



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Vizimpro (dakomitynib)
w programie lekowym:
„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca
(ICD- 10 – C 34)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.5.2020

Data ukończenia: 02.07.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 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: Pfizer Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AFA	afatynib
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
CHEM	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DAK	dakomitynib
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERL	erlotynib
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GEF	gefitynib
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IKT	inhibitor kinazy tyrozynowej
IQR	przedział międzykwartyłowy (interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (Independent Radiological Central)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (NMA, ang. network meta-analysis)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
OZY	ozymertynib
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	choroba postępująca (progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyk (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)
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 2015 r., poz. 345 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.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
2.3. Technologia wnioskowana	9
2.3.1. Informacje podstawowe.....	9
2.3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	9
2.3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
2.3.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
2.3.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	10
2.3.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
2.3.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
2.3.2.3. Ocena analityków Agencji	12
2.4. Problem zdrowotny	12
2.5. Liczebność populacji wnioskowanej	14
2.6. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
2.6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
2.6.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	19
2.7. Refundowane technologie medyczne	20
2.8. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
3. Ocena analizy klinicznej.....	22
3.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	22
3.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
3.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	23
3.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
3.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
3.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
3.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	36
3.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	36
3.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	36
3.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
3.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
3.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	48
3.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49

3.3.	Komentarz Agencji.....	50
4.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
4.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
4.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	53
4.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
4.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
4.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
4.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
4.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
4.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
4.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	69
4.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	70
4.3.4.	Obliczenia własne Agencji	70
4.4.	Komentarz Agencji.....	70
5.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	72
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
5.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	72
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	72
5.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
5.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
5.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	78
5.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
5.3.3.	Obliczenia własne Agencji	79
5.4.	Komentarz Agencji.....	79
6.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	81
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	82
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	84
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	86
10.	Kluczowe informacje i wnioski.....	88
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	91
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	92
13.	Źródła	93
14.	Załączniki	98

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.01.2020 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1614.2019.12.PB
PLR.4600.1613.2019.13.PB
PLR.4600.1612.2019.12.PB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Vizimpro 15 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343951
 - Vizimpro 30 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343968
 - Vizimpro 45 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343975
 - Wnioskowane wskazanie:
„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:

- Vizimpro 15 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343951 - [redacted] PLN
 - Vizimpro 30 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343968 - [redacted] PLN
 - Vizimpro 45 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343975 - [redacted] PLN
-

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Żwirki i Wigury 16 B
02-092 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 29.01.2020 r., znak: PLR.4600.1614.2019.12.PB, PLR.4600.1613.2019.13.PB oraz PLR.4600.1612.2019.12.PB (data wpływu do AOTMiT 29.01.2020 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Vizimpro 15 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343951
- Vizimpro 30 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343968
- Vizimpro 45 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343975

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.03.2020 r., znak OT.4331.5.2020.KLa_KSM.7. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.03.2020 r. pismem znak 1389/27/03/2020/RK/H&V z dnia 27.03.2020 r..

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku "Dakomitynib (Vizimpro) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR", [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2019 r.,
- Analiza efektywności klinicznej dla leku "Dakomitynib (Vizimpro) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR", [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2019 r.,
- Analiza ekonomiczna dla leku "Dakomitynib (Vizimpro) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR", [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2019 r.,
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku "Dakomitynib (Vizimpro) I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR", [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2019 r.,
- Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań dla leku "Dakomitynib (Vizimpro) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR", [REDACTED], Warszawa, marzec 2020 r.

2.3. Technologia wnioskowana

2.3.1. Informacje podstawowe

2.3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Vizimpro 15 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343951 Vizimpro 30 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343968 Vizimpro 45 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343975
---	---

Kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE47
Substancja czynna	Dakomitynib
Wnioskowane wskazanie	I linia leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Vizimpro to 45 mg przyjmowane doustnie raz na dobę, do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dakomitynib jest inhibitorem ludzkich receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (HER) (EGFR/HER1, HER2 i HER4) wykazującym aktywność wobec zmienionego molekularnie genu EGFR z delecjami w eksonie 19 lub substytucją L858R w eksonie 21. Dakomitynib wybiórczo i nieodwracalnie wiąże się z docelowymi białkami z rodziny HER, powodując długotrwale zahamowanie ich aktywności.

