



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Tagrisso (ozymertynib)

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego "B.6. Leczenie
niedrobnokomórkowego raka płuca
(ICD-10 C 34)"

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.7.2019

Data ukończenia: 30.04.2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) 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: AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

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

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

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

| | |
|-------------------|---|
| ILD | śródmiażdżowa choroba płuc (ang. <i>Interstitial Lung Disease</i>) |
| IS | wynik istotny statystycznie (ang. <i>Statistically Significant</i>) |
| ITT | analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>) |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna w obec interwencji ocenianej |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| LDH | dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>) |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) |
| LVEF | frakcja w wyrzutowa lewej komory serca (ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>) |
| MID | minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>Minimally Important Difference</i>) |
| mITT | zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>Modified Intention To Treat</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n | liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy |
| N | liczebność grupy |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics Ireland |
| nd | nie dotyczy |
| NDRP | niedrobnokomórkowy rak płuca |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NNH | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed To Harm</i>) |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed To Treat</i>) |
| NS | wynik nieistotny statystycznie (ang. <i>Statistically Insignificant</i>) |
| OR | iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>) |
| ORR | objektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall Response Rate</i>) |
| OS | przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>) |
| OZM | ozymertynib |
| PAC | paklitaksel |
| P-CTH | chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (ang. <i>Platin-Based Chemotherapy</i>) |
| PET | pozytonowa tomografia emisyjna |
| PFS | przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>) |
| PICO | schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) |
| PKB | produkt krajowy brutto |
| PL | program lekowy |
| PMX | pemetreksed |
| PO | poziom odpłatności |
| PTOK | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej |
| QTc | skorygowany odstęp QT |
| QTcF | skorygowany odstęp QT obliczony w zorem Fridericia |
| RB | korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i>) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>) |
| RD | bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>) |

| | |
|--|---|
| RM/MR | rezonans magnetyczny |
| Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4) |
| Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) |
| RP/RK | Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna |
| RR | ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) |
| | |
| SD | choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i>) |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| T790M | mutacja T790M w genie EGFR |
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub w wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TK | tomografia komputerowa |
| TKI | inhibitory receptorowe kinaz tyrozynowych (ang. <i>Tyrosine-kinase inhibitor</i>) |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.) |
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.) |
| VEGF | czynnik wzrostu śródbłonnki naczyniowej (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| WIN | winorebina |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| WLR | wykaz leków refundowanych |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 6 |
| 1. Informacje o wniosku | 8 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 9 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 9 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 9 |
| 3. Problem decyzyjny..... | 10 |
| 3.1. Technologia wnioskowana..... | 10 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 10 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 10 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 12 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 12 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie..... | 12 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji..... | 14 |
| 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..... | 24 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 24 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 25 |
| 4. Ocena analizy klinicznej..... | 26 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 26 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 26 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania..... | 27 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy..... | 27 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 28 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 32 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 33 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 34 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 34 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności..... | 34 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 40 |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł..... | 42 |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa | 42 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 42 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 43 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 44 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 44 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy | 44 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 45 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 49 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 49 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 49 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości | 50 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 50 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 51 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 53 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 53 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 54 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 54 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet | 57 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 57 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 57 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 58 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 60 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 62 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 63 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości | 64 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 64 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 65 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę..... | 66 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego..... | 67 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 68 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 69 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 70 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 74 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 75 |
| 14. | Źródła | 76 |
| 15. | Załączniki | 78 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 01.03.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4065.2018.PB
PLR.4600.4064.2018.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058
 - Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego "B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)"
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058 - [redacted]
 - Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065 - [redacted]
-

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
S151 85 Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 01.03.2019 r., znak PLR.4600.4064.2018.PB i PLR.4600.4065.2018.PB, (data wpływu do AOTMiT 01.03.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058
- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismami z dnia 29.03.2019 r., znak OT.4331.7.2019.TI.6 oraz znak OT.4331.7.2019.TI.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 12.04.2019 r. pismem z dnia 12.04.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: 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, listopad-grudzień 2018
- Analiza kliniczna: dla leku 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, listopad-grudzień 2018
- Analiza ekonomiczna: Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji, ██████████, Kraków, marzec 2019
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego 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, marzec 2019
- Analiza racjonalizacyjna: Tagrisso (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR, Wersja 1.0, ██████████, Kraków, marzec 2019
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Tagrisso (ozymertynib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie znak OT.4331.7.2019.TI.6 oraz znak OT.4331.7.2019.TI.5. z dnia 29.03.2019 r.

Zgodność analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi oceniono w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

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 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tagrisso (ozymertyn b), tabletki pow lekane, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058 ▪ Tagrisso (ozymertyn b), tabletki pow lekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065 |
| Kod ATC | L01XE35: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej |
| Substancja czynna | ozymertyn b |
| Wnioskowane wskazanie | Zgodnie z kryteriami kwalifikowania do programu leków ego włączani są dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie EGFR do leczenia pierwszej linii – ozymertyn b. |
| Dawkowanie | Zalecana dawka ozymertynibu w wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. <u>Dostosowanie dawki</u> W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta może być wymagane przerwanie przyjmowania leku i (lub) redukcja dawki leku. W przypadku konieczności redukcji dawki, dawka powinna zostać zmniejszona do 40 mg raz na dobę. |
| Droga podania | doustnie |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine Kinase Inhibitor, TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptors, EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M w warunkach oporności na TKI. |

Źródło: Tagrisso (dostęp 01.04.2019 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

| | |
|---|---|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2016 (pozwolenie nr EU/1/16/1086/001, EU/1/16/1086/002) |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Tagrisso w monoterapii jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR) lub ▪ w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR. |
| Status leku sierocego | NIE |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. |

Źródło: Tagrisso (dostęp 01.04.2019 r.)

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|--|
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48 z dnia 22 maja 2017 r.</p> | <p>„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso (ozymertyn b), tabl. pow l. 40 mg, 30 tabl. pow l., kod EAN 5000456012058, w ramach programu leków ego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertyn bu (ICD-10 C 34.0)”.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49 z dnia 22 maja 2017 r.</p> | <p>„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso (ozymertyn b), tabl. pow l. 80 mg, 30 tabl. pow l., kod EAN 5000456012065, w ramach programu leków ego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertyn bu (ICD-10 C 34.0)”.</p> |
| | <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>„Ozymertyn b (OZM) w wydłużał statystycznie znamienne czas przeżycia wolnego od progresji w stosunku do dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (P-CTH) i poprawił jakość życia, ale dotychczas nie udowodniono wydłużenia przeżycia całkowitego. Objawy niepożądane występowały podobnie często, jak w grupie porównawczej, ale śródmiąższowa choroba płuc i wydłużenia odcinka QT były stwierdzane częściej w grupie OZM niż P-CTH. U 3% pacjentów w grupie OZM stwierdzono niewydolność serca, bez wskazania stopnia nasilenia i związku z leczeniem, takich pacjentów nie było natomiast w grupie P-CTH.</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami w nieskodawcy, stosowanie ozymertynibu w miejsce chemioterapii opartej na platynie jest droższe (o ok. 393 tys. zł w wariantcie bez instrumentu podziału ryzyka (RSS) oraz [redacted] w wariantcie z RSS) i przynosi większe korzyści zdrowotne wyrażone w jednostkach QALY/LYG (o odpowiednio 1,17/1,51). Oszacowany ICUR dla porównania OZM vs P-CTH wyniósł ok. 337 tys. zł/QALYG w wariantcie bez RSS i [redacted] w wariantcie z RSS. Wartości te znajdują się bardzo znacznie powyżej progu opłacalności (130 002 zł), o którym mowa w ustawie o refundacji, w obec czego ozymertyn b nie jest technologią kosztowo-użyteczną. (...)</p> <p>(...) Całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją ozymertyn bu w ramach proponowanego programu leków wyniosą bez uwzględnienia RSS: 45,5 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz 79,4 mln zł w drugim roku, a z uwzględnieniem RSS odpowiednio: [redacted] oraz [redacted] (...).</p> <p>Lek jest refundowany tylko w jednym kraju o podobnym do Polski PKB (Grecja).</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe dane, Rada uważa, że pomimo obiecujących danych, jest przedwcześnie, by rekomendować refundację ozymertyn bu.”</p> |
| <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 30/2017 z dnia 26 maja 2017 r.</p> | <p>„Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tagrisso, ozymertyn b, tabl. pow l. 40 mg, 30 tabl. pow l., Tagrisso, ozymertyn b, tabl. pow l. 80 mg, 30 tabl. pow l. w ramach programu leków ego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>„Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso w wnioskowanym skazaniu.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wykazały, że stosowanie ozymertynibu może zmniejszać ryzyko wystąpienia progresji choroby. Należy jednak zauważyć, że brak jest aktualnie wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących wnioskowaną terapię.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie w wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).(...)</p> <p>Zgodnie z analizą wplywu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 45,5 mln zł i 79,4 mln zł w 2-tych kolejnych latach bez zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej, które obarczone jest niepewnością i może nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji.</p> <p>Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację w wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej ze skutecznością ocenianej technologii w dłuższym okresie czasu. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.”</p> |

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|--|--|
| Proponowana cena zbytu netto | Tagrisso, tabl. pow l. 40 mg, 30 tabl. pow l. – [redacted] Tagrisso, tabl. pow l. 80 mg, 30 tabl. pow l. – [redacted] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Program lekowy |
| Poziom odpłatności | Bezpłatnie |
| Grupa limitowa | Grupa istniejąca, „1169.0, Ozymertynib” |
| | [redacted] |

Źródło: Wnioski refundacyjne, pismo uzupełniające w niosek refundacyjny AstraZeneca z dn. 07.03.2019 r.;

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Ozymertynib jest wnioskowany do stosowania w leczeniu raka płuca w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”.

Aktualnie w ramach programów lekowych w leczeniu NDRP refundowane są:

- substancje czynne: ozymertynib, gefitynib, erlotynib, kryzotynib, atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”;
- substancja czynna afatynib w ramach programu B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu (ICD-10 C 34)”.

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie – uzgodniony program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)” – pierwsza linia leczenia

| | Lp. | „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)” |
|---|-----|---|
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | 1. | [redacted] |
| | 1.1 | [redacted] |
| | 1.2 | [redacted] |
| | 1.3 | [redacted] |
| | 1.4 | [redacted] |

| | | |
|--|--------|------------|
| | 1.5 | [Redacted] |
| | 1.6 | [Redacted] |
| | 1.7 | [Redacted] |
| | 1.8 | [Redacted] |
| | 1.9 | [Redacted] |
| | 1.10 | [Redacted] |
| | 1.11 | [Redacted] |
| | 1.12 | [Redacted] |
| | 1.13 | [Redacted] |
| | 1.14 | [Redacted] |
| | | [Redacted] |
| | | [Redacted] |
| Określenie czasu leczenia w programie | 2.1. | [Redacted] |
| | 2.1.1. | [Redacted] |
| | 2.1.2. | [Redacted] |
| | 2.1.3. | [Redacted] |
| | | [Redacted] |
| Kryteria wyłączenia z programu | 3.1 | [Redacted] |
| | 3.2 | [Redacted] |
| | 3.3 | [Redacted] |
| | 3.4 | [Redacted] |
| | 3.5 | [Redacted] |
| | 3.6 | [Redacted] |
| | 3.7 | [Redacted] |
| | 3.8 | [Redacted] |
| | 3.9 | [Redacted] |

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie EGFR do leczenia pierwszej linii. Wskazanie zarejestrowane jest tożsame ze wskazaniem refundacyjnym.

Aktualnie Tagrisso (ozymertynib) jest refundowany (od 2017-11-01) w ramach programu lekowego B.6 „LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34)” u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją T790M w genie EGFR.

W tytule zaproponowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0) – pierwsza linia”, jednoznacznie wskazany został podkod ICD-10 w ramach którego ma być rozliczane oceniane świadczenie. Aktualnie, programy lekowe dotyczące leczenia raka płuca obejmują pacjentów kwalifikowanych do całego kodu ICD-10: C34 (tj. B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” oraz B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C 34)”).

Wnioskowany program lekowy

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

Kategoria refundacyjna

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

3.2. Problem zdrowotny

ICD10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Definicja

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

Typy histologiczne raka płuca

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

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

1. niedrobnokomórkowe raki płuca NDRP (ang. *non-small-cell lung carcinoma*, NSCLC) – ok. 80-85% i
2. drobnokomórkowego raka płuca DRP (ang. *small-cell lung carcinoma*; SCLC) – 15%.

Źródło: PTOK 2014

Klasyfikacja

1. Raki niedrobnokomórkowe (80–85%), mało podatne na chemioterapię:

- płaskonabłonkowy – główną przyczyną jest czynne lub bierno narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym
- gruczolakorak – najczęściej w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc). W mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet.
- rak wielkokomórkowy – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku.

2. Rak drobnokomórkowy (15%): agresywny wzrost, wczesny rozsiew w węzłach chłonnych i odległych narządach; bardzo silnie związany z paleniem tytoniu; guz pierwotny najczęściej przywnękowo, na ogół powiększenie węzłów wnąkowych i śródpiersiowych; u większości chorych w chwili rozpoznania przerzuty (najczęściej w wątrobie, kościach, szpiku, OUN), często objawy paranowotworowe; chemioterapia jest podstawową metodą leczenia.

3. Rzadkie nowotwory płuc (<5%): rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego.

Źródło: Szczeklik 2018 (strona internetowa : <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. – dostęp 25.04.2019 r.)

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

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

| Typy | Odmiany |
|--|--|
| Rak płaskonabłonkowy | - brodaw kowaty - jasnokomórkow y - z drobnych komórek - podstaw nokomórkow y |
| Raki gruczołowe (wg IASLC 2011) | - zmiana przedinwazyjna • nietypow a hiperplazja gruczołow a • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) - gruczolakorak naciekający (z przew agą utkania lepidic, pęcherzykow ego, brodaw kow atego, mikrobrodaw kow atego, litego z w ytwarzaniem śluzu) - inne postacie gruczolakoraka |
| Rak wielkokomórkowy | - z cechami neuroendokrynności - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności - podstaw nokomórkow y - rak limf oepitelioidalny - jasnokomórkow y - z fenotypem prążkow anokomórkow ym |
| Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy | |
| Rak drobnokomórkowy | - złożony |
| Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionow atokomórkow ego lub olbrzymiokomórkow ego | - pleomorficzny - w rzecionow atokomórkow y - olbrzymiokomórkow y - mięsakorak - blastoma płuc |
| Rakowiaki | - typow y - atypow y |
| Raki z gruczołów typu śliniankowego | - śluzow o-naskórkow y - gruczołow o-torbielow aty - inne |

Raki niesklasyfikowane*Źródło: PTOK 2014***EGFR**

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

Najlepiej poznano aktywność TKI EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib) w I linii leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego i przerzutowego NDRP z częstymi mutacjami w genie EGFR. W licznych badaniach klinicznych wykazano, że odsetek odpowiedzi (Response Ratio – RR) na tego rodzaju terapię wynosi około 70%, a czas wolny od progresji choroby (Progression Free Survival – PFS) przekracza 9–10 miesięcy. Nie udało się natomiast wykazać wydłużenia czasu życia (Overall Survival – OS) chorych leczonych odwracalnymi TKI EGFR (erlotynib, gefitynib), gdyż z uwagi na predyspozycje genetyczne większość z nich po niepowodzeniu chemioterapii otrzymało TKI EGFR (*cross-over*). We wczesnych badaniach klinicznych nad zastosowaniem TKI EGFR w II linii leczenia w przeważającej mierze brali udział chorzy bez mutacji w genie EGFR lub niebadani na obecność tej mutacji. Na podstawie analiz retrospektywnych można jednak przyjąć, że efektywność TKI EGFR u chorych z aktywującymi mutacjami w genie EGFR jest niezależna od linii leczenia, a chorzy z dzikim typem genu EGFR nie odnoszą znamiennych korzyści z tego typu terapii.

*Źródło: Krawczyk 2014***Pierwotna i wtórna oporność na odwracalne TKI EGFR związana z obecnością mutacji T790M w eksonie 20 genu EGFR**

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

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

*Źródło: Krawczyk 2014***Etiologia i patogeneza**

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

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

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

Źródło: Szczeklik 2015

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2015-2016.

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

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

Tabela 8. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)

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

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

Źródło: AOTMiT AWA OT.4351.7.2017 TAGRISSO

Obraz kliniczny

Rak płuca we wczesnej fazie przebiega najczęściej bezobjawowo.

- Objawy ogólnoustrojowe: postępujący ubytek masy ciała i osłabienie, występują późno.
- Objawy związane z miejscowym wzrostem: kaszel – najczęstszy objaw (u palaczy tytoniu często zmiana charakteru kaszlu), duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenia płuc (zwłaszcza w tej samej lokalizacji); zespół żyły głównej górnej, ból opłucnowy, ból barku i zespół Hornera (guz w szczycie płuca), zaburzenia rytmu serca (przy nacieczeniu osierdzia i serca), chrypka w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego; w zaawansowanych stadiach choroby objawy przedmiotowe zmian w płucach (zespół żyły głównej górnej, objawy płynu w jamie opłucnej, niedodmy lub zapalenia płuc).
- Objawy związane z przerzutami: powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych, ból (lub bolesność uciskowa) kości, rzadziej złamania patologiczne lub objawy uciskowe; w razie przerzutów w OUN – ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowania i zaburzenia osobowości; w razie przerzutów w wątrobie – jej powiększenie, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczkę.
- Zespoły paranowotworowe:

- endokrynologiczne – zespół Cushinga, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH), zespół rakowiaka, hiperkalcemia i in.
- nerwowo-mięśniowe – neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, zapalenie wielomięśniowe
- skórne – rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa
- kostne – osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate
- naczyniowe – wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia
- hematologiczne – niedokrwistość, zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego.

Źródło: Szczeklik 2018 (strona internetowa : <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. – dostęp 25.04.2019 r.)

Rozpoznanie

Badania pomocnicze:

- Badania obrazowe: RTG klatki piersiowej w projekcji PA i bocznej, tomografia komputerowa klatki piersiowej, pozytonowa tomografia emisyjna, rezonans magnetyczny
- Badania cytologiczne
- Bronchofiberoskopia
- Inne metody: biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub badanie histologiczne obwodowych węzłów chłonnych z podejrzeniem przerzutu (nadobojczykowych, w szczelinie mięśni pochyłych), wziernikowanie śródpiersia (mediastinoskopia), wideoskopia. Jeśli ww. wymienione metody nie pozwalają ustalić rozpoznania, zwykle niezbędna jest torakotomia.

Źródło: Szczeklik 2018 (strona internetowa : <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. – dostęp 25.04.2019 r.)

Rokowanie

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji raka niedrobnokomórkowego ~40% (do operacji kwalifikuje się tylko 15–20% chorych).

Źródło: Szczeklik 2018 (strona internetowa : <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. – dostęp 25.04.2019 r.)

Z ponad 12,7 miliona nowotworów zdiagnozowanych na świecie około 13% (1,6 miliona) stanowiły nowotwory płuca. Nowotwory płuca są najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie wśród mężczyzn i najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów (1,4 miliona zgonów, 18%).

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów KRN (strona internetowa : <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/> (dostęp 25.04.2019 r.)

W opinii eksperta Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyka „Aktualnie stosowane w Polsce leczenie 1. linii za pomocą IKT EGFR u chorych na NDRP w stadium IIIB lub IV z mutacjami aktywującymi genu EGFR jest skuteczne u 70-80% chorych, umożliwiając uzyskanie czasu wolnego od progresji około 11 miesięcy i czasu przeżycia całkowitego przekraczającego zazwyczaj 24 miesiące. W Polsce dostępny jest także ozymertynib u chorych, którzy progresją po początkowo skutecznej terapii erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem. W takim przypadku czas przeżycia całkowitego może przekroczyć 36 miesięcy.”

