawiających ogólnego aktualnego obrazu leczenia i wyników zdrowotnych).

Nie ma możliwości uwzględnienia wpływu zmiany zakresu i struktury kolejnych linii w ramach zastosowanej metody modelowania (ang. *Partitioned Survival Modelling*). Dlatego zakres wykorzystania i strukturę kolejnych linii leczenia określono na podstawie danych pacjentów włączonych do badania FLAURA.

Osobne modelowanie wyników zdrowotnych dla każdej kolejnej linii leczenia jest teoretycznie możliwe, ale jak opisano w odpowiedzi na uwagę AOTMiT nr II.1., efektem takiego podejścia byłoby pominięcie danych OS z badania FLAURA, czyli danych OS bezpośrednio dotyczących wnioskowanej populacji

[REDACTED]

Dodatkowo w odniesieniu do informacji dotyczących oceny wpływu zjawiska *crossover* (ang.) na efekt wnioskowanej technologii, przedstawionych w rozdziale 3.5.1.2. raportu z analizy ekonomicznej\* pragniemy wyjaśnić, że przy ocenie wpływu *crossover* na względny hazard (HR) przeżycia całkowitego w grupie badanej (ozymertynib w I linii) względem grupy kontrolnej (standardowe EGFR-TKI w I linii, u części pacjentów ozymertynib w II linii) badania FLAURA wykorzystano złożony model statystyczny RPSFT (ang. *rank preserving structural failure time*). Model zakłada, że efekt leczenia jest taki sam niezależnie od tego, kiedy to leczenie jest inicjowane. Przedstawiając metodę obrazowo i z dużym uproszczeniem: pacjenci z grupy kontrolnej badania FLAURA w momencie zastosowania ozymertynibu w II linii leczenia zostają „przekwalifikowani” do grupy badanej i zostają w tej grupie przez okres stosowania ozymertynibu (metoda B) lub do końca obserwacji w badaniu (metoda A) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] **Wyniki zastosowanej metody świadczą, iż stosowanie ozymertynibu w II linii leczenia chorych z grupy kontrolnej badania FLAURA było skuteczne i wpływało na OS tych chorych. Tym samym efekt ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia chorych badania FLAURA został uchwycony w OS. Jednak na podstawie danych OS badania FLAURA nie ma jednak możliwości ekstrakcji i osobnej oceny efektu leczenia ozymertynibu w II linii.**

[REDACTED]

**Ponieważ nie ma możliwości przewidzenia, u których pacjentów leczonych standardowymi EGFR-TKI rozwinie się oporność na terapię w postaci mutacji T790M i którzy chorzy przeżyją do rozpoczęcia ukierunkowanej terapii ozymertynibem w ramach II linii leczenia, niezwykle ważne jest, aby już w ramach I linii zastosować terapię, która umożliwi osiągnięcie najlepszego efektu terapeutycznego u wszystkich pacjentów.** Biorąc pod uwagę, że dla wielu pacjentów pierwsza linia leczenia jest zarazem jedyną otrzymywaną terapią, zastosowanie w niej ozymertynibu daje większości pacjentów dostęp do możliwości poprawy przeżycia już od początkowych etapów leczenia NDRP.

**W przypadku pacjentów z NDRP oraz mutacją aktywującą w genie *EGFR*, pomimo zastosowanego leczenia, rokowanie jest wciąż niekorzystne.** Z uwagi na niekorzystne rokowanie istnieje silna, niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowoczesnej terapii ukierunkowanej już na etapie I linii leczenia, która w porównaniu do obecnie stosowanych Standardowych EGFR-TKI znacznie wydłużałaby okres wolny od progresji choroby, zapewniała długoterminowe przeżycie (w tym również u chorych z przerzutami do Centralnego Układu Nerwowego), poprawiała jakość życia a jednocześnie charakteryzowałaby się dobrym profilem bezpieczeństwa. Lepiej tolerowana terapia celowana, w porównaniu ze standardowymi EGFR-TKI 1. i 2. generacji może również ograniczyć ilość hospitalizacji związanych z wystąpieniem działań niepożądanych oraz obniżyć koszty ich leczenia [APD].

Ozymertynib ze względu na unikalny, podwójny mechanizm działania zaliczany jest do EGFR-TKI trzeciej generacji; w przeciwieństwie do EGFR-TKI pierwszej (erlotynibu, gefitynibu) i drugiej generacji (afatynibu) nieodwracalnie i selektywnie wiąże się ze zmutowanym EGFR, ale nie z prawidłowym (dzikim) wariantem EGFR, co wpływa na lepszy profil bezpieczeństwa terapii.

Wszystkie najnowsze i zaktualizowane wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane w 2018 roku: American Cancer Society (ACS), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oraz European Society of Medical Oncology (ESMO) rekomendują stosowanie ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą EGFR. W opracowaniu NCCN podkreślono ponadto, że spośród EGFR-TKI, ozymertynib jest preferowaną opcją w ramach terapii początkowej [APD].

Refundacja ozymertynibu w I linii leczenia, może przełożyć się na istotną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc. Wyniki ekstrapolacji dostępnych danych przeżycia całkowitego uczestników badania klinicznego FLAURA wskazują, że:

- 5-letnie przeżycie chorego ulega prawie dwukrotnemu zwiększeniu po zastosowaniu ozymertynibu w leczeniu I linii w miejsce standardowych inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (42,7% vs. 25,9%);
- różnica w medianach przeżycia całkowitego pomiędzy grupami pacjentów stosujących ozymertynib i standardowe inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu w I linii leczenia wynosi 16,8 miesiąca (95% CI: 2,0 – 36,5).

**Komentarz AOTMiT nr 3.**

„Ponadto, zwracam się z uprzejmą prośbą o udostępnienie niepublikowanych danych wykorzystanych w analizach, w celu dokonania ich weryfikacji. Jednocześnie informuję, że przedstawienie w analizach wnioskodawcy danych nieopublikowanych w sytuacji nieprzekazania wykorzystywanych źródeł do Agencji skutkować będzie brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych i nieuwzględnieniem ich w analizie weryfikacyjnej Agencji.”

**Odpowiedź**

W ramach analizy zaadaptowano do warunków polskich model globalny, którego część danych wejściowych została określona na podstawie:

- indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania FLAURA (np. funkcje PFS i OS),
- zagregowanych danych z badania FLAURA, pochodzących z pełnego raportu z badania klinicznego FLAURA.

Wszystkie dane dostępne analitykom przeprowadzającym adaptację znajdują się w skoroszycie MS Excel zawierającym model (arkusze: „Country\_data”, „KM\_data”, „Clinical\_data”).

Jednocześnie w ramach załącznika nr 2 przekazuję pełny raport z badania klinicznego FLAURA.