Źródło: ChPL Vizimpro

2.3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	2 kwietnia 2019 roku, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Vizimpro w monoterapii jest wskazany do stosowania w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. epidermal growth factor receptor).
Status leku sierocego	Nie posiada
Warunki dopuszczenia do obrotu	Dopuszczenie bezwarunkowe – EMA nie wskazała badań, które byłyby warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub szczególnego obowiązku programu dla dakomitynibu. Nadano oznaczenie symbolem czarnego odwróconego trójkąta, co oznacza, że produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Vizimpro

2.3.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vizimpro nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

2.3.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

2.3.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Vizimpro 15 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343951 - [redacted] PLN Vizimpro 30 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343968 - [redacted] PLN Vizimpro 45 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343975 - [redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

2.3.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 – C 34)”
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

--	--

2.3.2.3. Ocena analityków Agencji

Dakomitynib jest wnioskowany do stosowania w leczeniu NDRP w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 - C 34.0)”. Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Vizimpro w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, którzy nie byli uprzednio leczeni farmakologicznie w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania. Treść wskazania jak również zapisy programu lekowego są zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Aktualnie funkcjonuje jeden program lekowy w leczeniu NDRP (B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”), w którym w ramach pierwszej linii leczenia refundowane są następujące substancje czynne: gefitynib, erlotynib, afatynib. Kryteria kwalifikacji, kryteria wykluczenia oraz zapisy dot. czasu leczenia w programie lekowym (PL) proponowanym dla dakomitynibu są generalnie zgodne z tymi dla zawartymi dla inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR aktualnie finansowanych w ramach programu B.6 w pierwszej linii leczenia. Tym samym populacja kwalifikowana do programu nie ulegnie rozszerzeniu.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [redacted].

2.4. Problem zdrowotny

Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych.

Źródło: PTOK 2014

Klasyfikacja

Z uwagi na różnice w zakresie wskaźnika proliferacji, czasie podwojenia masy guza, skłonności do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwości i promieniowrażliwości, raki płuca dzieli się na dwie główne grupy:

1. niedrobnokomórkowe raki płuca - NDRP (ang. non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) – ok. 80-85% przypadków, które są mało podatne na chemioterapię:

- płaskonabłonkowy – główną przyczyną jest czynne lub bierne 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. drobnokomórkowe raki płuca - DRP (ang. small-cell lung carcinoma; SCLC) – ok. 15% przypadków, które cechuje agresywny wzrost, wczesny rozsiew w węzłach chłonnych i odległych narządach; ten typ nowotworu jest bardzo silnie związany z paleniem tytoniu; guz pierwotny najczęściej zlokalizowany jest przywnękowo, na ogół obserwuje się powiększenie węzłów wnąkowych i śródpiersiowych; u większości chorych w chwili rozpoznania są obecne przerzuty (najczęściej w wątrobie, kościach, szpiku, OUN), często występują objawy paranowotworowe; chemioterapia jest podstawową metodą leczenia.

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

Źródło: PTOK 2014, Szczeklik 2018, AWA OT.4331.7.2019

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.

Źródło: Krawczyk 2014, AWA OT.4331.7.2019

Epidemiologia

Większość zachorowań na nowotwory złośliwe płuca występuje po 50 roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 65 roku życia. Ryzyko zachorowania raka płuca wzrasta z wiekiem osiągając szczyt u mężczyzn w ósmej dekadzie życia ($455/10^5$), u kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady życia ($100/10^5$). Nowotwory złośliwe płuca powodują u mężczyzn około 31% zgonów, u kobiet 15% zgonów nowotworowych, wyprzedzając tym samym raka piersi.