Źródło: *Opinie ekspertów*

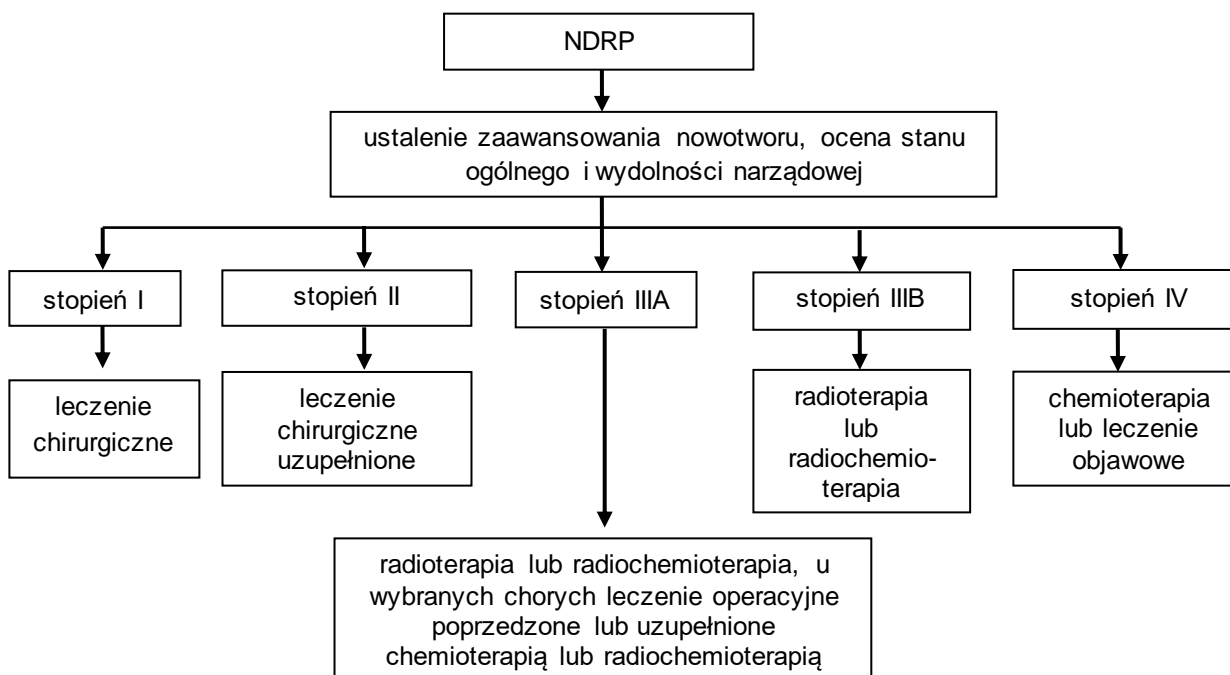
Leczenie

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

- rak niedrobnokomórkowy (NDRP) jest typem nowotworu płuca opornym na chemioterapię. Nadaje się on do leczenia operacyjnego oraz radioterapii;

- rak drobnokomórkowy (DRP) jest typem nowotworu płuca nadającym się do leczenia chemioterapeutycznego oraz metodą naświetlania.

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



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

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 gruczołowym rakiem płuca.

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

W ramach leczenia ukierunkowanego molekularnie wyróżnia się:

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

Źródło: Szczekliak 2015

Przebieg naturalny

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

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

Źródło: Szczeklik 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

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

Tabela 9. Liczebność populacji wnioskowanej - oszacowania ekspertów klinicznych

| Parametr | | Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk – Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki | Prof. Dr hab. Med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy |
|--|--|--|--|
| Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją w genie <i>EGFR</i> | Obecna liczba chorych w Polsce | 750 | Okolo 700 |
| | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | 700 | Okolo 1000 |
| | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją | 30% | Okolo 500 |
| Odsetek pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> do leczenia I linii | | 8,5% chorych na NDRP w st. IIIB lub IV o typie innym niż płaskonabłonkowy | Pacjenci z mutacją w genie <i>EGFR</i> kwalifikowani do leczenia I linii - 10% w wszystkich chorych na NDRP; |
| Odsetek pacjentów z rozpoznaniem histologicznym lub cytologicznym a) raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego lub b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub c) raka niedrobnokomórkowego płuc bez ustalonego typu histologicznego NOS | | około 70% chorych na NDRP w stadium IIIB lub IV | a) 65% w wszystkich chorych na NDRP; b) 55%; c) 10%; |

Według opinii eksperta prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk: „chorzy na NDRP w stadium IIIB lub IV z mutacjami w genie *EGFR* powinni w 1. linii terapii otrzymać IKT *EGFR*. Skuteczność i cena IKT *EGFR* 1. i 2. generacji jest porównywalna. Różny jest profil toksyczności tych leków, ale odsetek chorych, u których przerwano terapię z powodu toksyczności jest porównywalny.”

Dane NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 - Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca leczonych w I linii erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem w ramach aktualnie funkcjonujących programów lekowych (B63 i B.6).

Tabela 10. Dane NFZ z systemu SMPT dotyczące programów lekowych: B63 i B.6 w podziale na poszczególne substancje czynne w latach 2012-2018

| Substancja / Liczba pacjentów | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|---|------|------|------|------|------|------|------|
| erlotinibum | | | | | | | |
| pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w ramach PL w danym roku | - | 28 | 67 | 91 | 83 | 93 | 106 |

| Substancja/Liczba pacjentów | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|---|------|------|------|------|------|------|------|
| erlotinibum | | | | | | | |
| gefitynibum | | | | | | | |
| pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w ramach PL w danym roku | 43 | 56 | 56 | 49 | 68 | 75 | 90 |
| afatinibum | | | | | | | |
| pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w ramach PL w danym roku | - | - | - | 34 | 107 | 133 | 116 |

[Źródło: pismo NFZ: DGL.4450.100.2019.2019.21661.PD z dnia 15.04.2019 r.]

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE;
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN;
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw:
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, PTOK;
 - Polska Unia Onkologii, PUO;
 - European Society for Medical Oncology, ESMO;
 - National Comprehensive Cancer Network, NCCN;
 - American Society of Clinical Oncology, ASCO.

Wyszukiwanie przeprowadzono 19 kwietnia 2019 r. W opracowaniu przedstawiono wybrane rekomendacje kliniczne organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca, m.in.: PTOK 2014 (Polska), NCCN 2018 (Ameryka), ESMO 2018 (europejskie), NICE 2018 (Wielka Brytania), ASCO 2017 (Ameryka). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|-------------------|-----------|-------------|--|--------------|---|--------------|---|-------------|--|
| <p>PTOK 2014 (Polska)</p> | <p>Zalecenia dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IIIA i IIIB)</p> <p>Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętnej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać RTH lub RCTH według zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB.</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV)</p> <p>Leczenie chorych z uogólnionym NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CTH, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR-TKI (gefitynib, erlotynib lub afatynib), paliatywnej RTH lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta. Istotne jest ustalenie od cech molekularnych nowotworu (u pacjentów z zaburzeniami w genach <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie, a u pozostałych — chemioterapia). Przy wyborze metody leczenia należy też uwzględnić preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska. Postępowanie paliatywne należy rozważyć w przypadku udokumentowania pierwotnego lub w tymże uogólnienia, niezależnie od występowania objawów klinicznych.</p> <p>Leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych, uniemożliwiających dalsze leczenie. W przypadku progresji ograniczonej do jednej zmiany przy jednoczesnym utrzymywaniu się odpowiedzi w pozostałych ogniskach choroby uzasadnione może być kontynuowanie leczenia inhibitorem tyrozynowej kinazy EGFR, pod warunkiem możliwości podjęcia skutecznego leczenia miejscowego zmiany wykazującej cechy progresji.</p> | | | | | | | | | | |
| <p>NCCN 2018 (Ameryka)</p> | <p>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z NDRP i obecnością mutacji aktywujących genu EGFR</p> <p>W ramach I linii terapii zaleca się stosowanie preparatów EGFR-TKI: erlotynibu [kategoria 1], afatynobu [kategoria 1] lub gefitynibu [kategoria 1] lub ozymertynibu.</p> <p>W przypadku zastosowania w I linii leczenia chemioterapii, gdy zostanie potwierdzona mutacja aktywująca w genie EGFR, rekomendowane jest dokończenie rozpoczętego leczenia (w tym terapii podtrzymującej) bądź jego przerwanie i rozpoczęcie stosowania erlotynibu, afatynibu, gefitynibu lub ozymertynibu.</p> <p>U pacjentów z progresją choroby mimo stosowania preparatów EGFR-TKI i po wystąpieniu mutacji T790M w genie EGFR, w ramach II linii leczenia zaleca się stosowanie ozymertynibu.</p> <table border="1" data-bbox="368 1256 1447 1429"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 1256 560 1285">Kategoria dowodów</th> <th data-bbox="563 1256 1447 1285">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 1290 560 1319">Kategoria 1</td> <td data-bbox="563 1290 1447 1319">W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1323 560 1352">Kategoria 2A</td> <td data-bbox="563 1323 1447 1352">W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1357 560 1386">Kategoria 2B</td> <td data-bbox="563 1357 1447 1386">W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1391 560 1420">Kategoria 3</td> <td data-bbox="563 1391 1447 1420">W oparciu o dowody na dowolnym poziomie; występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> </tbody> </table> | Kategoria dowodów | Definicja | Kategoria 1 | W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. | Kategoria 2A | W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. | Kategoria 2B | W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. | Kategoria 3 | W oparciu o dowody na dowolnym poziomie; występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji. |
| Kategoria dowodów | Definicja | | | | | | | | | | |
| Kategoria 1 | W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. | | | | | | | | | | |
| Kategoria 2A | W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. | | | | | | | | | | |
| Kategoria 2B | W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji. | | | | | | | | | | |
| Kategoria 3 | W oparciu o dowody na dowolnym poziomie; występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji. | | | | | | | | | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------------------|-----------|---|--|---|---|---|--|---|--|---|---|----------------|-----------|---|--|----|---|-----|--------------------------------|----|--|---|--|
| <p>ESMO 2018 (europejskie)</p> | <p>Zalecenia dotyczące algorytmu postępowania terapeutycznego u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IV, z potwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zalecane jest stosowanie w I linii leczenia preparatów EGFR-TKI (erlotyn bu, gefityn bu, afatynibu) lub ozymertynibu u pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR [poziom dowodów I, stopień rekomendacji A]; ▪ pacjentom z mutacją w genie EGFR i stopniem sprawności 3-4 również można zaproponować EGFR-TKI [poziom dowodów III, stopień rekomendacji A]; ▪ u pacjentów, u których rozwinęła się mutacja T790M w genie EGFR, powodująca oporność na standardowe EGFR-TKI zaleca się stosowanie ozymertynibu [poziom dowodów I, stopień rekomendacji A]; <table border="1" data-bbox="368 555 1447 931"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 555 560 584">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="560 555 1447 584">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 584 560 613">A</td> <td data-bbox="560 584 1447 613">Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 613 560 642">B</td> <td data-bbox="560 613 1447 642">Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 642 560 672">C</td> <td data-bbox="560 642 1447 672">Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 672 560 701">D</td> <td data-bbox="560 672 1447 701">Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 701 560 730">E</td> <td data-bbox="560 701 1447 730">Silne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane</td> </tr> <tr> <th data-bbox="368 730 560 759">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="560 730 1447 759">Definicja</th> </tr> <tr> <td data-bbox="368 759 560 808">I</td> <td data-bbox="560 759 1447 808">Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 808 560 857">II</td> <td data-bbox="560 808 1447 857">Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 857 560 887">III</td> <td data-bbox="560 857 1447 887">Prospektywne badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 887 560 916">IV</td> <td data-bbox="560 887 1447 916">Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 916 560 943">V</td> <td data-bbox="560 916 1447 943">Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table> | Siła rekomendacji | Definicja | A | Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja | B | Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane | C | Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna | D | Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane | E | Silne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane | Jakość dowodów | Definicja | I | Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności | II | Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami | III | Prospektywne badania kohortowe | IV | Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne | V | Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów |
| Siła rekomendacji | Definicja | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| E | Silne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Jakość dowodów | Definicja | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| I | Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| II | Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| III | Prospektywne badania kohortowe | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IV | Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| V | Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p> | <p>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i obecnością mutacji T790M</p> <p>Wytyczne rekomendują stosowanie ozymertynibu jako opcję leczenia dorosłych pacjentów z mutacjami aktywującymi w genie EGFR i obecnością mutacji T790M, z progresją choroby po I linii leczenia za pomocą EGFR-TKI.</p> <p>W I linii leczenia wskazują na stosowanie preparatów EGFR-TKI: erlotyn bu, afatynibu lub gefitynibu.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ASCO 2017 (Ameryka)</p> | <p>Zalecenia dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV)</p> <p>W I linii leczenia NDRP u pacjentów z mutacją aktywującą genu EGFR rekomendowane jest stosowanie preparatów EGFR-TKI: erlotynibu, gefityn bu lub afatyn bu [jakość dowodów: wysoka; stopień rekomendacji: silny].</p> <p>Zalecane jest stosowanie w II linii leczenia ozymertynibu u chorych z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, z progresją choroby po I linii leczenia za pomocą EGFR-TKI i obecnością mutacji T790M [jakość dowodów: wysoka; stopień rekomendacji: silny].</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **NCCN** – ang. National Comprehensive Cancer Network; **ESMO** – ang. European Society for Medical Oncology; **NICE** - ang. National Institute for Health and Care Excellence; **ASCO** – ang. American Society of Clinical Oncology.

Wytyczne NCCN 2018 i ESMO 2018 odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie EGFR. Wytyczne NICE 2018, PTOK 2014, , ASCO 2017 nie odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu I linii pacjentów z NDRP z mutacją aktywującą w genie EGFR. Wytyczne NICE 2018, ASCO 2017, NCCN 2018 odnoszą się do możliwości zastosowania ozymertynibu w leczeniu II linii pacjentów.

Komentarz Agencji:

Na podstawie dokumentu EMA/396618/2018 z dnia 26.04.2018 r. ozymertynib (Tagrisso) po raz pierwszy był zatwierdzonym przez EMA w 2016 r. do leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca NSCLC, z potwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR i obecnością mutacji T790M. Kolejny wniosek był przedłożony w celu rejestracji dodatkowego wskazania do stosowania osimertynibu w dawce 80 mg (40 mg i 80 mg tabletki doustne) raz na dobę dotyczącego pierwszej linii leczenia u pacjentów z NSCLC z potwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR (delecja w eksonie 19 (Ex19del) lub mutacja L858R).

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 26.04.2019 r.)

W dniu 18 kwietnia 2018 r. ozymertynib (Tagrisso, AstraZeneca) został dopuszczony przez FDA w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), z potwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR (delecja w eksonie 19 (Ex19del) lub mutacja L858R).

Źródło: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-osimertinib-first-line-treatment-metastatic-nsclc-most-common-egfr-mutations> (dostęp 26.04.2019 r.)

Na podstawie dokumentu NICE 2019, ocena produktu leczniczego ozymertynib (Tagrisso, AstraZeneca) w dniu 9 maja 2018 r. została wstrzymana.

Źródło: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10255> (dostęp 26.04.2019 r.)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

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

| Ekspert | Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki |
|--|--|
| <p>Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk - Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki</p> | <p>„Ozymertyn b w 1. linii leczenia u chorych na NDRP z mutacjami aktywnymi genu <i>EGFR</i> wydaje się najskuteczniejszym z dostępnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR. Jest to również terapia stosunkowo bezpieczna. Jednak zastosowanie ozymertyn bu w 1. linii leczenia uniemożliwi jego stosowanie w drugiej linii terapii w przypadku wystąpienia mutacji T790M genu <i>EGFR</i>. W chwili obecnej w większości krajów UE możliwe jest zastosowanie ozymertynibu w 1. linii leczenia, a następnie chemioterapii lub rozpoczęcie od IKT EGFR starszych generacji, a następnie terapia ozymertynibem w 2. linii o ile wystąpi mutacja T790M genu <i>EGFR</i> (50% chorych). Problem wyboru metody leczenia 1. linii u chorych na NDRP pojawił się w Polsce w momencie objęcia refundacją ozymertyn bu.”</p> |
| <p>Prof. Dr hab. Med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy</p> | <p>Aktualnie stosowane technologie medyczne: Afatyn b 55%, erlotynb 30%, gefitynib 15%. „Wszystkie leki mają podobną skuteczność, co wykazano na podstawie wyników wielu badań prospektywnych (porównanie pośrednie wyników uzyskanych w badaniach z chemioterapią w ramionach kontrolnych oraz bezpośrednio w badaniach porównujących afatynb i gefitynib)”.</p> |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 19), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu niedrobnokomórkowy rak płuca C34 są:

- ozymertynib w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
- erlotynib w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
- gefitynib w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

- afatynib w ramach programu lekowego B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD 10 C34)”
- w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia): karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, lanreotidum, metotreksat, mitomycyna, oktreetyd, paklitaksel, topotekan (doustnie, wstrzyknięcie), winkrystyna, winorelbina, pemetreksed.

Tagrisso (ozymertynib) jest refundowany (od 2017-11-01) w ramach programu lekowego B.6 „LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34)” u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją T790M w genie EGFR.

Erlotynib, gefitynib są refundowane w ramach programu lekowego B.6 „LECZENIE NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA (ICD-10 C 34)” u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) lub drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z mutacją w genie EGFR.

Afatynib jest refundowany w ramach programu lekowego B.63. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD 10 C34)” u chorych z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP nieleczonych wcześniej lekami z grupy EGFR-TKI, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR oraz u chorych z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP o histologii płaskonabłonkowej z progresją podczas lub po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny.

Komparatorami wybranymi przez wnioskodawcę są substancje z grupy EGFR-TKI: erlotynib, gefitynib, afatynib. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (ICD 10: C34)

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|----------|----------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| Tagrisso (osimertinibum) tabl. powł., 40 mg | 30 tabl. | 05000456012058 | 26946,00 | 28293,30 | 14146,65 | bezpłatny | 0 |
| Tagrisso (osimertinibum) tabl. powł., 80 mg | 30 tabl. | 05000456012065 | 26946,00 | 28293,30 | 28293,30 | bezpłatny | 0 |
| Tarceva (erlotin b) tabl. powł., 100 mg | 30 tabl. | 05909990334278 | 6588,00 | 6917,40 | 6917,40 | bezpłatny | 0 |
| Tarceva (erlotin b) tabl. powł., 150 mg | 30 tabl. | 05909990334285 | 8208,00 | 8618,40 | 8618,40 | bezpłatny | 0 |
| Tarceva (erlotin b) tabl. powł., 25 mg | 30 tabl. | 05909990334261 | 1965,60 | 2063,88 | 2063,88 | bezpłatny | 0 |
| Iressa (gefitynibum) tabl. powł., 250 mg | 30 szt. | 05909990717231 | 8748,00 | 9185,40 | 9185,40 | bezpłatny | 0 |
| Giotrif (afatin b) tabl. powł., 20 mg | 28 tabl. | 05909991083397 | 7938,00 | 8334,90 | 8334,90 | bezpłatny | 0 |
| Giotrif (afatin b) tabl. powł., 30 mg | 28 tabl. | 05909991083434 | 7938,00 | 8334,90 | 8334,90 | bezpłatny | 0 |
| Giotrif (afatin b) tabl. powł., 40 mg | 28 tabl. | 05909991083465 | 7938,00 | 8334,90 | 8334,90 | bezpłatny | 0 |

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 |
|------------|--|--|
| erlotynib | „Jako potencjalne komparatory dla ozymertynibu stosowanego w I linii leczenia u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji aktywującej genu EGFR w ybrano wszystkie substancje czynne, których stosowanie w tym wskazaniu jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, a także na świecie. Aktualnie standardem leczenia we wnioskowanej populacji jest stosowanie leczenia ukierunkowanego, czyli zastosowanie preparatów z grupy EGFR-TKI: erlotynibu, gefitynibu lub afatynbu.” | Wybór zasadny, zgodny z aktualną polską praktyką kliniczną w ramach programu lekowego B.6. oraz B.36, rekomendacjami klinicznymi PTOK 2014 (Polska), NCCN 2018 (Ameryka), ESMO 2018 (europejskie), NICE 2018 (Wielka Brytania), ASCO 2017 (Ameryka) oraz opiniami ekspertów. |
| gefitynib | | |
| afatynib | | |

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

„Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib, tabletki powlekane) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor; EGFR).”

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Uwagi oceniającego |
|----------------|--|--|
| Populacja | Populację pacjentów stanowią pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), nie poddawani w wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu | Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnoszona ma być refundowana. |
| Interwencja | Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso), tabletki powlekane w monoterapii, w ramach leczenia pierwszej linii | — |
| Komparatory | Inhibitory kinazy tyrozynowej, t.j: gefitynib, erlotynib lub afatynib, w ramach leczenia pierwszej linii | — |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas przeżycia wolny od progresji choroby PFS, ▪ czas przeżycia całkowitego OS, ▪ w skażeniu odpowiedzi na leczenie ORR, ▪ całkowita odpowiedź na leczenie CR, ▪ częściowa odpowiedź na leczenie PR, ▪ stabilna choroba SD, ▪ w skażeniu kontroli choroby DCR ▪ czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie ▪ czas trwania odpowiedzi na leczenie ▪ czas do niepowodzenia leczenia głębokość odpowiedzi guza na leczenie, ▪ zgon z jakichkolwiek przyczyn, ▪ zmiany jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa ▪ działania/zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ poszczególne działania/zdarzenia niepożądane; ▪ ciężkie działania/zdarzenia niepożądane; ▪ działania/zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; ▪ działania/zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (≥3 stopnia); ▪ rezygnacja z udziału w badaniu lub zmiana sposobu dawkowania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych; ▪ zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych), | — |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> ▪ randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii ▪ badania o niższej wiarygodności | — |

| Parametr | Kryteria włączenia | Uwagi oceniającego |
|---------------|--|--------------------|
| Inne kryteria | <ul style="list-style-type: none"> ▪ badania w języku: angielskim oraz polskim, ▪ w yłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, ▪ badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, nie poddawani wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu, ▪ badania dotyczące zastosowania ozymertynibu w monoterapii, ▪ randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności. | – |

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach Medline, Embase oraz w Cochrane Library w dniach 28.11-05.12.2018. Jako datę wyszukiwania podano datę 05.12.2018 roku. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz w Cochrane Library a wyszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.04.2019 r.

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją:

- **FLAURA** - badanie randomizowane, w którym bezpośrednio porównywano stosowanie ozymertynibu względem standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR-TKI, pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu;

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie eksperymentalne, 4 badania w postaci abstraktu oraz 2 opisy przypadków:

- **AURA** - badanie eksperymentalne I fazy, bez randomizacji oraz zamaskowania, pacjenci stosujący ozymertynib, chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, wcześniej nieleczeni lub leczeni (2 kohorty);
- **Peled 2017** – badanie w postaci abstraktu, eksperymentalne II fazy, badanie pilotażowe, bez randomizacji oraz zamaskowania, pacjenci stosujący ozymertynib, chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, wcześniej nieleczeni lub leczeni (2 kohorty);
- **NOWEL** – badanie w postaci abstraktu, obserwacyjne, porównujące skuteczność ozymertynibu i EGFR-TKI 1. lub 2. generacji u pacjentów z zaawansowanym/ uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie EGFR;
- **Park 2018, Cho 2018** – badanie w postaci abstraktu, eksperymentalne II fazy, bez grupy kontrolnej oraz zamaskowania, pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, wcześniej nieleczeni
- **Oyakawa 2017, Hunter 2018** – opisy przypadków, pacjenci stosujący ozymertynib, chorzy z zaawansowanym/uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono 5 opracowań wtórnych: 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą (Zhang 2018, Haspinger 2015) odnoszące się do oceny skuteczności klinicznej stosowania gefitynib vs erlotynib vs afatynib, 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy (Liao 2018, Rossi 2017) dotyczące oceny skuteczności klinicznej stosowania ozymertynibu, 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (Lin 2018), w którym porównywano stosowanie ozymertynib vs erlotynib vs gefitynib vs afatynib.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 16. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|---|
| FLAURA <i>Soria 2018</i> <u>Źródło finansowania:</u> <u>AstraZeneca</u> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie wieloośrodkowe (132 ośrodki kliniczne w 29 państwach) ▪ badanie eksperymentalne, III fazy ▪ z randomizacją ▪ podwójnie zaślepienie, grupy równoległe ▪ hipoteza: nie podano ▪ okres obserwacji: XII 2014 - III 2016, mediana w grupie badanej 16,2 miesiąca vs w grupie kontrolnej 11,5 miesiąca ▪ interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ✓ozymertynib 80 mg/raz na dobę, ✓gefitynib 250 mg/raz na dobę, ✓erlotynib 150 mg/raz na dobę. ▪ Zmiana leczenia (ang. crossover) z gefitynibu lub erlotynibu na stosowanie ozymertynibu (bez zamaskowania, open-label) po potwierdzeniu progresji choroby przez niezależny komitet centralny oraz udokumentowanie obecności mutacji T790M po progresji choroby. Zastosowanie innej terapii przeciwnowotworowej nie było dozwolone przed zmianą leczenia na niezamaskowane stosowanie ozymertynibu. U 55 (43%) chorych stosujących Standardowe EGFR-TKI rozpoczęło leczenie ozymertynibem: <ul style="list-style-type: none"> ✓48 w ramach zmiany leczenia w badaniu (ang. crossover) ✓7 poza badaniem klinicznym, w ramach terapii drugiej linii) | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca, ▪ brak w cześniejszego leczenia zaawansowanego stadium choroby, ▪ kwalifikowanie do leczenia pierwszego rzutu przy zastosowaniu gefitynibu lub erlotynibu, ▪ lokalnie lub centralnie potwierdzona mutacja w genie EGFR (delecja w eksonie 19 (Ex19del) lub mutacja L858R), dopuszczalna obecność innych mutacji EGFR, ▪ u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego neurologicznie stabilny stan, ▪ co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego, konieczność zakończenia jakiegokolwiek leczenia lub terapii glikokortykosteroidami <u>Liczba pacjentów</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa badana: ozymertynib, N=279 ▪ Grupa kontrolna: N= 277 gefitynib N=183 erlotynib, N=94 | <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression-free survival PFS), <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas przeżycia całkowitego, OS (ang. overall survival), ▪ wskaźnik odpowiedzi na leczenie ocenianej według kryteriów RECIST 1.1, ▪ wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate), ▪ czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, ▪ czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response), ▪ „głębokość” odpowiedzi na leczenie (ang. depth of response), ▪ jakość życia, ▪ profil bezpieczeństwa. |

Opisy charakterystyk badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej są zamieszczone w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy. Szczegółowe wyniki i wnioski z opracowań (badań) wtórnych wraz z opisem metodologii i oceną stopnia wiarygodności przedstawione zostały w analizie wnioskodawcy w Aneksie w rozdz. 14.6, natomiast z badań o niższej wiarygodności w rozdz. 14.5

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie FLAURA.

| Parametr | OZM (N=279) | gefitynib/erlotynib (N=277) |
|---|----------------|--------------------------------|
| Wiek w momencie randomizacji (lata) mediana (zakres) | 64 (26–85) | 64 (35–93) |

| | | |
|---|-----------|-----------|
| Rasa* – n (%) | | |
| biała | 101 (36%) | 100 (36%) |
| azjatycka | 174 (62%) | 173 (62%) |
| inna | 4 (1%) | 4 (1%) |
| Stopień sprawności chorych według WHO – n (%) | | |
| 0 | 112 (40%) | 116 (42%) |
| 1 | 167 (60%) | 160 (58%) |
| brak danych | 0 (0%) | 1 (<1%) |
| Typ histologiczny nowotworu - n (%) | | |
| adenocarcinoma | 275 (99%) | 272 (98%) |
| inny [#] | 4 (1%) | 5 (2%) |
| Ogólna klasyfikacja choroby n (%) | | |
| przerzutowy [^] | 264 (95) | 262 (95%) |
| miejscowo zaawansowany ^{^^} | 14 (5%) | 15 (5%) |
| brak danych | 1 (<1%) | 0 (0%) |
| Przerzuty – n (%) | | |
| trzewne ^{**} | 94 (34%) | 103 (37%) |
| do ośrodków ego układu nerwowego | 53 (19%) | 63 (23%) |
| Rodzaj mutacji EGFR w momencie randomizacji – n (%) | | |
| delecja w eksonie 19 | 175 (63%) | 174 (63%) |
| L858R | 104 (37%) | 103 (37%) |
| Rodzaj mutacji EGFR w oznaczeniu centralnym & – n (%) | | |
| delecja w eksonie 19 | 158 (57%) | 155 (56%) |
| L858R | 97 (35%) | 90 (32%) |
| brak wykrycia mutacji, nieważny test lub nieodpowiednia/brak próbki | 24 (9%) | 32 (12%) |
| Komparatory: EGFR-TKI – n (%) | | |
| gefitynib | - | 183 (66%) |
| erlotynib | - | 94 (34%) |

Źródło: AKL w nieskodawcy;

*rasa inna: czarna, rdzenna amerykańska, rdzenni mieszkańcy Alaski.

[#]u 5 pacjentów (2 w grupie badanej oraz 3 w grupie kontrolnej) zdiagnozowano raka wielkokomórkowego ego; u 3 pacjentów (1 w grupie badanej oraz 2 w grupie kontrolnej) zdiagnozowano raka gruczołowo-płaskonabłonkowego; u 1 pacjenta (w grupie badanej) zdiagnozowano raka jąka.

[^]jakiegokolwiek miejsca przerzutów choroby.

^{^^}tyko miejscowo zaawansowane stadium choroby.

^{**}obecność przerzutów choroby w: nadnerczach, mózgu, centralnym układzie nerwowym, przewodzie pokarmowym, układzie moczowo-płciowym, w wątrobie (w tym pęcherzyku żółciowym), trzustce, otrzewnej lub śledzionie (a także inne miejsca przerzutów takie jak np. oko lub tarczyca).

[&]pacjenci mogli posiadać w więcej niż jeden typ mutacji.

Definicje głównych punktów końcowych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Definicje głównych punktów końcowych badania FLAURA

| Punkt końcowy | Definicja |
|--|--|
| Czas przeżycia wolny od progresji; PFS | Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn przy braku progresji, niezależnie od wycofania z badania lub leczenia za pomocą innej terapii przeciwnowotworowej przed wystąpieniem progresji. |
| Czas przeżycia całkowitego | Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn. |
| Wskaźnik odpowiedzi na leczenie | Odsetek pacjentów poddanych randomizacji z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie w czasie co najmniej 1 wizyty. |
| Czas do odpowiedzi na leczenie | Czas od randomizacji do pierwszej, udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. |
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie | Czas od pierwszej, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu przy braku progresji. |
| Wskaźnik kontroli choroby | Odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie obejmującą: całkowitą odpowiedź na leczenie, częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizacją choroby trwającą ≥ 6 tygodni, przed jakimkolwiek zdarzeniem wskazującym na progresję. |
| Głębokość odpowiedzi na leczenie | Względna, sumaryczna zmiana średnicy guza oceniana według względu w wartości początkowych, przy braku nowych zmian lub progresji zmian (największe zmniejszenie zmiany nowotworowej w porównaniu do stanu początkowego). |
| Jakość życia | Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items (QLQ-C30)</i> uzupełnianego przed włączeniem do badania, a następnie co 6 tygodni, oraz kwestionariusza <i>Lung Cancer 13 items (QLQ-LC13)</i> uzupełnianego przed włączeniem do badania, następnie cotygodniowo, a po 6 tygodniach – co 3 tygodnie. |
| Parametry oceniane po wystąpieniu progresji | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej, ▪ Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu, ▪ Czas do wystąpienia drugiej/ kolejnej progresji lub zgonu po rozpoczęciu kolejnej terapii |

Źródło: AKL wnioskodawcy

Tabela 19. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Nazwa skali/ kwestionariusza | Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza | |
|---|---|---|
| Skala sprawności wg WHO/ Zubroda/ECOG* | Stopień | Charakterystyka |
| | 0 | Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania w wszystkich czynności i pracy. |
| | 1 | Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia. |
| | 2 | Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia. |
| | 3 | Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowę dnia. |
| | 4 | Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku. |
| 5 | Zgon. | |

| Nazwa skali/ kwestionariusza | Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza | | | |
|--|--|---|--------------------|-------------------------|
| Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST wersja 1.1 ** | Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych | | | |
| | Kategoria odpowiedzi | Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych | | |
| | CR | Ustąpienie w wszystkich zmian mierzalnych i w wymiar krótki w wszystkich zajętych w węzłach chłonnych < 10 mm | | |
| | PR | Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem w wyjściowym | | |
| | SD | Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD | | |
| PD | Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany | | | |
| Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 European Organization for Research of Life Questionnaire Quality of Life - Core 30 Items | Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych | | | |
| | Rodzaj odpowiedzi na leczenie | Charakterystyka | | |
| | CR | Ustąpienie w wszystkich zmian niemierzalnych, w wymiar krótki w wszystkich zajętych węzłach chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych (gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych). | | |
| | nie-CR i nie-PD | Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się powyżej stężonych stężeń markerów nowotworowych ^a | | |
| | PD | Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych | | |
| Kwestionariusz EQ-5D Euro-Quality of Life Questionnaire - EuroQoL-5D | Ogólna odpowiedź na leczenie | | | |
| | Zmiany mierzalne | Zmiany niemierzalne | Nowa zmiana | Ogólna odpowiedź |
| | CR | CR | Nie | CR |
| | CR lub PR | Nie-CR i nie-PD | Nie | PR |
| | PR | Nie-PD | Nie | PR |
| | SD | Nie-PD | Nie | SD |
| | PD | Każda odpowiedź | Tak lub nie | PD |
| | Każda odpowiedź | PD | Tak lub nie | PD |
| Każda odpowiedź | Każda odpowiedź | Tak | PD | |
| Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4 *** | Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych | | | |
| | 1) stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. | | | |
| | 2) stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. | | | |
| | 3) stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. | | | |
| | 4) stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. | | | |
| 5) stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią. | | | | |

Źródło: AKL wnioskodawcy; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*), ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*).

* <http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skala-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-w-hozubrodaecog/>

** Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Journal of Oncology* 2014; 64(4): 331–335

*** http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego w skali *Cochrane Handbook*, NICE, NEWCASTLE (ang. Ottawa quality assessment scale), natomiast ocenę jakości badań wtórnych wnioskodawca przedstawił w skali AMSTAR.

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania FLAURA przeprowadzono przy wykorzystaniu narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Ocena badania FLAURA została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FLAURA według wnioskodawcy

| Kategoria | Decyzja | Komentarz |
|---|---|--|
| Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego | Badanie określone jako randomizowane; randomizacja ze stratyfikacją. |
| Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. |
| Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Badanie z podwójnym zamaskowaniem. |
| Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Dodatkowa ocena w wybranych punktów końcowych przez niezależny centralny panel. |
| Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania) | Niskie ryzyko błędu systematycznego | Nie utracono pacjentów z okresu obserwacji; wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane; część chorych nadal pozostaje monitorowana w celu oszacowania przeżycia całkowitego. |
| Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem) | Niejasne ryzyko błędu systematycznego | Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego. |

Źródło: AKL Wnioskodawcy

Badania wtórne oceniono w skali AMSTAR. Jakości przeglądów systematycznych bez metaanaliz zostały ocenione jako niskie - Liao 2018 (4/11 punkty), Rossi 2017 (2/11 punkty). Jakości 2 przeglądów systematycznych z metaanalizą zostały ocenione jako wysokie - Zhang 2018 (9/11 punkty), Haspinger 2015 (11/11 punkty). Jakość przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową została oceniona jako wysoka - Lin 2018 (10/11 punkty).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które wnioskodawca zidentyfikował w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Zdaniem wnioskodawcy podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- „Analizę wyników skuteczności w badaniu FLAURA przeprowadzono w populacji FAS (ang. full analysis set), która jest mniej wiarygodna od oceny w populacji ITT (ang. intention to treat).”
- „W celu zapewnienia odpowiedniej wiarygodności wyników, do metaanalizy (Zhang 2018) włączono tylko badania wysokiej jakości opublikowane w języku angielskim, co mogło wiązać się z ryzykiem tzw. błędu publikacji.”

- „Do metaanalizy (Zhang 2018) włączono tylko 3 badania typu RCT (i 37 kohortowych badań retrospektywnych), co mogło wpłynąć na osłabienie jakości wyników.”
- „Zidentyfikowano istotną heterogeniczność grup w porównaniu takich punktów końcowych jak: czas przeżycia całkowitego oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-5 stopnia, co mogło wpływać na osłabienie wiarygodności uzyskanych wyników (Zhang 2018).”
- „Populacje pacjentów w uwzględnionych badaniach różniły się w odniesieniu do częstości występowania i typu mutacji w genie kodującym EGFR, co również mogło wpływać na zwiększenie heterogeniczności i osłabiać jakość wyników.”
- „Badanie I fazy o akronimie AURA – badanie nierandomizowane, otwarte, mające na celu ustalenie dawki (w jednym z ramion pacjenci stosowali ozymertynib w niezarejestrowanej dawce 160 mg/dzień); niewielka liczba pacjentów w każdym z ramion (N=30).”
- „Badanie pilotażowe Peled 2018 – badanie prawdopodobnie jednośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, częściowo opublikowane (opisane tylko na podstawie abstraktu konferencyjnego oraz danych z rejestru badań klinicznych) z niską oceną w skali NOS; w jednym z ramion uczestniczyli pacjenci stosujący ozymertynib w ramach II linii leczenia; opublikowane wyniki pochodzą ze wstępnych analiz, w których uwzględniono zaledwie 11 i 15 pacjentów stosujących ozymertynib w ramach I linii leczenia,
- „Badanie o akronimie NOWEL – badanie obserwacyjne, opisane jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych, w których nie podano dokładnych informacji o rodzaju badania, a także danych o zastosowanej linii leczenia, w ramach której stosowano ozymertynib, dacie odcięcia danych, sponsorze, dawkowaniu ocenianego leku oraz preparatów z grupy EGFR-TKI 1. i 2. generacji; jedynie 21 pacjentów stosowało ozymertynib; brak możliwości oceny jakości wyników badania oraz jego metodologii ze względu na brak odpowiednich danych w dostępnych abstraktach.”
- „Badanie Park 2018 i NCT02769286 było nierandomizowanym, otwartym badaniem, opisanym tylko na podstawie abstraktu konferencyjnego oraz danych z rejestru badań klinicznych; mała liczba pacjentów opisana we wstępnej analizie (N=19).”
- „Badanie Cho 2018 i NCT03424759 było otwartym, jednoramiennym badaniem, opisanym tylko na podstawie abstraktu konferencyjnego oraz danych z rejestru badań klinicznych; z grupy 35 chorych uwzględnionych we wstępnej analizie, 63% chorych stosowało ozymertynib w ramach I linii leczenia.”
- „Aktualnie (listopad-grudzień 2018 r.) badania NCT02769286, Cho 2018, NCT03424759, Swarup 2018, Thein 2018, Rossi 2017, Liao 2018 są nadal w toku, a ich wyniki opisano (i oceniono jakość dowodową) na podstawie dostępnych abstraktów i danych ze strony rejestru badań klinicznych.”
- „Oyakawa 2017– opis przypadku dotyczący pacjentki będącej nosicielem zarówno delecji w eksonie 19. genu EGFR oraz mutacji T790M; brak danych o czasie trwania badania; brak danych dotyczących sponsora, linii leczenia oraz skuteczności ocenianej interwencji.”
- „Ancevski Hunter 2018 – opis 3 przypadków; pacjentki miały zarówno nietypowe mutacje aktywujące EGFR oraz mutację T790M; brak danych dotyczących sponsora.”

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Ocenę efektów klinicznych ozymertynibu w porównaniu do standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu we wnioskowanej populacji oparto na jednym odnalezionym badaniu RCT, z podwójnym zamaskowaniem o akronimie FLAURA.”
- „Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii raportowane w grupie kontrolnej badania FLAURA przedstawiono łącznie dla obu preparatów EGFR-TKI tj. gefitynibu i erlotynibu, stąd niemożliwe jest oszacowanie oddzielnie efektów klinicznych ozymertynibu względem erlotynibu czy gefitynibu.”

- „Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne ozymertynibu z afatynibem; na podstawie dostępnych dowodów naukowych, w Analizie przyjęto założenie, że afatynib wykazuje porównywalne efekty kliniczne jak gefitynib oraz erlotynib, stąd wyniki badania FLAURA są reprezentatywne także dla porównania ozymertynibu względem afatynibu, jednocześnie założenie o porównywalnym profilu bezpieczeństwa afatynibu względem erlotynibu i gefitynibu jest ograniczone pewnymi różnicami w zakresie ryzyka określonych działań niepożądanych.”
- „Dane przedstawione w referencyjnych publikacjach z zakresu czasu przeżycia całkowitego nie są ostateczne; dojrzałość danych w momencie zbierania danych do analizy (czerwiec 2017 r.) wynosiła 25%, a żyjący pacjenci pozostają nadal pod obserwacją; różnica między grupami w zakresie parametru OS w tymczasowej analizie nie osiągnęła predefiniowanego w protokole badania poziomu istotności statystycznej.”
- „Ocena zmiany jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 również była jeszcze w toku; wyniki przedstawione w abstrakcie Leighl 2018 pochodzą z analizy wstępnej.”
- „Zgodnie z protokołem wszyscy pacjenci w badaniu FLAURA mieli być poddani terapii pierwszej linii; jednak 3 (0,5%) chorych [2 w grupie badanej oraz 1 w grupie kontrolnej] włączonych do badania w tym samym ośrodku klinicznym w USA otrzymywali wcześniej leczenie NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym.”
- „Łącznie u 5 pacjentów z populacji FAS (4 w grupie badanej oraz 1 w grupie kontrolnej) potwierdzono obecność mutacji T790M (w tkance guza lub krążącym DNA guza [ctDNA]).”
- „Badanie obrazowe mózgu za pomocą MRI nie było obligatoryjne dla wszystkich pacjentów; mogło to ograniczać wykrycie bezobjawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.”
- „Ograniczeniem badania, o którym wspominają autorzy referencyjnej publikacji FLAURA (Soria 2018) jest wykluczenie afatynibu z grona komparatorów; jak podkreślono, w czasie rozpoczynania badania FLAURA afatynib nie stanowił jeszcze standardowo stosowanego preparatu z grupy EGFR-TKI we wnioskowanym wskazaniu.”
- „Ograniczenia metaanaliz wykorzystanych do założenia takich samych efektów klinicznych erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu (Zhang 2018, Haspinger 2015).”
- „W ramach oceny profilu bezpieczeństwa preparatów EGFR-TKI w metaanalizie (Haspinger 2015) porównywano tylko ryzyko wystąpienia: biegunki, wysypki skórnej, zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o jakimkolwiek stopniu nasilenia.”