Źródło: KRN <http://onkologia.org.pl/nowodwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/> data odczytu 29.05.2020

Etiologia i patogenez

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

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

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

Źródło: Szczeklik 2015, AWA OT.4331.7.2019

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), wzniernikowanie śródpiersia (mediastinoskopia), wideotorakoskopia. Jeśli ww. wymienione metody nie pozwalają ustalić rozpoznania, zwykle niezbędna jest torakotomia.

Źródło: Szczeklik 2018, AWA OT.4331.7.2019

Leczenie

Leczenie chorych z rakiem płuca odbywa się poprzez stosowanie zabiegów chirurgicznych, chemioterapii, radioterapii, brachyterapii, terapii celowanych, immunoterapii i leczenia paliatywnego.

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 (EGFR-TKI).

W ramach leczenia ukierunkowanego molekularnie wyróżnia się:

- EGFR-TKI – erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib (u chorych z mutacją genu EGFR) – do tej grupy leków zalicza się oceniany dakomitynib;
- inhibitory kinazy ALK – alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib (u chorych z rearanżacjami genu ALK i ROS1).

Źródło: Szczeklik 2018, AWA OT.4331.7.2019

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, AWA OT.4331.7.2019

W opinii eksperta otrzymanej na potrzeby oceny leku Tagrisso w leczeniu NDRP I linii „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: AWA OT.4331.7.2019

2.5. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane ekspertów

Tabela 5. Oszacowania własne eksperta klinicznego dot. liczebności populacji wnioskowanej

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dorośli, pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, uprzednio nie leczeni farmakologicznie w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania	1500	2000	80%

W opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej) liczba nowych zachorowań w ciągu roku może wynieść 2000, z czego 80% pacjentów mogłoby stosować ocenianą technologię.

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 programu lekowego (B.6 oraz wcześniej funkcjonującego programu B.63).

Tabela 6. Dane NFZ z systemu SMPT dotyczące programów lekowych: B63 i B.6 w podziale na poszczególne substancje czynne w latach 2012-2018 [OT.4331.7.2019]

Liczba pacjentów	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w ramach PL w danym roku	erlotynib						
	-	28	67	91	83	93	106
	gefitynib						
	43	56	56	49	68	75	90
	afatynib						
-	-	-	34	107	133	116	

[Źródło: pismo NFZ: DGL.4450.100.2019 2019.21661.PD z dnia 15.04.2019 r.]

2.6. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

2.6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy bibliograficzne Medline (PubMed) i Embase (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;
 - European Society for Medical Oncology, ESMO;
 - National Comprehensive Cancer Network, NCCN;
 - American Society of Clinical Oncology, ASCO.