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W analizie uwzględniono jedyne odnalezione badanie RCT III fazy o akronimie FLAURA, w którym efekty kliniczne ozymertynibu oceniano w bezpośrednim porównaniu do terapii gefitynibem lub erlotynibem w analizowanej populacji. Analizę wyników skuteczności w badaniu FLAURA przeprowadzono w populacji FAS (ang. full-analysis set, N=556) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do obu grup.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Stosowanie ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania, wiązało się z istotnie statystyczną redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 54% w grupie ozymertynibu. W grupie ozymertynibu zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 8,7 miesiąca w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI. Na podstawie krzywej Kaplana-Meiera zaobserwowano różnicę między grupami w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji w 6. tygodniu trwania badania. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez niezależny komitet centralny były zgodne z wynikami

analizy parametru PFS uzyskanymi przez badaczy w populacji FAS: 17,7 vs 9,7 miesiąca; HR=0,45; 95% CI: 0,36; 0,57; p<0,001.

W subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego odnotowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w o 5,6 miesiąca a w podgrupie pacjentów bez przerzutów do OUN w momencie rozpoczęcia badania o 8,2 miesiąca.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – czas przeżycia wolnego od progresji choroby PFS w populacji FAS oraz w subpopulacji pacjentów z przerzutami lub bez przerzutów do OUN.

| Punkt końcowy | Interwencja | N | Mediana (95% CI) | HR [95% CI]* OZM vs EGFR-TKI | Wartość p* |
|---|--|------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|
| Czas przeżycia wolny od progresji choroby | W populacji FAS | | | | |
| | OZM | 279 | 18,9 [15,2; 21,4] | 0,46 [0,37; 0,57] | <0,001 |
| | EGFR-TKI | 277 | 10,2 [9,6; 11,1] | | |
| | Subpopulacja pacjentów z przerzutami do OUN | | | | |
| | OZM | 53 | 15,2 [12,1; 21,4] | 0,47 [0,30; 0,74] | <0,001 |
| | EGFR-TKI | 63 | 9,6 [7,0; 12,4] | | |
| | Subpopulacja pacjentów bez przerzutami do OUN | | | | |
| | OZM | 226 | 19,1 [15,2; 23,5] | 0,46 [0,36; 0,59] | <0,001 |
| EGFR-TKI | 214 | 10,9 [9,6; 12,3] | | | |

* dane przedstawione w publikacji *Soria 2018*; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; FAS - populacja objęta pełną analizą (ang. full analysis set)

Progresja choroby lub zgon

Stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z istotnie statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 34% w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – wystąpienie progresji choroby lub zgonu w populacji FAS

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n, % | HR [95% CI]** OZM vs EGFR-TKI | Wartość p* |
|----------------------------|-------------|-----|-----------|----------------------------------|-----------------|
| Progresja choroby lub zgon | OZM | 279 | 136 (49%) | 0,66 [0,57; 0,75] | <0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 206 (74%) | | |

* dane przedstawione w publikacji *Soria 2018*; ** obliczone przez autorów analizy; FAS - populacja objęta pełną analizą (ang. full analysis set)

Czas przeżycia całkowitego

Czas przeżycia całkowitego określano od daty randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Zaobserwowano redukcję ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 37% w grupie ozymertynibu w porównaniu ze Standardowych EGFR-TKI, a wynik był istotny statystycznie. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie mogła być oszacowana w żadnej z grup (dojrzałość danych wynosiła 25%).

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – czas przeżycia całkowitego w populacji FAS

| Punkt końcowy | Interwencja | N | Mediana (95% CI) | HR [95% CI]* OZM vs EGFR-TKI | Wartość p* |
|----------------------------|-------------|-----|------------------|---------------------------------|--------------|
| Czas przeżycia całkowitego | OZM | 279 | NC | 0,63 [0,45; 0,88] | 0,007 |
| | EGFR-TKI | 277 | NC | | |

* dane przedstawione w publikacji **Soria 2018**; **FAS** - populacja objęta pełną analizą (ang. full analysis set); **NC** - niemożliwe do oszacowania (ang. not be calculated)

Przeżycie całkowite

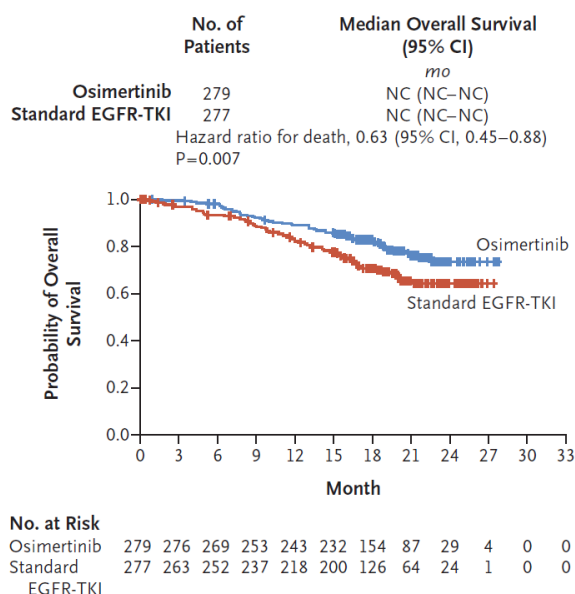
Zaobserwowano, że większy odsetek pacjentów pozostawał przy życiu w 6., 12. oraz 18. miesiącu trwania badania w grupie pacjentów poddanej terapii ozymertynibem niż w grupie kontrolnej otrzymującej Standardowe EGFR-TKI.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite w populacji FAS

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n%, (95% CI)* | RB [95% CI]** OZM vs EGFR-TKI | Wartość p** |
|--|-------------|-----|---------------|----------------------------------|-------------|
| Przeżycie całkowite | | | | | |
| Pacjenci żyjący w 6. miesiącu badania | OZM | 279 | 98% [96; 99] | 1,05 [1,01; 1,10] | <0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 93% [90; 96] | | |
| Pacjenci żyjący w 12. miesiącu badania | OZM | 279 | 89% [85; 92] | 1,08 [1,01; 1,16] | <0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 82% [77; 86] | | |
| Pacjenci żyjący w 18. miesiącu badania | OZM | 279 | 83% [78; 87] | 1,17 [1,07; 1,29] | <0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 71% [65; 76] | | |

* dane przedstawione w publikacji **Soria 2018**; ** obliczone przez autorów analizy; **FAS** - populacja objęta pełną analizą (ang. full analysis set)

Poniżej zamieszczono krzywą Kaplana-Meiera w zakresie czasu przeżycia całkowitego w grupie ozymertynibu w porównaniu ze Standardowych EGFR-TKI, na podstawie publikacji Soria 2018.



Zgon z jakichkolwiek przyczyn

Odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 31% w grupie chorych stosujących ozymertynib w porównaniu do

Standardowych EGFR-TKI.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – zgon z jakichkolwiek przyczyn w populacji FAS

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n, % | RR [95% CI]** OZM vs EGFR-TKI | Wartość p** |
|---------------|-------------|-----|----------|----------------------------------|-------------|
| Zgon | OZM | 279 | 58 (21%) | 0,69 [0,52; 0,93] | <0,05 |

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n, % | RR [95% CI]** OZM vs EGFR-TKI | Wartość p** |
|---------------|-----------------|-----|----------|----------------------------------|-------------|
| | EGFR-TKI | 277 | 83 (30%) | | |

* dane przedstawione w publikacji Soria 2018; ** obliczone przez autorów analizy;

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie

Całkowitą lub częściową odpowiedź na zastosowane leczenie było raportowano u 223 (80%) pacjentów w grupie otrzymującej ozymertynib, zaś u 210 (76%) pacjentów w grupie stosującej Standardowe EGFR-TKI.

Stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z istotnie statystycznie 1,6 razy większą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego oraz brakiem istotnie statystycznej różnicy w zakresie zwiększenia wskaźnika odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w momencie rozpoczęcia badania.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – wskaźnik odpowiedzi na leczenie

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n, %, (95% CI) | OR [95% CI] OZM vs EGFR-TKI | Wartość p |
|--|--|--------------|----------------|--|---------------|
| Wskaźnik odpowiedzi na leczenie | W populacji FAS** | | | | |
| | OZM | 279 | 80% [75; 85] | 1,27 [0,85; 1,90]* | 0,24* |
| | EGFR-TKI | 277 | 76% [70; 81] | | |
| | Subpopulacja pacjentów z przerzutami do OUN | | | | |
| | OZM | 53 | 76% [62; 86] | 0,5 [0,2; 1,3]** | 0,16** |
| | EGFR-TKI | 63 | 86% [75; 93] | | |
| | Subpopulacja pacjentów bez przerzutami do OUN | | | | |
| | OZM | 226 | 81% [75; 86] | 1,6 [1,0; 2,5]** RB=1,11 [1,00; 1,24]*** | 0,04** |
| EGFR-TKI | 214 | 73% [66; 79] | | | |

*dane przedstawione w publikacji Soria 2018; ** dane przedstawione w publikacji Soria 2018 (Supplementary appendix); *** obliczone przez autorów analizy; FAS- populacja objęta pełną analizą (ang. full analysis set).

Czas do odpowiedzi na leczenie

Czas do wystąpienia odpowiedzi na zastosowane leczenie był oszacowany za pomocą metody Kaplan-Meiera. Dokonano oceny zgodnie z kryteriami RECIST co 6 tygodni przez 18 miesięcy, a następnie co 12 tygodni, do wystąpienia progresji. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 6,1 tygodnia (95% CI: 6,0; 6,1) w grupie stosującej ozymertynib i 6,1 tygodnia (brak możliwości oszacowania 95% CI) w grupie otrzymującej Standardowe EGFR-TKI. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W zakresie czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z brakiem istotnej statystycznie różnicy.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności – czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ang. time to response)

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n%, (95% CI)* | RB [95% CI]** OZM vs EGFR-TKI | Wartość p** |
|--|-------------|-----|---------------|----------------------------------|-------------|
| Wystąpienie odpowiedzi na leczenie w okresie: | | | | | |
| | OZM | 223 | 154 (69%) | 0,98 [0,86; 1,11] | >0,05 |

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n%, (95% CI)* | RB [95% CI]** OZM vs EGFR-TKI | Wartość p** |
|--------------------------------|-------------|-----|---------------|----------------------------------|-------------|
| ≤6 tygodni po pierwszej dawce | EGFR-TKI | 210 | 148 (70%) | 1,01 [0,94; 1,09] | >0,05 |
| | OZM | 223 | 193 (87%) | | |
| ≤12 tygodni po pierwszej dawce | OZM | 223 | 193 (87%) | 0,96 [0,90; 1,01] | >0,05 |
| | EGFR-TKI | 210 | 180 (86%) | | |
| ≤18 tygodni po pierwszej dawce | OZM | 223 | 199 (89%) | - | - |
| | EGFR-TKI | 210 | 196 (93%) | | |

* dane przedstawione w publikacji *Soria 2018*; ** obliczone przez autorów analizy

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi na zastosowane leczenie był oszacowany za pomocą metody Kaplan-Meiera, od momentu uzyskania odpowiedzi na leczenie do momentu progresji choroby lub zgonu, przy braku cech progresji choroby.

Zaobserwowano, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie o 8,7 miesiąca w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności – czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji FAS

| Punkt końcowy | Interwencja | N | Mediana (95% CI), zakres* | HR [95% CI] OZM vs EGFR-TKI | Wartość p |
|-------------------------------------|-------------|-----|-----------------------------|--------------------------------|-----------|
| Czas trwania odpowiedzi na leczenie | OZM | 279 | 17,2 [13,8; 22,0], (0–23,8) | 0,52 [0,43; 0,63]** | <0,05** |
| | EGFR-TKI | 277 | 8,5 [7,3; 9,8], (0–24,9) | | |

* dane przedstawione w publikacji *Soria 2018*; ** obliczone przez autorów analizy

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z większym o 74% prawdopodobieństwem trwania odpowiedzi na leczenie w 12. miesiącu od rozpoczęcia badania oraz większym o 157% prawdopodobieństwem trwania odpowiedzi na leczenie w 18. miesiącu od rozpoczęcia badania.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności – czas trwania odpowiedzi na leczenie w populacji FAS

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n%, 95% CI* | RB [95% CI]** OZM vs EGFR-TKI | Wartość p** |
|---|-------------|-----|--------------|----------------------------------|-------------|
| Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie | | | | | |
| w 12. miesiącu | OZM | 279 | 64% [58; 70] | 1,74 [1,46; 2,09] | <0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 37% [31; 44] | | |
| w 18. miesiącu | OZM | 279 | 49% [41; 56] | 2,57 [1,97; 3,37] | <0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 19% [13; 26] | | |
| w 24. miesiącu | OZM | 279 | NC | - | - |
| | EGFR-TKI | 277 | 5% [1; 16] | | |

* dane przedstawione w publikacji *Soria 2018*; ** obliczone przez autorów analizy; FAS - populacja objęta pełną analizą (ang. full analysis set); NC – ang. not assessable; niemożliwe do oszacowania.

Wskaźnik kontroli choroby

Wskaźnik kontroli choroby definiowano jako odsetek pacjentów, u których raportowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby trwającą ≥ 6 tygodni przed wystąpieniem jakiegokolwiek zdarzenia wskazującego na progresję.

Stosowanie ozymertynibu wiązało się z istotną statystycznie 2,78 razy większą szansą uzyskania kontroli choroby w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania.

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności – wskaźnik kontroli choroby w populacji FAS

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n, %, 95% CI* | OR [95% CI]* OZM vs EGFR-TKI | Wartość p* |
|---------------------------|-------------|-----|---------------|---------------------------------|------------|
| Wskaźnik kontroli choroby | OZM | 279 | 97% [94; 99] | 2,78 [1,25; 6,78] | 0,01 |
| | EGFR-TKI | 277 | 92% [89; 95] | | |

* dane przedstawione w publikacji Soria 2018; ** obliczone przez autorów analizy; FAS - populacja objęta pełną analizą (ang. full analysis set)

Rodzaje odpowiedzi na leczenie

W wyniku przeprowadzenia analizy poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie zaobserwowano, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji, istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu i brakiem istotnej statystycznie różnicy w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby trwającej ≥ 6 tygodni.

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności – rodzaje odpowiedzi na leczenie

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n, % | RB/RR/OR [95% CI]** OZM vs EGFR-TKI | Wartość p** |
|--|-------------|-----|-----------|--|-------------|
| Rodzaje odpowiedzi na leczenie | | | | | |
| Całkowita odpowiedź na leczenie | OZM | 279 | 7 (3%) | 1,74 [0,55; 5,51] | >0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 4 (1%) | | |
| Częściowa odpowiedź na leczenie | OZM | 279 | 216 (77%) | 1,04 [0,95; 1,15] | >0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 206 (74%) | | |
| Stabilizacja choroby trwająca ≥ 6 tygodni | OZM | 279 | 47 (17%) | 1,01 [0,70; 1,47] | >0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 46 (17%) | | |
| Progresja | OZM | 279 | 3 (1%) | 0,21 [0,07; 0,68] | <0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 14 (5%) | | |
| Zgon | OZM | 279 | 0 (0%) | OR=0,13 [0,02; 0,77] | <0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 5 (2%) | | |
| Brak możliwości oceny | OZM | 279 | 6 (2%) | 0,85 [0,30; 2,39] | >0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 7 (3%) | | |

* dane przedstawione w publikacji Soria 2018; ** obliczone przez autorów analizy

Jakość życia

Jakość życia pacjentów włączonych do badania FLAURA oceniano za pomocą kwestionariuszy *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)* będącego modyfikacją kwestionariusza EORTC QLQ-C30

specyficzną dla raka płuca (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30*). Zakres punktacji wynosił od 0 do 100, a im większa ilość punktów tym większe obciążenie chorobą. Różnica wynosząca ≥ 10 punktów była określana jako klinicznie istotna. Różnice średnich zmian pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności – parametry oceniane w kontekście jakości życia w ciągu pierwszych 9 miesięcy

| Punkt końcowy | Interwencja | N | Średnia zmiana [^] [95% CI]* | Różnica zmian [95% CI]* |
|-------------------------|-------------|-----|---------------------------------------|-------------------------|
| Kaszel | OZM | 248 | -11,0 [-12,8; -9,2] | 0,7 [-1,9; 3,2] |
| | EGFR-TKI | 252 | -11,7 [-13,5; -9,8] | |
| Duszność | OZM | 248 | -4,0 [-5,6; -2,5] | 0,1 [-2,2; 2,4] |
| | EGFR-TKI | 252 | -4,1 [-5,7; -2,5] | |
| Ból w klatce piersiowej | OZM | 248 | -6,6 [-8,2; -5,0] | -0,2 [-2,5; 2,1] |
| | EGFR-TKI | 252 | -6,4 [-8,0; -4,8] | |
| Obniżenie apetytu | OZM | 252 | -6,2 [-8,4; -3,9] | -0,5 [-3,7; 2,7] |
| | EGFR-TKI | 247 | -5,6 [-8,0; -3,3] | |
| Zmęczenie | OZM | 252 | -5,5 [-7,5; -3,5] | -0,8 [-3,6; 2,1] |
| | EGFR-TKI | 247 | -4,7 [-6,7; -2,7] | |

*dane przedstawione w publikacji *Leighl 2018*; [^]średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

W otwartym badaniu AURA I fazy, w jednym z etapów badania mającym na celu ustalenie najbardziej efektywnej dawki ozymertynibu, stosowanego w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie EGFR odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie u 67% (95% CI, 47% to 83%) chorych otrzymujących badany lek w dawce 80 mg raz na dobę. W przypadku mutacji aktywującej w genie EGFR typu Del19 i L858R, odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie wynosił odpowiednio 73% i 67%. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła 6,2 tygodnia (95% CI, 5,6 – 12,1), a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie 19,3 miesiąca (95% CI, 12,2 – 24,7). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 22,1 miesiąca (95% CI, 13,7 – 30,2), natomiast odsetek żyjących pacjentów, wolnych od progresji choroby przez 18 miesięcy wynosił 57%. Szczegółowe wyniki znajdują się w analizie wnioskodawcy w rozdziale 6.2.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu FLAURA analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę losowo przydzielonego leku SAF (ang. safety analysis set, N=556).

Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (występujących z jakichkolwiek przyczyn) należały wysypka lub zmiany trądzikowe, biegunka oraz suchość skóry. W wyniku porównania bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI odnotowano brak istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, a także biegunki, suchości skóry, zanokcicy, obniżenia apetytu, świądu skóry, kaszlu, zaparcia, nudności, zmęczenia, anemii, wymiotów, infekcji górnych dróg oddechowych o jakimkolwiek stopniu nasilenia w analizowanym okresie obserwacji. Zaobserwowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: wysypki lub wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wyłysienia, wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej. Odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zapalenia jamy ustnej, duszności, bólu głowy, gorączki, wydłużenia odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym.

W poniższej tabeli przedstawiono działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które raportowano u co najmniej 15% pacjentów.

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI – działania/zdarzenia niepożądane (o jakimkolwiek stopniu nasilenia; od 1 do 4), które wystąpiły u $\geq 15\%$ pacjentów - populacja SAF.

| Działanie/zdarzenie niepożądane | Grupa badana Ozymertynib N=279 | Grupa kontrolna EGFR-TKI N=277 | RR [95% CI]** OZM vs EGFR-TKI | Wartość p** |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------|
| Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane | 273 (98%) | 271 (98%) | 1,00 [0,97; 1,03] | >0,05 |
| Wysypka lub trądzik # | 161 (58%) | 216 (78%) | 0,74 [0,66; 0,83] | <0,05 |
| Biegunka | 161 (58%) | 159 (57%) [^] | 1,00 [0,87; 1,16] | >0,05 |
| Suchość skóry # | 100 (36%) | 100 (36%) | 0,99 [0,80; 1,24] | >0,05 |
| Zanokcica # | 97 (35%) | 91 (33%) | 1,06 [0,84; 1,34] | >0,05 |
| Zapalenie jamy ustnej | 80 (29%) | 56 (20%) | 1,42 [1,06; 1,91] | <0,05 |
| Obniżenie apetytu | 56 (20%) | 52 (19%) | 1,07 [0,76; 1,50] | >0,05 |
| Świąd skóry | 48 (17%) | 43 (16%) | 1,11 [0,76; 1,61] | >0,05 |
| Kaszel | 46 (16%) | 42 (15%) | 1,09 [0,74; 1,59] | >0,05 |
| Zaparcie | 42 (15%) | 35 (13%) | 1,19 [0,79; 1,80] | >0,05 |
| Nudności | 39 (14%) | 52 (19%) [^] | 0,74 [0,51; 1,09] | >0,05 |
| Wzrost aktywności AspAT | 26 (9%) | 68 (25%) | 0,38 [0,25; 0,57] | <0,05 |
| Wzrost aktywności AIAT | 18 (6%) | 75 (27%) | 0,24 [0,15; 0,38] | <0,05 |

Niektórzy pacjenci doświadczyli więcej niż 1 zdarzenia niepożądanego. AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; AIAT – aminotransferaza alaninowa. ** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; # kategoria obejmuje zgrupowane zdarzenia; [^] brak danych z zakresu stopnia nasilenia biegunki u 1 pacjenta oraz nudności u 1 pacjenta w grupie kontrolnej. Ponadto, w grupie kontrolnej raportowano biegunkę o 5 stopniu nasilenia u 1 pacjenta oraz duszność o 5 stopniu nasilenia u 1 pacjenta; SAF (ang. safety analysis set) – populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku zgodnie z leczeniem rzeczywiście stosowanym

Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane

W wyniku porównania bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI – ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane - populacja SAF.

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n, %* | RR [95% CI]** OZM vs EGFR-TKI | Wartość p** |
|-------------------------------|-------------|-----|----------|-------------------------------|-------------|
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | OZM | 279 | 60 (22%) | 0,85 [0,63; 1,15] | >0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 70 (25%) | | |

* dane przedstawione w publikacji Soria 2018; ** obliczone przez autorów analizy; SAF (ang. safety analysis set) – populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku zgodnie z leczeniem rzeczywiście stosowanym

Działania/ zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

Stosowania ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem oraz prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, w analizowanym okresie obserwacji.

W grupie pacjentów stosujących ozymertynib u 6 (2%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane zakończone zgonem związane z zapaleniem płuc, infekcją dróg oddechowych, zawałem mózgu, zawałem mięśnia sercowego,

zatem tętnicy płucnej, niedokrwieniem jelit u pojedynczych chorych. W grupie pacjentów stosujących Standardowe EGFR-TKI u 10 (4%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane zakończone zgonem, które były związane z sepsą u 2 pacjentów, zapaleniem płuc, zapaleniem wsierdza, zaburzeniami poznawczymi oraz zapaleniem płuc, zamknięciem światła tętnic obwodowych, dusznościami, krwiopluciem u pojedynczych chorych, oraz biegunką, krwotokiem w obrębie przewodu pokarmowego, niewydolnością oddechową i zapaścią układu krążenia u 1 chorego, a także zgonem z niejasnych przyczyn u 1 chorego.

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI – zdarzenia niepożądane - populacja SAF.

| Punkt końcowy | Interwencja | N | n, %* | RR [95% CI]** OZM vs EGFR-TKI | Wartość p** |
|---|-------------|-----|----------|----------------------------------|-------------|
| Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem | OZM | 279 | 6 (2%) | 0,60 [0,23; 1,55] | >0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 10 (4%) | | |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania | OZM | 279 | 37 (13%) | 0,75 [0,51; 1,11] | >0,05 |
| | EGFR-TKI | 277 | 49 (18%) | | |

* dane przedstawione w publikacji Soria 2018;** obliczone przez autorów analizy; SAF (ang. safety analysis set) – populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku zgodnie z leczeniem rzeczywiście stosowanym

W badaniu AURA wszyscy pacjenci otrzymujący ozymertynib w dawce 80 mg na dobę doświadczyli jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, spośród których 29/30 (97%), w przeważającej większości charakteryzujących się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: wysypka, biegunka, suchość skóry, zaburzenia w obrębie płytki paznokci (zanokcica), zapalenie jamy ustnej, zaparcia, zmęczenie czy zmniejszenie apetytu. Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 18/30 60% chorych (w tym żadnego zgonu z tej przyczyny), przy czym zaledwie 4/30 (13%) przypadków mogło być potencjalnie związanych z zastosowaną terapią. Przerwanie terapii ozymertynibem w wyniku zdarzeń niepożądanych nastąpiło u 3/30 (10%) pacjentów. Szczegółowe wyniki znajdują się w analizie wnioskodawcy w rozdziale 6.2.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Tagrisso (ozymertynib).

W badaniu FLAURA w publikacji Planchard 2019 możliwe było stosowanie leczenia po progresji choroby, jeśli badacz ocenił korzyść kliniczną terapii. Zmiana leczenia (ang. cross-over) ze standardowych EGFR-TKI na stosowanie ozymertynibu, po potwierdzeniu progresji choroby oraz udokumentowania obecności mutacji T790M po progresji choroby. Mediana czasu do przerwania leczenia wyniosła 23 miesiące w grupie ozymertynibu i 16 miesięcy w grupie EGFR-TKI.

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tagrisso (ozymertynib), działania niepożądane zostały wyszczególnione z podziałem na klasy układów i narządów. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 36. Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Tagrisso

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | Częstość występowania |
|--|---------------------------------|-----------------------|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Śródmiąższowa choroba płuc | Często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka | Bardzo często |
| | Zapalenie jamy ustnej | Bardzo często |
| Zaburzenia oka | Zapalenie rogówki | Niezbyt często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka | Bardzo często |
| | Suchość skóry | Bardzo często |
| | Zanokcica | Bardzo często |
| | Świąd | Bardzo często |
| Badania diagnostyczne | Wydłużenie odstępu QT | Niezbyt często |
| Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTC/AE | Zmniejszenie liczby płytek krwi | Bardzo często |
| | Zmniejszenie liczby leukocytów | Bardzo często |
| | Zmniejszenie liczby limfocytów | Bardzo często |
| | Zmniejszenie liczby neutrofilii | Bardzo często |

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib, tabletki powlekane) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor; EGFR).

W analizie uwzględniono jedyne odnalezione badanie randomizowane III fazy o akronimie FLAURA, w którym bezpośrednio porównywano stosowanie ozymertynibu względem standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR-TKI, pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu, spełniającego kryteria włączenia. Analizę wyników skuteczności w badaniu FLAURA przeprowadzono w populacji FAS (ang. full-analysis set, N=556) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do obu grup.

W badaniu FLAURA, przedstawiono łącznie wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR-TKI stosowanych w grupie kontrolnej (gefitynib oraz erlotynib). Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu z afatynibem we wnioskowanym wskazaniu.

W wyniku bezpośredniego porównania ozymertynibu do standardowych EGFR-TKIs w pierwszej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zaobserwowano istotnie statystycznie różnice w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu o 54% w grupie ozymertynibu oraz wydłużenia mediany czasu do progresji lub zgonu o 8,7 miesiąca w grupie ozymertynibu (18,9 vs 10,2 miesiąca) w populacji ogólnej. Zaobserwowano również istotnie statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 34% w grupie ozymertynibu i istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz redukcji ryzyka zgonu o 37% w grupie ozymertynibu w populacji ogólnej. W subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego odnotowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w o 5,6 miesiąca oraz redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 53% w grupie ozymertynibu. W podgrupie pacjentów bez przerzutów do OUN osiągnięto istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w o 8,2 miesiąca oraz redukcję ryzyka progresji o 60% w grupie ozymertynibu.

Bezpieczeństwo ozymertynibu oceniono na podstawie danych z badania FLAURA (publikacja Soria 2018) w populacji obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę losowo przydzielonego leku SAF (ang. safety analysis). Występowanie jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych odnotowano u 98% pacjentów w grupie ozymertynibu. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (występujących z jakichkolwiek przyczyn) należały wysypka lub zmiany trądzikowe, biegunka oraz suchość skóry. Odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zapalenia jamy ustnej, duszności, bólu głowy, gorączki, wydłużenia odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym. W grupie ozymertynibu ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 2% pacjentów.

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

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności, CUA

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię – ozymertynib, OZM porównywano z erlotynibem, gefitynibem oraz z afatynibem.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

20-letni

Dyskontowanie

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

Model

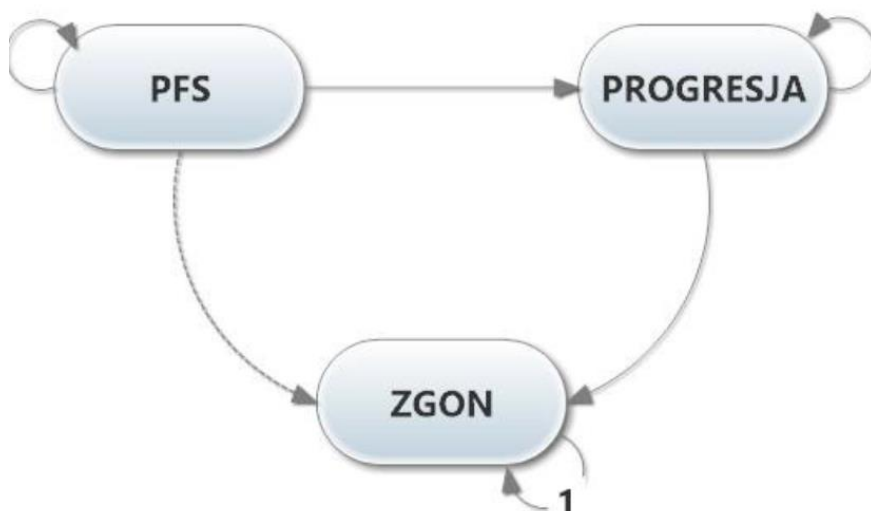
Model przygotowano na potrzeby rynku zagranicznego (brytyjskiego) i zaadaptowano do warunków polskich.

W modelu wykonanym w programie MS Excel 2016 wyodrębniono następujące stany zdrowia: brak progresji, progresja choroby oraz zgon. Zdarzenia te są postępujące, wzajemnie się wykluczają i są nieodwracalne. Do każdego stanu przypisano użyteczność stanu zdrowia oraz koszty.

Zastosowany model to model typu partitioned survival, a więc opiera się o analizę przeżycia - czas przebywania w poszczególnych stanach zdrowia jest determinowany przez ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Na podstawie krzywych przypisywano pacjentów do danego stanu zdrowia (bez konwersji do prawdopodobieństwa zdarzenia w cyklu):

- odsetek pacjentów w stanie zgon: 1-estymator OS,
- odsetek pacjentów bez progresji choroby: estymator PFS,
- odsetek pacjentów żyjących, u których wystąpiła progresja choroby: estymator OS-estymator PFS

Długość cyklu w modelu wynosi 30 dni. W modelu zastosowano również korektę połowy cyklu.



Rysunek 2. Struktura modelu z wyróżnieniem stanów modelu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

Przyjęty w modelu średni wiek (63 lata), średnią powierzchnię ciała (1,67 m²) oraz średnią masę ciała (62 kg) określono na podstawie charakterystyki pacjentów z badania FLAURA.

Skuteczność kliniczna

Dane odnośnie efektywności klinicznej wnioskowanej technologii oraz komparatorów uzyskano na podstawie wyników badania FLAURA (ozymertynib vs erlotynib/gefitynib). W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ozymertynib z trzecim komparatorem – afatynibem. W modelu założono, za analizą kliniczną, taką samą skuteczność afatynibu jak erlotynibu i gefitynibu (wyniki z grupy kontrolnej badania FLAURA przypisano w modelu wszystkim trzem komparatorom).

W analizie uwzględniono różnice w zakresie punktów końcowych: przeżycia wolnego od progresji PFS i przeżycia całkowitego OS.

Tabela 37. Dane dla PFS przyjęte w modelu wnioskodawcy

| PFS | Ozymertynib (n=279) | Erlotynib/gefitynib (n=277) |
|-----------------------|----------------------|-----------------------------|
| Liczba zdarzeń, n (%) | 136 (48,7%) | 206 (74,4%) |
| Mediana (95% CI) | 18,89 (15,21; 21,42) | 10,15 (9,56; 11,14) |

Tabela 38. Dane dla OS przyjęte w modelu wnioskodawcy

| OS | Ozymertynib (n=279) | Erlotynib/gefitynib (n=277) |
|-----------------------|---------------------|-----------------------------|
| Liczba zdarzeń, n (%) | 58 (20,8%) | 83 (30,0%) |
| Mediana (95% CI) | Nie osiągnięto | Nie osiągnięto |

Kolejna linia leczenia

W modelu uwzględniono możliwość dalszego leczenia chorych, u których wystąpiła progresja choroby. Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych liniach oraz rodzaj terapii przyjęto w oparciu o badanie FLAURA.

Dla wszystkich porównywanych w niniejszej analizie interwencji przyjęto możliwość leczenia docetakselem w ramach III linii leczenia. Przyjęto stosowanie kolejnych linii leczenia do momentu wystąpienia progresji. W celu określenia czasu stosowania leków II i III linii wykorzystano wyniki badań FLAURA, AURA 3 oraz Lux Lung 5.

W ramach analizy podstawowej założono, że pacjenci niepoddawani leczeniu II i III linii nie będą generować dodatkowych kosztów opieki (np. kosztu najlepszej opieki wspomagającej, BSC).

Tabela 39. Założenia wnioskodawcy dotyczące kolejnych linii leczenia

| Do → | PDC II linia | Ozymertynib II linia | PDC III linia | Docetaksel III linia |
|---|--------------|----------------------|---------------|----------------------|
| Ozymertynib | | | | |
| Erlotynib/gefitynib | | | | |
| Afatynib | | | | |
| Średnia długość leczenia (mies./30-dniowy cykl) | | | | |

Zdarzenia niepożądane

Częstość zdarzeń niepożądanych dla ozymertynibu i erlotynibu/gefitynibu wyznaczono w oparciu o badanie FLAURA, natomiast dla afatynibu na podstawie badania Lux Lung 7 (badanie porównujące bezpośrednio afatynib z gefitynibem w I linii leczenia NDRP). Uwzględniono jedynie zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, związane z zastosowanym leczeniem oraz występujące u co najmniej 2% pacjentów: zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, biegunka, zmęczenie, wysypka/trądzik. Zdarzenia niepożądane uwzględniono w modelu jednorazowo w pierwszym cyklu.

Tabela 40. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych

| Parametr | Ozymetrynib | Erlotynib/gefitynib | Afatynib |
|--|-------------|---------------------|------------|
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej | 0,4% | 8,3% | 0,0% |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej | 0,7% | 3,6% | 0,0% |
| Biegunka | 2,2% | 2,2% | 13,8% |
| Zmęczenie | 1,4% | 1,1% | 5,6% |
| Wysypka lub trądzik | 2,2% | 9,7% | 10,0% |
| Źródło | FLAURA | | Lux-Lung 7 |

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne, w tym koszty leków, koszty ich podania, koszty monitorowania, koszt kolejnych linii leczenia oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszt wnioskowanej technologii oparto na danych wnioskodawcy dotyczących proponowanych warunków refundacji. Proponowana cena netto opakowania 30 tabletek wynosi PLN (PLN brutto), zarówno za tabletki 80 mg jak i 40 mg.

Komentarz Agencji

Koszt komparatorów: erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu określono na podstawie

W ramach analizy wrażliwości badano koszt tych leków, oszacowane w oparciu o dane oraz

Koszt podania analizowanych interwencji przyjęto przy założeniu, że każde opakowanie leku wydawane jest pacjentom w ramach wizyty ambulatoryjnej według świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (zarządzenie nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ). Mając na uwadze schemat dawkowania leków oraz zawartość opakowań określono, że ozymertynib, erlotynib i gefitynib wydawane są co 30 dni, zaś afatynib co 28 dni.

Koszty świadczeń diagnostycznych w ramach monitorowania leczenia wyznaczono na podstawie kosztu monitorowania terapii erlotynibem/gefitynibem i afatynibem w ramach obecnie obowiązujących programów lekowych B.6 oraz B. 63 (zarządzenie nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ). Koszt kwalifikacji do programu uznano za nieróżniący, w związku z czym nie został on uwzględniony w analizie.

Jak wspomniano wyżej, w analizie uwzględniono opcję dalszego leczenia po wystąpieniu progresji. W ramach analizy podstawowej koszty związane z kolejną linią leczenia oszacowano na podstawie dawkowania leków oraz cen z Obwieszczenia MZ z z dnia 27.02.2019 r. Dla schematu PDC oraz docetakselu koszt podania określono według świadczenia „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych”, a koszt monitorowania jako „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Natomiast w przypadku ozymertynibu stosowanego w II linii, koszt podania przyjęto jako koszt świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, zaś koszt monitorowania jako „diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca”.

W wariantcie podstawowym nie uwzględniono kosztów dodatkowej opieki medycznej dla stanu „PFS” i „progresja”. W ramach analizy wrażliwości testowano dodatkowe warianty,

Przy szacowaniu kosztów zdarzeń niepożądanych założono, że każde uwzględnione w analizie zdarzenie charakteryzujące się objawami podmiotowymi będzie wiązać się z hospitalizacją niezwiązaną z realizacją programu (na podstawie grup JGP). Z kolei koszt zdarzeń związanych ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej określono według świadczenia „hospitalizacja związana z wykonaniem programu/hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”.

Tabela 41. Kluczowe parametry kosztowe przyjęte w modelu wnioskodawcy [PLN]

| Parametr | Wartość | Źródło |
|-------------------------------|---------|------------------------------|
| Koszt leków/opakowanie | | |
| Ozymertynib | | Wnioskowe warunki refundacji |
| Gefitynib | | |
| Erlotynib | | |
| Afatynib | | |

| | | |
|--|----------|---|
| Ozymertynib | | |
| Gefityn b | | |
| Erlotynib | | |
| Afatynib | | |
| Koszt podawania/cykl | | |
| Ozymertynib | | |
| Gefityn b | | Zarządzenie Prezesa NFZ nr 75/2018/DGL (załącznik 1k) |
| Erlotynib | | |
| Afatynib | | |
| Koszt monitorowania/cykl | | |
| Ozymertynib | | |
| Gefityn b | | Zarządzenie Prezesa NFZ nr 75/2018/DGL (załącznik 1l) |
| Erlotynib | | |
| Afatynib | | |
| Koszt kolejnej linii leczenia/cykl* | | |
| PDC | 4 453,33 | Obwieszczenie MZ z dnia 27.02.2019 r., AWA nr AOTM-OT-4351-9/2014, zarządzenia nr 56/2018/DSOZ i 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ. |
| Ozymertynib | | |
| Docetaksel | 1 237,43 | |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3. lub wyższym) | | |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej | 486,72 | Założenia w nioskodawcy, AWA nr AOTM-OT-4351-9/2014 |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej | 486,72 | |
| Biegunka | 1 676,00 | |
| Zmęczenie | 1 676,00 | |
| Wysypka lub trądzik | 1 460,00 | |

* 28 dni leczenia afatynibem; * koszt łączny, uwzględnia koszt leków, podania, monitorowania oraz dodatkowych testów; [redacted]

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zaczerpnięto z modelu oryginalnego. Wartość użyteczności dla stanu „brak progresji” przyjęto zgodnie z wynikami badania FLAURA, w którym pacjenci wypełniali kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC30 odpowiednio co 6 i 3 tygodnie. Wartość użyteczności dla stanu „progresja” przyjęto na podstawie badania Labbe 2017, w którym do oceny wielkości wag użyteczności wśród pacjentów z NDRP zastosowano kwestionariusz EQ-5D-3L.

Przyjęte w analizie wartości użyteczności zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu

| Stan zdrowia | Wartość użyteczności | Źródło |
|--------------|----------------------|------------|
| PFS | | FLAURA |
| Progresja | | Labbe 2017 |

W modelu uwzględniono również redukcję użyteczności, związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, które włączono do analizy (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, biegunka, zmęczenie, wysypka lub trądzik). Wartości spadków użyteczności dla poszczególnych zdarzeń określono w oparciu o przegląd literatury (szczegółowo opisano w rozdz. 3.5.5. analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej - wariant [REDACTED]

| Parametr | Ozymertynib | Erlotynib | Gefitynib | Afatynib | EGFR-TKI łącznie |
|------------------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------------|
| Koszt leków I linii [PLN] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt całkowity I linii [PLN] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt całkowity I i II linii [PLN] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt inkrementalny [PLN] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Efekt [QALY] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Efekt inkrementalny [QALY] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| ICUR [PLN/QALY] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce wybranych komparatorów, tj. erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania:

- ozymertynib vs erlotynib wyniósł [REDACTED],
- ozymertynib vs gefitynib wyniósł [REDACTED],
- ozymertynib vs afatynib wyniósł [REDACTED].

Wartości ICUR [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym **ozymertynib**

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analizę progową przeprowadzono [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- w porównaniu do erlotynibu: [REDACTED],
- w porównaniu do gefitynibu: [REDACTED],
- w porównaniu do afatynibu: [REDACTED].

Proponowana cena zbytu netto dla obu wnioskowanych prezentacji leku (80 mg i 40 mg) [REDACTED]

[REDACTED]. W związku z powyższym, oszacowane wartości progowe są [REDACTED]

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego nad refundowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

¹ aktualna w art. 13 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji wartość progowa 139 953 PLN/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż ozymertynib

Natomiast w wariancie

Szczegółowy wykaz testowanych scenariuszy oraz wyniki analizy deterministycznej znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 3.8. oraz 12.3.

Analiza probabilistyczna

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykonano 10 000 iteracji. Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | - |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | - |
| Czy w wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | Patrz również weryfikacja spójności w wyborze komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 Technologie alternatywne w skazane przez wnioskodawcę. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | - |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Zgodnie z wytycznymi AOTMIT |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | Dane odnośnie efektywności klinicznej w wnioskowanej technologii oraz komparatorów uzyskano na podstawie wyników badania FLAURA (ozymertynib vs erlotynib/gefitynib). W ramach przeglądu systematycznego w wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ozymertynib z trzecim komparatorem – afatynbem. Zgodnie z analizą kliniczną, przyjęto w modelu taką samą skuteczność afatynibu jak erlotynibu i gefitynibu. |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|---|----------------------------|---|
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK/? | Przyjęty 20-letni horyzont czasowy znacznie wykracza poza horyzont czasowy badania FLAURA. Ekstrapolacja niedojrzałych wyników odnośnie przeżycia w pływ na niepewność wyników analizy. |
| 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 |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | - |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto w oparciu dane z modelu oryginalnego. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu. |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | TAK | Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. |

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego. Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji. Z uwagi na niedojrzałość danych przeżycia całkowitego (...) ekstrapolacje długoterminowe obarczone są niepewnością i mają istotny wpływ na wyniki modelu.”
- „Do ograniczeń należy również zaliczyć modelowanie efektów wnioskowanej technologii względem afatynibu.”
- „Modelowany wpływ wnioskowanej technologii na koszty i wyniki zdrowotne kolejnych linii leczenia jest również obciążony niepewnością. Wpływ na wyniki zdrowotne został pośrednio uchwycyony w ramach oceny przeżycia całkowitego, ale ze względu na brak uwzględnienia bezpośredniego związku przyczynowego pozostaje niepewny (...).”
- „Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z leczeniem NDRP w Polsce.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ocena wyboru techniki analitycznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

W ramach analizy klinicznej, w której poddano ocenie porównawczej skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii ozymertynibem w porównaniu do terapii erlotynibem/gefitynibem, wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie przeżycia pacjentów.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ozymertynib z trzecim komparatorem – afatynibem. Na potrzeby porównania ozymertynib vs. afatynib, wnioskodawca w modelu przyjął, że wszystkie dane wejściowe dotyczące PFS i OS dla erlotynibu/gefitynibu z badania FLAURA będą odpowiadać danym wejściowym dotyczącym PFS i OS dla afatynibu. Założenie o braku różnic w zakresie skuteczności pomiędzy EGFR-TKI 1. generacji - erlotynibem i gefitynibem, a EGFR-TKI 2. generacji – afatynibem, poparto wynikami przeglądów systematycznych z metaanalizą (Zhang 2018, Haspinger 2015). Zróżnicowania między komparatorami dokonano natomiast odnośnie bezpieczeństwa – dane na temat częstości zdarzeń niepożądanych dla ramienia afatynibu zaczerpnięto z badania Lux-Lung 7. Powyższa metodyka wydaje się być poprawna, co potwierdza także opinia eksperta, od którego Agencja otrzymała opinię oraz stanowisko CADTH.

Horyzont czasowy

Przyjęty w analizie wnioskodawcy horyzont czasowy był dożywotni (20-letni). Przedstawiona przez wnioskodawcę ekstrapolacja OS z badania FLAURA wykazała, że odsetek żyjących pacjentów po 20 latach wynosi 2,3% w ramieniu ozymertynibu oraz 0,3% w grupie komparatorów. W związku z powyższym przyjęty horyzont czasowy

wydaje się być prawidłowy. Niemniej jednak dożywotni horyzont analizy może stanowić istotne ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą z krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania.

W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy 15-letni horyzont czasowy. Nie testowano natomiast horyzontu równego horyzontowi badania FLAURA, uzasadniając to w następujący sposób: „(...) *wyniki analizy użyteczności kosztów w takim horyzoncie czasowym nie odzwierciedlałyby rzeczywistej „wartości” wnioskowanej technologii z uwagi na pominięcie jednego z newralgicznych jej efektów – wpływu na przeżycie całkowite.*”

Struktura modelu

Opisany model w analizach wnioskodawcy w poprawny sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego oraz jest dostosowany do zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak danych długookresowych odnośnie przeżycia. Dane dla OS są niedojrzałe, odnotowano 21% zdarzeń w grupie OZM oraz 30% w ramieniu komparatora dla okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy. Brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy, ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji stanowi ograniczenie wiarygodności wnioskowania z niniejszej analizy. Szczególnie dla danych OS, których dojrzałość wynosiła 25%. Należy jednak zaznaczyć, że

Model uwzględniał kolejne linie leczenia chorych, u których wystąpiła progresja. Odsetek pacjentów leczonych w kolejnych liniach oraz rodzaj terapii przyjęto w oparciu o badanie FLAURA. Ostatecznie do leczenia II linii zaliczono schemat PCD (pemetreksed + cisplatyna) lub ozymertynib, w zależności od rodzaju I linii leczenia. Dla wszystkich porównywanych w niniejszej analizie interwencji przyjęto możliwość leczenia docetaksemem w ramach III linii leczenia.

Dodatkowo główne badanie FLAURA umożliwiało cross-over z ramienia komparatora do grupy ozymertynibu (w ramach open-label), pod warunkiem stwierdzenia progresji choroby oraz potwierdzenia obecności mutacji T790M.

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie zdecydowali się na odrębne modelowanie wyników zdrowotnych dla kolejnych linii leczenia. Ich zdaniem wiązałoby się to z dodatkowymi ograniczeniami, które w rezultacie pomijałoby wyniki dotyczące przeżycia całkowitego z badania FLAURA.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktów leczniczych i komparatora na podstawie AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej.

Ponieważ dane dotyczące skuteczności ocenianej technologii i komparatora pochodziły z badania, w którym okres obserwacji wynosił niecałe 2 lata (18 miesięcy) konieczne było modelowanie krzywych OS i PFS. Wartości parametrów dotyczących efektywności interwencji określono na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy horyzont czasowy (20 lat), co może wpływać na ograniczenie wiarygodności wyników.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, jednym z kryteriów kwalifikacyjnych jest sprawność 0-2 wg WHO. Z kolei do badania FLAURA włączano pacjentów ze sprawnością 0-1 według WHO, a więc lepszą niż w przypadku populacji docelowej dla niniejszego wniosku.

Dane kosztowe dla wnioskowanej technologii są zgodne z informacjami przedłożonymi we wniosku refundacyjnym. Uwagi analityków odnośnie parametrów kosztowych Tagrisso [redacted] Dane kosztowe dla technologii alternatywnych były aktualne na dzień złożenia wniosku.

Wartości użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z modelu oryginalnego i pochodziły one z następujących źródeł danych: badanie FLAURA oraz publikacja Labbe 2017. [redacted]

[redacted] . Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że [redacted]

[redacted] . Warto zauważyć, iż wartość użyteczności dla stanu „Progresja” z Nafees 2017 jest niższa na tle innych odnalezionych przez wnioskodawcę publikacji: wartość użyteczności na podstawie tej publikacji wynosi 0,095-0,166, dla porównania w pozostałych opracowaniach wartość użyteczności dla tożsamego stanu waha się od 0,5-0,7 (patrz rozdz. 12.1. analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

W analizie wnioskodawcy podano, że założenia dotyczące kolejnych linii leczenia przyjęto na podstawie badania FLAURA. Przyjęto, że terapią stosowaną w ramach II linii jest schemat PDC (pemetreksed + cisplatyna) lub ozymertynib. Wnioskodawca nie wyjaśnił, dlaczego w analizie uwzględnił tylko jeden schemat chemioterapii. W publikacji do badania FLAURA (Soria 2018) analitycy Agencji nie odnaleźli informacji odnośnie szczegółowych schematów stosowanych w kolejnych liniach. Kolejne linie określano raczej jako „platinum-based chemotherapy” i „nonplatinum chemotherapy”. Niejasne jest także przyjęcie udziałów poszczególnych schematów w kolejnych liniach. W związku z tym, weryfikacja tych założeń nie była możliwa.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji (w związku z brakiem odpowiednich informacji odpowiadających polskim warunkom nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej). Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji

wewnętrznej poprzez wprowadzenie do modelu skrajnych wartości wejściowych oraz wartości równoważnych, w celu zbadania powtarzalności uzyskiwanych wyników. W ramach oceny konwergencji dokonano porównania wyników analizy wnioskodawcy z innymi analizami ekonomicznymi właściwymi dla rozważanego problemu decyzyjnego – odnaleziono 5 publikacji: Aguiar 2018, Ezeife 2018, Wu 2018, CADTH 2018, Holleman 2018. Rozbieżności między analizami zdaniem wnioskodawcy wynikały przede wszystkim z odmiennymi źródłami wartości użyteczności, różnymi stopami dyskontowymi, innym horyzontem czasowym oraz mniej dokładnymi danymi odnośnie m.in. przeżycia pacjentów w badaniu FLAURA. Szczegółowy opis walidacji znajduje się w rozdz. 6 analizy ekonomicznej 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 wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie zidentyfikowano błędów.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z wątpliwościami analityków Agencji odnośnie zaimplementowania [redacted] w modelu (patrz rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**), zdecydowano się przedstawić obliczenia własne. W ramach obliczeń własnych [redacted]

Tabela 45. Obliczenia własne AOTMiT [redacted]

| ICUR [PLN/QALY] | Ozymertynib | Erlotynib | Gefitynib | Afatynib | EGFR-TKI łącznie |
|-----------------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------------|
| Analiza podstawowa w wnioskodawcy | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Obliczenia AOTMiT(1)^ | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Obliczenia AOTMiT(2)# | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Powyższe obliczenia wykazały, że uwzględnienie [redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim (20-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej ze wspólną).

Wyniki

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce wybranych komparatorów, tj. erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania:

- ozymertynib vs erlotynib wyniósł [redacted],
- ozymertynib vs gefitynib wyniósł [redacted],
- ozymertynib vs afatynib wyniósł [redacted].

Wartości ICUR [redacted]

Analizę progową przeprowadzono [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- w porównaniu do erlotynibu: [redacted],
- w porównaniu do gefitynibu: [redacted],
- w porównaniu do afatynibu: [redacted].

Proponowana cena zbytu netto dla obu wnioskowanych prezentacji leku (80 mg i 40 mg) [redacted]

W związku z powyższym, oszacowane wartości progowe są [redacted]

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego nad refundowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż ozymertynib [redacted]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykonano 10 000 iteracji. Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że [redacted]

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak danych długookresowych odnośnie przeżycia. Dane dla OS są niedojrzałe, odnotowano 21% zdarzeń w grupie OZM oraz 30% w ramieniu komparatora dla okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy. Brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy, ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji stanowi ograniczenie wiarygodności wnioskowania z niniejszej analizy. Szczególnie dla danych OS, których dojrzałość wynosiła 25%. Należy jednak zaznaczyć, że [redacted]

Wątpliwości Agencji budzi sposób ujęcia w modelu ekonomicznym [redacted]

² aktualna w art. 13 pkt 13 ustawy o refundacji wartość progowa 139 953 PLN/QALY

Aktualnie w Polsce dla pacjentów z NDRP z obecnością mutacji EGFR opcją leczenia I linii są inhibitory EGFR starszej generacji: erlotynib, gefitynib oraz afatynib. Po niepowodzeniu terapii EGFR-TKI, w II linii można zastosować ozymertynib (Tagrisso), jednak tylko po potwierdzeniu mutacji T790M. W sytuacji, gdy Tagrisso zostanie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu, dla części chorych, którzy będą go stosować w I linii i u których wystąpi progresja choroby, opcją dalszego leczenia pozostanie chemioterapia. Przedstawiony w ramach niniejszego wniosku model ekonomiczny nie pozwalał na modelowanie efektów i kosztów zdrowotnych w oparciu o oddzielne dane dla schematów stosowanych w kolejnych liniach. Zdaniem autorów analizy wnioskodawcy, odrębne modelowanie dla kolejnych linii wiązałoby się z dodatkowymi założeniami i ograniczeniami: „*Nie ma możliwości uwzględnienia wpływu zmiany zakresu i struktury kolejnych linii w ramach zastosowanej metody modelowania (ang. Partitioned Survival Modelling) (...) Osobne modelowanie wyników zdrowotnych dla każdej kolejnej linii leczenia jest teoretycznie możliwe, ale (...) efektem takiego podejścia byłoby pominięcie danych OS z badania FLAURA, czyli danych OS bezpośrednio dotyczących wnioskowanej populacji i dodatkowo stanowiących* [redacted].”

W niniejszej analizie ekonomicznej efekty zdrowotne porównywanych technologii oparto o wyniki głównego badania FLAURA. W badaniu FLAURA pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby otrzymywali terapię w ramach następnej linii, w tym ozymertynib w przypadku obecności mutacji T790M (crossover). Można zgodzić się, że taki schemat badania odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W opinii wnioskodawcy „*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.*” Dodatkowo autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili [redacted]

[redacted] W ramach europejskiej oceny, EPAR w swoim raporcie stwierdził, że korzyść ze stosowania ozymertynibu w całej populacji chorych z mutacją EGFR przewyższa niepewności dotyczące sekwencyjnego leczenia, ponieważ obecnie nie można przewidzieć z góry przed otrzymaniem jakiegokolwiek terapii EGFR-TKI, którzy pacjenci rozwiną oporność na T790M („*The benefit of osimertinib as first-line for the overall population of EGFR mutated patients therapy overcomes the potential uncertainties about treatment sequencing as it is currently not possible to predict in advance which patients will develop T790M resistance prior to receiving any EGFR-TKI therapy.*”)³.

³ Tagrisso H/C/004124/II/0019: EPAR- Assessment Report https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 18.004.20019)

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

„Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu”.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci:

- z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu;

Perspektywa

Płatnika publicznego – NFZ.

Ze względu na nieistotny udział kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy w całkowitych kosztach medycznych pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono tylko perspektywę płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Dwuletni.

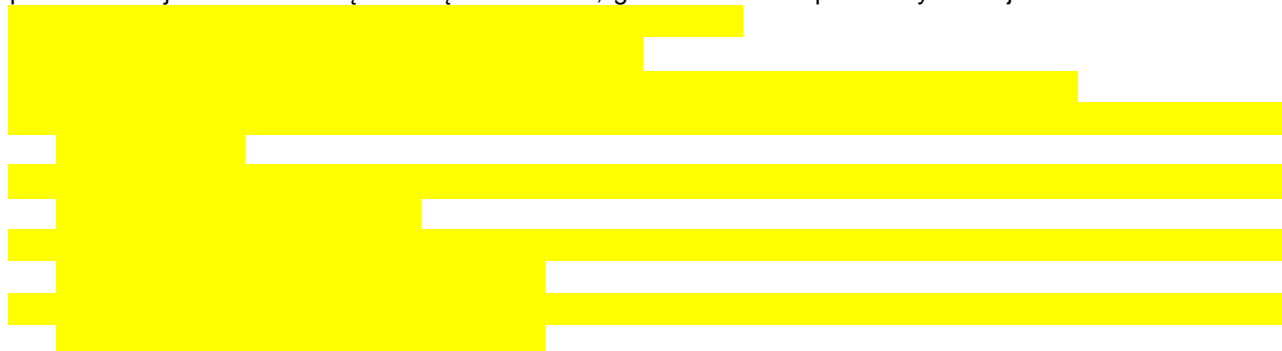
Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący, zakładający brak finansowania ozymertynibu w pierwszej linii leczenia – chorzy leczeni są w ramach pierwszej linii erlotynibem, gefitynibem i afatynibem oraz pacjenci po niepowodzeniu EGFR-TKI stosowanych w pierwszej linii z mutacją T790M otrzymują ozymertynib w drugiej linii;
- nowy, zakładający finansowanie obok terapii erlotynibem, gefitynibem i afatynibem terapię ozymertynibem w pierwszej linii oraz u pacjentów po niepowodzeniu terapii erlotynibem, gefitynibem, afatynibem i z mutacją T790M, terapię ozymertynibem w drugiej linii.

Zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego w BIA uwzględniono różnice między ozymertynibem a pozostałymi EGFR-TKI stosowanymi w pierwszej linii w zakresie efektów zdrowotnych (OS, PFS, zdarzenia niepożądane).

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



Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Ozymertynib ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej (1169.0, Ozymertynib).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu**Populacja docelowa**

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. Non-Small Cell Lung Cancer; NSCLC; pol. NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

W tabeli poniżej przedstawiono założenia i etapy ustalania populacji docelowej w BIA.

Tabela 46. Oszacowania liczebności populacji docelowej

| Parametr | Odsetek / Liczba pacjentów | | | | Źródło |
|--|----------------------------|-----------|----------|--------|--|
| liczba pacjentów z populacji docelowej, u których chorobę zdiagnozowano po 1 stycznia 2016 roku | | | | | |
| Liczba pacjentów leczonych erlotyn b, gefityn b, afatyn b w w horyzoncie analizy | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | |
| | | | | | |
| Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie ozymertynibem w II linii od rozpoczęcia leczenia I linii z wykorzystaniem standardowych EGFR-TKI | | | | | |
| | | | | | |
| Liczba pacjentów leczonych ozymertyn b (II linia) | - | 0 rok | I rok | II rok | |
| | | | | | |
| Ekstrapolacja liczby pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI – wielomian I rzędu | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | |
| | | | | | |
| Odsetek pacjentów stosujących EGFR-TKI w scenariuszu istniejącym | erlotyn b | gefityn b | afatyn b | - | |
| | | | | | |
| Odsetek i liczba pacjentów rozpoczynających leczenie I linii ozymertyn b w scenariuszu nowym | | | | | Założenie w łasne na podstawie liczby pacjentów stosujących afatyn b po rozpoczęciu refundacji |
| | | | | | |

Komentarz dotyczący szacowania odsetka pacjentów, rozpoczynających leczenie EGFR-TKI

Wnioskodawca założył, że „liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania EGFR-TKI w I linii została określona na podstawie informacji z bazy SMPT NFZ dotyczącej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI w programach lekowych w latach 2012 – 2016”. Dodatkowo wnioskodawca założył, że prognozowanie zostanie przeprowadzone za pomocą wielomianu I rzędu, pomimo że „wielomian II rzędu stanowi statystycznie lepsze dopasowanie do danych empirycznych z lat 2012 – 2016, jednak może znacznie zawiążyć liczebność docelowej populacji w okresie ekstrapolacji”.

Należy podkreślić, że dane pochodzące z bazy SMPT NFZ są obarczone niepewnością ze względu na ich niekompletność. NFZ w piśmie DGL 4450.100.2019.21661.PD z dn. 15.04.2019 przesyłając dane SMPT dotyczących pacjentów z rozpoznaniem C34 leczonych w latach 2016-2019 w ramach programu lekowego B.63 i B.6 zawarł uwagę „dane z bazy SMPT mogą nie odzwierciedlać w pełni wszystkich leczonych pacjentów”.

W tabeli poniżej przedstawiono dane pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C34 - Nowotwór złośliwy oskrzeli i płuca leczonych w I linii erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem w ramach aktualnie funkcjonujących programów lekowych B63 i B6 otrzymane z NFZ w 2017 roku oraz w 2019 roku. W porównaniu do danych przekazanych w 2017 roku (publikacja w AWA nr OT.4351.7.2017), w danych z 2019 roku odnotowano korektę (wzrost) liczby pacjentów leczonych w ramach programu. Do 2015 roku obserwujemy niewielkie zwiększenie liczby pacjentów nieprzekraczające [redacted], natomiast w 2016 roku obserwujemy wzrost o co najmniej [redacted]

Porównując dopasowanie ekstrapolowanych przez wnioskodawcę danych w latach 2017-2018 do rzeczywistych danych z SMPT, estymacja przy pomocy wielomianu II rzędu lepiej odzwierciedla dane z SMPT.

Tabela 47. Dane NFZ z systemu SMPT dotyczące programów lekowych: B63 i B.6 w podziale na poszczególne substancje czynne w latach 2012-2018 oraz dla porównania dane SMPT przedstawione w AWA nr OT.4351.7.2017.

| Substancja/ Liczba pacjentów | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Erlotynib | - | 28 | 67 | 91 | 83 | 93 | 106 |
| Gefitynib | 43 | 56 | 56 | 49 | 68 | 75 | 90 |
| Afatynib | - | - | - | 34 | 107 | 133 | 116 |
| Suma | 43 | 84 | 123 | 174 | 258 | 301 | 312 |
| Ekstrapolacja wnioskodawcy – wielomian I rzędu | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Ekstrapolacja wnioskodawcy – wielomian II rzędu | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

W wierszu – „Ekstrapolacja wnioskodawcy ...” w latach 2012 – 2016 przedstawiono dane SMPT, opublikowane w AWA nr OT.4351.7.2017, dotyczące liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania EGFR-TKI w I linii, natomiast 2017-2018 przedstawiono ekstrapolację przeprowadzoną przez wnioskodawcę w BIA z wykorzystaniem danych SMPT opublikowanych w AWA nr OT.4351.7.2017.

Wiersze „Erlotyn b, Gefitynib, Afatyn b, Suma” przedstawiają dane SMPT przekazane w 2019 r.

[Źródło: pismo NFZ: DGL.4450.100.2019 2019.21661.PD z dnia 15.04.2019 r., pismo NFZ: DGL.036.33.2017 2017.23141.PD z dnia 27.04.2017 r. publikacja w AWA nr OT.4351.7.2017]

Udziały w rynku

W analizie przyjęto założenie, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla OZM (scenariusz nowy - prawdopodobny), [redacted]

[redacted] pacjentów z populacji docelowej, odpowiednio w pierwszym i drugim roku otrzyma terapię tym lekiem. W przypadku negatywnej decyzji refundacyjnej dla OZM (scenariusz istniejący), pacjenci będą leczeni z zastosowaniem obecnie refundowanych EGFR-TKI (erlotynib [redacted]%, gefitynib - [redacted] i afatynib - [redacted])

Koszty

W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania i diagnostyki leczenia (tygodniowy),
- koszt progresji
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Wszystkie powyżej opisane kategorie kosztowe zaczerpnięto z modelu ekonomicznego. Szczegółowe dane kosztowe przedstawiono w niniejszej analizie weryfikacyjnej w Tabeli 41. „Kluczowe parametry kosztowe przyjęte w modelu wnioskodawcy [PLN]”.

Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariantcie [redacted]. W tabeli poniżej przedstawiono opis cen w wariantcie [redacted].

Tabela 48. Ceny produktów leczniczych w wariantcie [redacted]

| Produkt leczniczy | [redacted] | [redacted] |
|--------------------------------|---|------------------|
| Tagrisso (ozymertynib) | [redacted] b) | [redacted] b) |
| Erlotynib, gefitynib, afatynib | Koszt 30 dni terapii – na podstawie cen produktów ważonych udziałami poszczególnych prezentacji leku, ceny produktów na podstawie obwieszczenia MZ [redacted] | |

Przy szacowaniu kosztów terapii uwzględniono względną intensywność dawkowania ().

Komentarz AOTMiT:

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W ramach wariantu prawdopodobnego uwzględniono średnie wyniki, dolną i górną granicę 95% przedziału ufności uwzględniono w ramach scenariuszy skrajnych (minimalny i maksymalny). W tabeli poniżej przedstawiono liczby pacjentów w podziale na warianty analizy.

Tabela 49. Liczebność populacji: oszacowania wnioskodawcy

| Populacja | I rok | II rok |
|---|--|--------|
| | Wariant prawdopodobny (minimalny – maksymalny) | |
| Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie I linii EGFR-TKI** | | |
| Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie II linii EGFR-TKI** | | |
| Liczba pacjentów, w której wnoskowana technologia jest obecnie stosowana I linia / II linia | | |
| Liczba pacjentów leczonych w II linii OZM w ramach wnoskowanego programu leków ego*** | | |

*skumulowana liczba pacjentów po progresji w trakcie I linii leczenia EGFR-TKI rozpoczętej w danym roku lub latach poprzednich;

**oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej w szóstki pacjentów, u których wnoskowana technologia może być zastosowana odpowiednio w I i II linii;

***Liczba pacjentów, w której wnoskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją;

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie I linii EGFR-TKI () odpowiada całkowitej liczbie pacjentów populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi () pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy (analiza podstawowa). Natomiast zgodnie z wariantem maksymalnym jest to odpowiednio () pacjentów, a z wariantem minimalnym ()

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

| Kategoria kosztów* | Perspektywa NFZ () [zł] | | Perspektywa NFZ () [zł] | |
|---|--------------------------|--------|--------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Scenariusz istniejący | | | | |
| Koszt leków (EGFR-TKI) w pierwszej linii, w tym: | | | | |
| ozymertynib | | | | |
| erlotynb* | | | | |
| gefityn b* | | | | |
| afatynib* | | | | |
| Koszt całkowity w pierwszej linii | | | | |
| Koszt całkowity w drugiej linii | | | | |

| Kategoria kosztów* | Perspektywa NFZ () [zł] | | Perspektywa NFZ () [zł] | |
|---|--------------------------|--------|--------------------------|--------|
| | I rok | II rok | I rok | II rok |
| Koszt całkowity w pierwszej i drugiej linii | | | | |
| Scenariusznowy | | | | |
| Kosz leków (EGFR-TKI) w pierwszej linii, w tym: | | | | |
| ozymertynib | | | | |
| erlotyn b* | | | | |
| gefityn b* | | | | |
| afatynib* | | | | |
| Koszt całkowity w pierwszej linii | | | | |
| Koszt całkowity w drugiej linii | | | | |
| Koszt całkowity w pierwszej i drugiej linii | | | | |
| Koszty inkrementalne | | | | |
| Kosz leków (EGFR-TKI) w pierwszej linii, w tym: | | | | |
| ozymertynib | | | | |
| erlotyn b* | | | | |
| gefityn b* | | | | |
| afatynib* | | | | |
| Koszt całkowity w pierwszej linii | | | | |
| Koszt całkowity w drugiej linii | | | | |
| Koszt całkowity w pierwszej i drugiej linii | | | | |

Wariant najbardziej prawdopodobny

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych Tagrisso w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą [] mln zł w pierwszym roku refundacji oraz [] mln zł w drugim roku, [] odpowiednio: [] mln zł oraz [] mln zł.

Koszty refundacji samego ozymertynibu stosowanego w pierwszej linii w analogicznych latach w wariantach [] będą wynosić [] mln zł w pierwszym roku oraz [] mln zł w drugim roku, a w wariantach [] [] mln zł oraz [] mln zł.

Wariant maksymalny

Analiza wnioskodawcy wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego całkowite koszty inkrementalne związane z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych Tagrisso w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą [] : [] mln zł w pierwszym roku refundacji oraz [] mln zł w drugim roku, [] odpowiednio: [] mln zł oraz [] mln zł.

Koszty refundacji samego ozymertynibu stosowanego w pierwszej linii w analogicznych latach w wariantach [] będą wynosić [] mln zł w pierwszym roku oraz [] mln zł w drugim roku, a w wariantach [] [] mln zł oraz [] mln zł.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, zostały dobrze uzasadnione? | NIE | Większość założeń przyjętych podczas szacowania populacji docelowej została dobrze uzasadniona dodatkowo obliczenia zostały oparte na danych NFZ (komunaty DGL, SMPT, dane rozliczeniowe). Wyjątek stanowi populacja pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. W związku z rozbieżnością (w zakresie obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym) między kryteriami włączenia do leczenia erlotynibem, gefitynibem i afatynbem w ramach aktualnego programu leków ego B.6 a w wnioskowanym programem leków ym. Należy przyjąć, że populacja pacjentów z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym nie została uwzględniona w szacowanej przez wnioskodawcę populacji docelowej. Spośród 556 pacjentów włączonych do badania FLAURA, u 23% (128/556) pacjentów miało przerzuty do OUN. |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK | - |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | TAK/? | W BIA wnioskodawca przyjął następujące założenie: „W ramach niniejszej analizy założono, że część pacjentów z analizowanej populacji będzie korzystać z wnioskowanej technologii ze względu na znaczne dodatkowe korzyści kliniczne w zględem aktualnie refundowanych komparatorów (standardowe EGFR-TKI). Pomimo dostępnych dowodów naukowych świadczących o przewadze klinicznej w wnioskowanej technologii nad EGFR-TKI starszych generacji w ramach „nowego scenariusza” zakładającego finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie uwzględniono jej stosowania u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji. Ograniczenie w wykorzystaniu wnioskowanej technologii może wynikać z chęci pozostawienia możliwości stosowania ozymertynibu w kolejnej linii leczenia, zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia ozymertynibu w aktualnie realizowanym programie leków ym tj. po progresji na standardowych EGFR-TKI zastosowanych w II linii leczenia”. Powyższe założenie zostało potwierdzone w opinii eksperta klinicznego (Prof. Pawła Krawczyka): „Odsetek chorych leczonych obecnie IKT EGFR starszych generacji nie wynika w Polsce z obiektywnych przyczyn. Najczęściej jest związany z przyzwyczajeniami lekarzy oraz ich biegłością w zarządzaniu działaniami niepożądanymi. Problem są też przyzwyczajenia aptek szpitalnych, które zawierają z hurtowniami umowę tylko na jeden IKT EGFR. W przypadku pojawienia się ozymertynibu w 1. linii leczenia nadal będą odgrywać rolę preferencji lekarzy. Może także pojawić się strach lekarzy przed brakiem możliwości terapii IKT EGFR w 2. linii w sytuacji, gdy ozymertynib zostanie zastosowany wcześniej”. W dłuższej perspektywie czasowej może dojść do zmiany w grupie leków IKT EGFR (gefitynib, erlotynib, afatynib) ze względu na możliwość wejścia leków generycznych dla gefitynibu i erlotynbu. Zdaniem Prof. Pawła Krawczyka „należy się spodziewać znacznego wzrostu sprzedaży tych leków kosztem afatynibu” |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | - |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------------|--|--|------|------|------|--------------------------|--|--|--|------------------|----|---|---|-------------------------------------|-----|---|---|
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | NIE | <p>Liczba pacjentów leczonych ozymertynibem w II linii, w ydaje się niedoszacowana, co z kolei skutkuje zaniżeniem kosztów inkrementalnych związanych z w prowadzeniem wnioskowanego programu leków tego. Rozbieżności między danymi NFZ a prognozowaną liczbą pacjentów zostały przedstawione w rozdziale „6.1.2. Dane wejściowe do modelu”.</p> <p>Dodatkowo wnioskodawca przeszacował populację pacjentów stosujących ozymertynib w II linii leczenia (tabela poniżej), co skutkuje w wzrostem oszczędności związanym z rezygnacją z stosowania ozymertynibu w II linii na rzecz ozymertynibu stosowanego w I linii.</p> <p>W tabeli poniżej zestawiono oszacowania wnioskodawcy dotyczącymi pacjentów leczonych ozymertynibem w II linii z danymi NFZ.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ozymertynib II linia leczenia - Liczba pacjentów</th> <th>2018</th> <th>2019</th> <th>2020</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Estymacja w wnioskodawcy</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dane NFZ – SMPT*</td> <td>87</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dane sprawozdawczo – rozliczeniowe*</td> <td>108</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>* pismo NFZ: DGL.4450.100.2019 2019.21661.PD z dnia 15.04.2019 r.,</p> | Ozymertynib II linia leczenia - Liczba pacjentów | 2018 | 2019 | 2020 | Estymacja w wnioskodawcy | | | | Dane NFZ – SMPT* | 87 | - | - | Dane sprawozdawczo – rozliczeniowe* | 108 | - | - |
| Ozymertynib II linia leczenia - Liczba pacjentów | 2018 | 2019 | 2020 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Estymacja w wnioskodawcy | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dane NFZ – SMPT* | 87 | - | - | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dane sprawozdawczo – rozliczeniowe* | 108 | - | - | | | | | | | | | | | | | | | |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | TAK | - | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | - | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | - | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały opisane w rozdziale 6.3.2. | | | | | | | | | | | | | | | | |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

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

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

„W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dotychczasowe informacje na temat liczebności populacji pacjentów rozpoczynających leczenie z wykorzystaniem EGFR-TKI w programach B.6. i B.63. w latach 2012 - 2016. Pomimo, iż wskazane źródło jest bardziej wiarygodne od danych epidemiologicznych, ponieważ wskazuje realną liczbę pacjentów włączanych do analizowanych programów lekowych, ekstrapolacja tych danych nie uwzględnia jednak nieoczekiwanych zdarzeń w obrębie systemu opieki zdrowotnej w Polsce, które mogłyby spowodować drastyczny wzrost liczby pacjentów włączanych do tych programów. Przykładem może być gwałtowny wzrost (tj. większy wzrost niż wynika z ekstrapolacji) częstotliwości przeprowadzania testów genetycznych wśród pacjentów z NDRP w Polsce. Niemniej jednak nic nie wskazuje na możliwość wystąpienia takiego zjawiska, co zostało odzwierciedlone poprzez aktualne wykorzystanie ozymertynibu w II linii leczenia.

Gwałtowny wzrost testowania genetycznego pacjentów z NDRP przełożyłby się na wzrost liczebności populacji pacjentów leczonych ozymertynibem w II linii, a aktualne dane wskazują, że nie zostały jeszcze osiągnięte liczebności populacji pacjentów przedstawione w analizie weryfikacyjnej”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Opis parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości został opisany w rozdziale „6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy”.

Największy wpływ na wyniki analizy, zarówno w przypadku

Zakładając wariant maksymalny dotyczący

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę korektę oraz niedoszacowanie danych SMPT w obliczeniach dodatkowych przy ekstrapolacji liczby pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI wykorzystano wielomian II rzędu,

Tabela 52. Wyniki analizy wplywu na budzet: obliczenia własne

| Kategoria kosztów | Perspektywa NFZ [zł] | |
|--|----------------------|--------|
| | I rok | II rok |
| Koszty inkrementalne | | |
| Kosz leków (EGFR-TKI) w pierwszej linii, w tym: | | |
| ozymertynib | | |
| erlotynib | | |
| gefitynib | | |
| afatyn b | | |
| Koszt całkowity w pierwszej linii | | |
| Koszt całkowity w drugiej linii | | |
| Koszt całkowity w pierwszej i drugiej linii | | |

Dodatkowe obliczenia AOTMiT wykazały, że z perspektywy płatnika publicznego całkowity koszt inkrementalny związany z objęciem refundacją wnioskowanych produktów leczniczych Tagrisso w ramach proponowanego programu lekowego wyniosą w pierwszym i drugim roku wyniosą odpowiednio mln zł oraz mln zł. Koszty refundacji samego ozymertynibu w I linii w analogicznych latach w wariantach wyniosą mln zł oraz mln zł.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [] wydatków płatnika publicznego w horyzoncie dwóch lat. [] wydatki płatnika publicznego wynikają w głównej mierze z ceny ozymertynibu – miesięczny koszt terapii z zastosowaniem ozymertynibu jest znacznie wyższy od miesięcznego kosztu erlotynibu, gefitynibu i afatynibu.

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

Decyzja o refundacji ozymertynibu w I linii leczenia wpłynie na zmniejszenie liczby pacjentów stosujących obecnie erlotynib, gefitynib i afatynib w I linii leczenia oraz stosujących ozymertynib w II linii po nie powodzeniu EGFR-TKI (erlotynibu, gefitynibu i afatynibu). [] koszt związany z refundacją ozymertynibu w I linii jest niwelowany przede wszystkim przez pacjentów rezygnujących z ozymertynibu w II linii. W związku z przeszacowaniem przez wnioskodawcę liczby pacjentów stosujących ozymertynib w II linii, należy z dużą ostrożnością patrzeć na oszczędności wynikające z zaprzestania stosowania ozymertynibu w II linii i analizować wyniki analizy wpływu na budżet w odniesieniu do kosztów inkrementalnych w pierwszej linii.

Koszty refundacji samego ozymertynibu w I linii w analogicznych latach w wariantach [] będą wynosić [] mln zł w pierwszym roku oraz [] mln zł w drugim roku, a w wariantach [] [] mln zł oraz [] mln zł.

W obliczeniach własnych dodatkowy koszt inkrementalny wzrósł do [] mln zł w pierwszym roku refundacji oraz [] w drugim roku, natomiast koszt refundacji samego ozymertynibu w I linii w analogicznych latach w wariantach [] wyniósł [] mln zł oraz [] mln zł.

Koszty inkrementalne oszacowane w obliczenia własnych AOTMiT są zbliżone do obliczeń przedstawionych przez wnioskodawcę w wariantach maksymalnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego (NFZ) towarzyszącemu objęciu refundacją produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, w trakcie dwóch pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia.

Autorzy AR wnioskodawcy rozpatrywali następujące założenia:



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





Tabela 53. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności

| | 1 rok | 2 rok | Łącznie dla dwóch lat |
|---|-------|-------|-----------------------|
| Oszczędności wynikające z proponowanych rozwiązań | | | |
| Wyniki analizy w wpływu na budżet | | | |
| Różnica | | | |

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

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 54. Zestawienie wybranych uwag do zapisów programu lekowego

| Zapisy programu | Zapisy ChPL | Uwagi |
|---|---|---|
|  | <p>Do badania rejestracyjnego FLAURA włączano pacjentów z przerzutami do OUN w stabilnym stanie neurologicznym „W badaniu FLAURA dokonano oceny PFS w predefiniowanej podgrupie wyodrębnionej ze względu na obecność przerzutów do OUN w chwili przystąpienia do badania (zidentyfikowanych na podstawie wyjściowej lokalizacji przerzutów, wywiadu lekarskiego i (lub) wcześniejszego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii przerzutów do OUN). Niezależnie od obecności lub braku zmian w OUN w chwili przystąpienia do badania, pacjenci z grupy otrzymującej TAGRISSO wykazywali korzystny wpływ na skuteczność leczenia w porównaniu z pacjentami z grupy otrzymującej lek porównywany IKT EGFR; w grupie otrzymującej produkt TAGRISSO zanotowano mniejszą liczbę pacjentów z nowymi zmianami w OUN w porównaniu z grupą otrzymującą lek porównywany IKT EGFR (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] w porównaniu z porównywanym IKT EGFR 34/277 [12,3%]). Skuteczność TAGRISSO wobec przerzutów do OUN wg kryteriów RECIST w. 1.1 w badaniu FLAURA wykazała nominalną, statystycznie znaczącą poprawę w zakresie PFS OUN (HR=0,48, 95% CI 0,26, 0,86; p=0,014).”</p> | <p>Zgodnie z zapisami aktualnie finansowanych programów lekowych dotyczących leczenia pacjentów z NDRP z mutacją EGFR (załącznik B.6 oraz B.63), do leczenia erlotynbem, gefitynbem i afatynbem kwalifikowani są pacjenci bez przerzutów w OUN lub bez cech progresji przerzutów w OUN po wczesniejszym leczeniu miejscowym.</p> <p>Ekspert Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk:</p> <p>„Drugim problemem przy stosowaniu terapii starszymi IKT EGFR w Polsce jest brak możliwości powrotu do takiego leczenia w przypadku remisji zmian pierwotnych lub przerzutowych w innych narządach, ale z obecnością jednoczesnej progresji w centralnym układzie nerwowym (CUN), która jest przeciwwskazaniem do leczenia radioterapią. Program lekowy z ozymertynibem taką możliwość dopuszcza. Dlatego w sposób nieuzasadniony będzie promował ozymertynib w stosunku do pozostałych IKT EGFR. IKT EGFR mają ograniczoną skuteczność leczenia przerzutów do CUN i terapia skojarzona IKT i radioterapią jest uzasadniona. Dlatego należy zastanowić się nad ujednoczeniem programów lekowych.”</p> |
|  | - | <p>Zgodnie z zapisami w niniejszym programie lekowym, jednym z kryteriów kwalifikacyjnych jest sprawność 0-2 wg WHO. Z kolei do badania FLAURA włączano pacjentów ze sprawnością 0-1 według WHO, a więc lepszą niż w przypadku populacji docelowej dla niniejszego wnosku.</p> |

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tagrisso / ozymertynib we wskazaniu: leczenie pierwszej linii dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu EGFR, 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/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.04.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Tagrisso. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, w tym 1 rekomendacja pozytywna. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne dla Tagrisso (ozymertynib) we wnioskowanym wskazaniu

| Organizacja, rok | Treści uzasadnienie |
|-------------------|---|
| CADTH 2019 | <p>Pozytywna CADTH wstępnie rekomenduje finansowanie ozymertynibu (Tagrisso®) w leczeniu I linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutującym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją EGFR (delecją eksonu 19 [ex19de] lub L858R) pod warunkiem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ poprawienia efektywności kosztowej do odpowiedniego poziomu; ▪ wykonalności zmian w ramach analizy wpływu na budżet (BIA). |
| NICE 2019 | Brak opinii (opinia w przygotowaniu) |
| AWMSG 2018 | Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE we wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z mutacjami aktywującymi EGFR. |

Źródło: CADTH (ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/101370simertinibNSCLC_FnRec_2019-01-02_ChairApproved_Post_04Jan2019_final.pdf; NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence) <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10255>; AWMSG (ang. All Wales Medicines Strategy Group) <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2591>;

Dodatkowo odnaleziono pozytywną rekomendację refundacyjną Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba) z stycznia 2019 roku dotyczącą zastosowania osymertynibu w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu EGFR.

Rekomendacja dotyczy dwóch subpopulacji. Pierwsza pozytywna stwierdza dodatkową korzyść w stosunku do erlotynibu i gefitynibu w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu EGFR (L858R lub del 19). Druga negatywna (brak udowodnionej dodatkowej korzyści) w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu EGFR (inne aktywujące mutacje EGFR niż L858R lub del 19 z wyjątkiem de novo T790M).

Źródło: G-Ba Der Gemeinsamer Bundesausschuss <https://www.g-ba.de/beschluesse/3646/>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo | Poziom refundacji | Refundacja, Warunki i ograniczenia refundacji | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|-----------------|-------------------|---|------------------------------|
| Austria | ■ | ■ | ■ |
| Belgia | ■ | ■ | ■ |
| Bulgaria | ■ | ■ | ■ |
| Chorwacja | ■ | ■ | ■ |
| Cypr | ■ | ■ | ■ |
| Czechy | ■ | ■ | ■ |
| Dania | ■ | ■ | ■ |
| Estonia | ■ | ■ | ■ |
| Finlandia | ■ | ■ | ■ |
| Francja | ■ | ■ | ■ |
| Grecja | ■ | ■ | ■ |
| Hiszpania | ■ | ■ | ■ |
| Holandia | ■ | ■ | ■ |
| Irlandia | ■ | ■ | ■ |
| Islandia | ■ | ■ | ■ |
| Liechtenstein | ■ | ■ | ■ |
| Litwa | ■ | ■ | ■ |
| Luksemburg | ■ | ■ | ■ |
| Łotwa | ■ | ■ | ■ |
| Malta | ■ | ■ | ■ |
| Niemcy | ■ | ■ | ■ |
| Norwegia | ■ | ■ | ■ |
| Portugalia | ■ | ■ | ■ |
| Rumunia | ■ | ■ | ■ |
| Słowacja | ■ | ■ | ■ |
| Słowenia | ■ | ■ | ■ |
| Szwajcaria | ■ | ■ | ■ |
| Szwecja | ■ | ■ | ■ |
| Węgry | ■ | ■ | ■ |
| Wielka Brytania | ■ | ■ | ■ |
| Włochy | ■ | ■ | ■ |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tagrisso jest finansowany w

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 01.03.2019 r., znak PLR.4600.4064.2018.PB i PLR.4600.4065.2018.PB, (data wpływu do AOTMiT 01.03.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058
- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie EGFR do leczenia pierwszej linii. Wskazanie zarejestrowane jest tożsame ze wskazaniem refundacyjnym.

Problem zdrowotny

Raki niedrobnokomórkowe płuca (80–85%) mało podatne na chemioterapię to rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak, rak wielkokomórkowy. Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań.

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.

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji raka niedrobnokomórkowego ~40% (do operacji kwalifikuje się tylko 15–20% chorych).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną wybrał zastosowanie preparatów z grupy EGFR-TKI: erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu.

W opinii analityków jest to wybór zasadny, zgodny z aktualną polską praktyką kliniczną, rekomendacjami klinicznymi oraz opiniami ekspertów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją: FLAURA - badanie randomizowane, w którym bezpośrednio porównywano stosowanie ozymertynibu względem standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR-TKI, pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu. Do analizy klinicznej włączono także 1 badanie eksperymentalne (AURA), 4 badania w postaci abstraktu (Peled 2017, NOWEL, Park 2018, Cho 2018) oraz 2 opisy przypadków (Oyakawa 2017, Hunter 2018). W AKL wnioskodawcy przedstawiono 5 opracowań wtórnych Zhang 2018, Liao 2018, Lin 2018, Rossi 2017, Haspinger 2015.

W analizie uwzględniono jedyne odnalezione badanie randomizowane III fazy o akronimie FLAURA, w którym bezpośrednio porównywano stosowanie ozymertynibu względem standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR-TKI, pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu, spełniającego kryteria włączenia. Analizę wyników skuteczności w badaniu FLAURA przeprowadzono w populacji FAS (ang. full-analysis set) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do obu grup.

W wyniku bezpośredniego porównania ozymertynibu do standardowych EGFR-TKIs w pierwszej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca zaobserwowano istotnie statystycznie różnice w zakresie redukcji ryzyka progresji lub zgonu o 54% w grupie ozymertynibu oraz wydłużenia mediany czasu do progresji lub zgonu o 8,7 miesiąca w grupie ozymertynibu (18,9 vs 10,2 miesiąca) w populacji ogólnej. Zaobserwowano również istotnie statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 34% w grupie ozymertynibu i istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz redukcji ryzyka zgonu o 37% w grupie ozymertynibu w populacji ogólnej.

W subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego odnotowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w o 5,6 miesiąca oraz redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 53% w grupie ozymertynibu. W podgrupie pacjentów bez przerzutów do OUN osiągnięto istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w o 8,2 miesiąca oraz redukcję ryzyka progresji o 60% w grupie ozymertynibu.

Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo ozymertynibu oceniono na podstawie danych z badania FLAURA (publikacja Soria 2018) w populacji obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę losowo przydzielonego leku SAF (ang. safety analysis).

Występowanie jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych odnotowano u 98% pacjentów w grupie ozymertynibu. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (występujących z jakichkolwiek przyczyn) należały wysypka lub zmiany trądzikowe, biegunka oraz suchość skóry. Odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zapalenia jamy ustnej, duszności, bólu głowy, gorączki, wydłużenia odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym. W grupie ozymertynibu ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 2% pacjentów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim (20-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej ze wspólną).

Wyniki

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce wybranych komparatorów, tj. erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania:

- ozymertynib vs erlotynib wyniósł [redacted],
- ozymertynib vs gefitynib wyniósł [redacted],
- ozymertynib vs afatynib wyniósł [redacted].

Wartości ICUR [redacted]

Analizę progową przeprowadzono [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- w porównaniu do erlotynibu: [redacted],
- w porównaniu do gefitynibu: [redacted],
- w porównaniu do afatynibu: [redacted].

Proponowana cena zbytu netto dla obu wnioskowanych prezentacji leku (80 mg i 40 mg) [redacted]

W związku z powyższym, oszacowane wartości progowe są [redacted]

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego nad refundowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

⁴ aktualna w art. 13 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wartość progu 139 953 PLN/QALY

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż ozymertynib [redacted]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy wykonano 10 000 iteracji. Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że [redacted]

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak danych długookresowych odnośnie przeżycia. Dane dla OS są niedojrzałe, odnotowano 21% zdarzeń w grupie OZM oraz 30% w ramieniu komparatora dla okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy. Brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy, ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji stanowi ograniczenie wiarygodności wnioskowania z niniejszej analizy. Szczególnie dla danych OS, których dojrzałość wynosiła 25%. Należy jednak zaznaczyć, że [redacted]

Wątpliwości Agencji budzi sposób ujęcia w modelu ekonomicznym [redacted]

Aktualnie w Polsce dla pacjentów z NDRP z obecnością mutacji EGFR opcją leczenia I linii są inhibitory EGFR starszej generacji: erlotynib, gefitynib oraz afatynib. Po niepowodzeniu terapii EGFR-TKI, w II linii można zastosować ozymertynib (Tagrisso), jednak tylko po potwierdzeniu mutacji T790M. W sytuacji, gdy Tagrisso zostanie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu, dla części chorych, którzy będą go stosować w I linii i u których wystąpi progresja choroby, opcją dalszego leczenia pozostanie chemioterapia. Przedstawiony w ramach niniejszego wniosku model ekonomiczny nie pozwalał na modelowanie efektów i kosztów zdrowotnych w oparciu o oddzielne dane dla schematów stosowanych w kolejnych liniach. Zdaniem autorów analizy wnioskodawcy, odrębne modelowanie dla kolejnych linii wiązałoby się z dodatkowymi założeniami i ograniczeniami: „*Nie ma możliwości uwzględnienia wpływu zmiany zakresu i struktury kolejnych linii w ramach zastosowanej metody modelowania (ang. Partitioned Survival Modelling) (...) Osobne modelowanie wyników zdrowotnych dla każdej kolejnej linii leczenia jest teoretycznie możliwe, ale (...) efektem takiego podejścia byłoby pominięcie danych OS z badania FLAURA, czyli danych OS bezpośrednio dotyczących wnioskowanej populacji i dodatkowo* [redacted]

[redacted] W niniejszej analizie ekonomicznej efekty zdrowotne porównywanych technologii oparto o wyniki głównego badania FLAURA. W badaniu FLAURA pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby otrzymywali terapię w ramach następnej linii, w tym ozymertynib w przypadku obecności mutacji T790M (crossover). Można zgodzić się, że taki schemat badania odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W opinii wnioskodawcy „*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.*” Dodatkowo autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili [redacted]

[redacted] W ramach europejskiej oceny, EPAR w swoim raporcie stwierdził, że korzyść ze stosowania ozymertynibu w całej populacji chorych z mutacją EGFR przewyższa niepewności dotyczące sekwencyjnego leczenia, ponieważ obecnie nie można przewidzieć z góry przed otrzymaniem jakiegokolwiek terapii EGFR-TKI, którzy pacjenci rozwiną oporność na T790M („*The benefit of osimertinib as first-line for the overall population of EGFR mutated patients therapy*” [redacted]

overcomes the potential uncertainties about treatment sequencing as it is currently not possible to predict in advance which patients will develop T790M resistance prior to receiving any EGFR-TKI therapy.”⁵.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [] wydatków płatnika publicznego w horyzoncie dwóch lat. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynikający w głównej mierze z ceny ozymertynibu – miesięczny koszt terapii z zastosowaniem ozymertynibu jest znacznie wyższy od miesięcznego kosztu erlotynibu, gefitynibu i afatynibu.

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

Decyzja o refundacji ozymertynibu w I linii leczenia wpłynie na zmniejszenie liczby pacjentów stosujących obecnie erlotynib, gefitynib i afatynib w I linii leczenia oraz stosujących ozymertynib w II linii po nie powodzeniu EGFR-TKI (erlotynibu, gefitynibu i afatynibu). [] koszt związany z refundacją ozymertynibu w I linii jest niwelowany przede wszystkim przez pacjentów rezygnujących z ozymertynibu w II linii. W związku z przeszacowaniem przez wnioskodawcę liczby pacjentów stosujących ozymertynib w II linii, należy z dużą ostrożnością patrzeć na oszczędności wynikające z zaprzestania stosowania ozymertynibu w II linii i analizować wyniki analizy wpływu na budżet w odniesieniu do kosztów inkrementalnych w pierwszej linii.

Koszty refundacji samego ozymertynibu w I linii w analogicznych latach w wariantach [] będą wynosić [] mln zł w pierwszym roku oraz [] mln zł w drugim roku, a w wariantach [] [] mln zł oraz [] mln zł.

W obliczeniach własnych [] koszt inkrementalny wzrósł do [] mln zł w pierwszym roku refundacji oraz [] w drugim roku, natomiast koszt refundacji samego ozymertynibu w I linii w analogicznych latach w wariantach [] wyniósł [] mln zł oraz [] mln zł.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Na etapie prac otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyka, w której odniósł się on do kryteriów kwalifikacji programu lekowego „Nieprecyzyjny zapis dotyczący certyfikacji laboratorium wykonującego diagnostykę mutacji genu EGFR. Dopuszczona jest tylko certyfikacja europejska (dlaczego nie Amerykańska? Czy europejska oznacza tylko w krajach UE, czyli np. nie w Szwajcarii, a wkrótce – nie w Wielkiej Brytanii). Certyfikacja odbywa się cyklicznie w trybie rocznym. W przypadku kontroli jakości diagnostyki nowych mutacji genetycznych nie jest możliwe, żeby laboratorium posiadało gotowy certyfikat. W takich sytuacjach NFZ musi uwzględnić zgłoszenie laboratorium do zewnętrznego badania kontroli jakości. Brak uwzględnienia doświadczenia laboratorium w badaniach kontroli jakości (lata działalności, czas prowadzenia diagnostyki, liczba wykonywanych testów, wcześniejsze certyfikacje, wykorzystywanie sprzętu do diagnostyki in vitro, publikacje naukowe) Wszystkie te informacje powinny znaleźć się raczej w Rozporządzeniach ministra Zdrowia dotyczącym laboratoriów genetycznych, a nie w zapisach programów lekowych.”

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne, w tym 1 rekomendacja pozytywna, pod warunkiem poprawienia efektywności kosztowej do odpowiedniego poziomu i wykonalności zmian w ramach analizy wpływu na budżet.

Dodatkowo odnaleziono pozytywną rekomendację refundacyjną Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba) z stycznia 2019 roku dotyczącą zastosowania osymertynibu w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z obecnością aktywującej mutacji genu EGFR.

⁵ Tagrisso H/C/004124/II/0019: EPAR- Assessment Report https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 18.004.20019)

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 57. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|--|
| <p>II. Analiza ekonomiczna</p> <p>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).</p> | NIE | <p>Odpowiedź wnioskodawcy:</p> <p>„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 ozymertynib oraz 62% w grupie komparatora). Tym samym odstąpiono od analizy przeprowadzonej w okresie obserwacji badania klinicznego FLAURA.”</p> |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Analizy przedstawione przez wnioskodawcę są zgodne względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

| Problem decyzyjny i problem zdrowotny | |
|---------------------------------------|---|
| IASLC 2011 | Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankewitz D. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. <i>J Thorac Oncol</i> . 2011 Feb;6(2):244-85 |
| Krawczyk 2014 | Krawczyk P, Kałucka K. Aktualizacja danych dotyczących skuteczności odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na NDRP z mutacjami aktywnymi genu EGFR z uwzględnieniem częstych i rzadkich mutacji. <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 2014; 64, 6: 504–510. https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0087/34074 |
| KRN 2013 | Krajowy Rejestr Nowotworów, Joanna Didkowska, Urszula Wojciechowska, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Warszawa 2015 |
| PTOK 2014 | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Aktualizacja na dzień 07.11.2014. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ |
| Szczekliak 2015 | Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Kraków: Medycyna Praktyczna 2015 |
| AOTMIT AWA | Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu leków ego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)” Nr: OT.4351.7.2017 |
| Badania pierwotne | |
| AURA | Suresh S. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 36:841-849. © 2017 by American Society of Clinical Oncology |
| FLAURA | Soria J.C. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 378:2 nejm.org January 11, 2018 Supplementary Appendix, Supplement to: Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR mutated advanced non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2018;378:113-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137 https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1713137/suppl_file/nejm1713137_appendix.pdf |
| Leighl 2018 | Leighl N, Karaseva N, Nakagawa K, i w sp. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus standard of care (SoC) epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2018; 13(4 Supplement 1): S81-S82. |
| Peled 2017 | Peled N, Nechushtan H, Ilouze M, i w sp. Intracranial activity of osimertinib in naïve EGFRm T790M(-) and treated EGFRm T790M(+) NSCLC patients with asymptomatic brain metastases. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2017; 12(11 Supplement 2): S2223. https://www.jto.org/article/S1556-0864(17)32232-3/fulltext Peled N, Rotem O, Rozenblum A, i w sp. Osimertinib for EGFR-Positive Advanced NSCLC with Brain Metastases: Preliminary Analysis of an Open-Label, Two-Arm, Phase 2 Study. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2018; 13:10 Supplement (S665-S666). |
| NOWEL | Roeper J, Netchaeva M, Lueers A, i w sp. The influence of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients on OS and PFS: Results of the NOWEL network. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2018; 13(4 Supplement 1):S98 Roeper J, Netchaeva M, Lüers A, i w sp. Impact on OS and PFS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients: Results of the NOWEL network. <i>Oncology Research and Treatment</i> 2018; 41 (Supplement 1): 106. Roeper J, Netchaeva M, Lueers A, i w sp. Impact on OS and PFS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients: Results of the NOWEL network. <i>Oncology Research and Treatment</i> 2017; 40 (Supplement 3): 136-137. Roeper J, Netchaeva M, Lueers A, i w sp. Impact on OS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients: Results of the NOWEL network. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017; 35 (15 Supplement 1). http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e20560 |
| Park 2018 | Park C, Cho H, Choi YD, i w sp. Osimertinib in the First-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutation from Circulating Tumor DNA. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2018; 13:10 Supplement (S492-). |
| Cho 2018 | Cho JH, Sun J, Lee S, i w sp. An Open-Label, Multicenter, Phase II Single Arm Trial of Osimertinib in NSCLC Patients with Uncommon EGFR Mutation (KCSG-LU15-09). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2018 13:10 Supplement (S344-). |
| Oyakawa 2017 | Oyakawa T, Nakashima K, Naito T. Cardiac Dysfunction Caused by Osimertinib. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2017; 12(10): e159-e160. |
| Hunter 2018 | Ancevski Hunter K, Friedland DM, Villaruz LC, i w sp. First-Line Osimertinib in Patients with Treatment-Naive Somatic or Germline EGFR T790M-Mutant Metastatic NSCLC. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2018; 13(1): e3-e5. |
| Planchar 2019 | Post-Progression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR3 Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2019; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3325 |
| Analiza ekonomiczna i wpływ na budżet | |
| Labbe 2017 | Labbé C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O’Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, Mittmann N, Leighl NB, Bradbury PA, Shepherd FA, Xu W, Liu G, Howell D. Real- |

| | |
|----------------------------------|---|
| | World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to Therapy. Clin Lung Cancer. 2017 Jul;18(4):388-395.e4. doi: 10.1016/j.clcc.2016.12.015. |
| Lux-Lung 7 | Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Köbeck K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 May;17(5):577-89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X. |
| Nafees 2017 | Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. Asia Pac J Clin Oncol. 2017 Oct;13(5):e195-e203. doi: 10.1111/ajco.12477. |
| Young 2015 | Young TA, Mukuria C, Rowen D, Brazier JE, Longworth L. Mapping Functions in Health-Related Quality of Life: Mapping from Two Cancer-Specific Health-Related Quality-of-Life Instruments to EQ-5D-3L. Med Decis Making. 2015 Oct;35(7):912-26. |
| EMA/EPAR 2018 | Assessment report TAGRISSO International non-proprietary name: osimertinib, Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf |
| Rekomendacje kliniczne | |
| PTOK 2014 | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Aktualizacja na dzień 07.11.2014. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ |
| NCCN 2018 | NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2018 — December 19, 2017 |
| ESMO 2018 | Planchard D. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv192-iv237, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy275 |
| NICE 2018 | NICE National Institute for Health and Care Excellence. Osimertinib for treating locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta416 |
| ASCO 2017 | Hanna N. , Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. VOLUME 35 • NUMBER 30 • OCTOBER 20, 2017 |
| Rekomendacje refundacyjne | |
| CADTH 2019 | CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10137OsimertinibNSCLC_FnRec_2019-01-02_ChairApproved_Post_04Jan2019_final.pdf (dostęp 26.04.2019 r.) |
| NICE 2019 | NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence. Osimertinib for untreated EGFR-positive non-small-cell lung cancer [ID1302] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10255 (dostęp 26.04.2019 r.) |
| G-Ba 2019 | G-Ba - Der Gemeinsamer Bundesausschuss https://www.g-ba.de/beschluesse/3646/ (dostęp 26.04.2019 r.) |
| AWMSG 2018 | AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2591 (dostęp 26.04.2019 r.) |
| źródła internetowe | |
| | Szczeklik 2018 https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 . (dostęp 25.04.2019 r.) |
| | Krajowy Rejestr Nowotworów KRN: http://onkologia.org.pl/nnowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/ (dostęp 25.04.2019 r.) |
| | EMA https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 26.04.2019 r.) |
| | FDA https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-osimertinib-first-line-treatment-metastatic-nsclc-most-common-egfr-mutations (dostęp 26.04.2019 r.) |
| | NICE https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10255 (dostęp 26.04.2019 r.) |
| | http://ptgo.softwbo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-w-hozubrodaecog/ |
| | http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf |

15. Załączniki

Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego: Tagrisso (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR, [REDACTED], Kraków, listopad-grudzień 2018

Zal.2. Analiza kliniczna: dla leku Tagrisso (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR, [REDACTED], Kraków, listopad-grudzień 2018

Zal.3. Analiza ekonomiczna: Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji, [REDACTED] Kraków, marzec 2019

Zal.4 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR, [REDACTED], Kraków, marzec 2019

Zal.5. Analiza racjonalizacyjna: Tagrisso (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR, Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków, marzec 2019

Zal.6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Tagrisso (ozymertynib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie znak OT.4331.7.2019.Tl.6 oraz znak OT.4331.7.2019.Tl.5. z dnia 29.03.2019 r.