Wyszukiwanie przeprowadzono 27.05.2020 r. W opracowaniu przedstawiono wybrane rekomendacje kliniczne organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Jeśli w dokumencie wyszczególniono zalecenia dla populacji z NDRP i mutacją EGFR to w tabeli przedstawiano wyłącznie takowe. W przypadku braku wyszczególnienia zaleceń dla ww. populacji przedstawiano zalecenia ogólne.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2019 (aktualizacja dokumentu z 2013 r.) (wytyczne polskie)	<p>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu III (brak zaleceń dla populacji z mutacją EGFR, brak zaleceń do stosowania EGFR TKI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie chirurgiczne (pierwotne lub poprzedzone wstępną chemioterapią) można rozważać wyłącznie u wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (II, B). • Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP jest radykalna radiochemioterapia lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna radioterapia (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wnąki i śródpiersia po stronie guza) (I, A). • Chorzy na miejscowo zaawansowanego NDRP umiejscowionego w górnym otworze klatki piersiowej powinni być poddawani resekcji poprzedzonej radiochemioterapią lub, jeśli resekcja jest niemożliwa, wyłącznej radiochemioterapii (III, A). • U chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia, natomiast leczenie sekwencyjne jest dopuszczalne tylko w przypadku uzasadnionego klinicznie braku możliwości przeprowadzenia równoczesnej radio-chemioterapii (I, A). • Schematy chemioterapii stosowanej w ramach skojarzonej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP powinny zawierać cisplatynę (I, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Nie ma uzasadnienia stosowanie konsolidującej chemioterapii po zakończeniu radiochemioterapii (I, A). U chorych poddanych radykalnej równoczesnej radiochemioterapii, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 w komórkach nowotworu, istnieją wskazania do zastosowania uzupełniającej immunoterapii durwalumabem (I, A). <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U chorych na uogólnionego NDRP wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A). Chorzy na NDRP w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie EGFR powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A).
<p>ESMO 2019 (aktualizacja dokumentu z 2016 r.) (wytyczne europejskie)</p>	<p><u>NDRP z mutacją EGFR - leczenie pierwszego rzutu w stopniu IV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z guzem z mutacją uczulającą EGFR powinni stosować EGFR TKI pierwszej linii, w tym erlotynib, gefitynib lub afatynib [I, A] lub <u>dakomitynib</u> [I, B; Wynik MCBS v1.1: 3]. Żaden z czterech TKI EGFR nie jest uważany za preferowaną opcję [IV, C] Ozymertynib pierwszej linii jest obecnie uważany za jedną z opcji dla pacjentów z guzem z uwrażliwiającymi mutacjami EGFR [I, A; Wynik MBCS v1.1 wyn k: 4] Wszystkich pacjentów należy rozważyć pod kątem stosowania EGFR TKI niezależnie od parametrów klinicznych, w tym stanu klinicznego (performance status), płci, ekspozycji na tytoń, histologii i linii leczenia [I, A] Erlotynib / bewacyzumab stanowią pierwszą opcję leczenia u pacjentów z guzami zmutowanymi EGFR [II, B; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3] Ramucirumab z erlotynibem wiąże się z dłuższym PFS w porównaniu z erlotynibem i placebo przy pierwszej analizie okresowej, ale dane są nadal niedojrzałe [II, B; nie zatwierdzony przez EMA] Dodanie karboplatyny i pemetreksedu do gefitynibu stanowi opcję pierwszego rzutu u pacjentów z guzami zmutowanymi EGFR [I, B; nie zatwierdzony przez EMA] Pacjenci z progresją radiologiczną z ciągłą korzyścią kliniczną mogą kontynuować stosowanie EGFR TKI [II, A] U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR ze zlokalizowaną progresją odległą i ciągłą kontrolą systemową można rozważyć kontynuację leczenia EGFR TKI w połączeniu z miejscowym leczeniem postępujących miejscowo zmian przerzutowych [III, B] <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>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</p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p>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>
<p>ESMO 2017 (aktualizacja dokumentu z 2015 r.) (wytyczne europejskie)</p>	<p><u>Pacjenci z NDRP z w stopniu III (brak zaleceń dla populacji z mutacją EGFR, brak zaleceń do stosowania EGFR TKI)</u></p> <p>Terapia ogólnoustrojowa</p> <ul style="list-style-type: none"> W celu leczenia zgodnego ze standardem pacjenci powinni mieć możliwość poddania się ChT na bazie platyny (najlepiej cisplatyny) [I, A]. Oprócz obecnego standardu opieki obecnie badane są inh bitory punktu kontrolnego (neo) adiuwantowe anty PD (L) -1. Punkty kontrolne są również oceniane po CRT jako terapia konsolidacyjna. <p>Nieresekcyjny lokalnie zaawansowany NDRP</p> <ul style="list-style-type: none"> Jednoczesna CRT jest leczeniem z wyboru u pacjentów ocenionych jako nieoperacyjne w stadium IIIA i IIIB [I, A]. Jeżeli jednoczesna CRT nie jest możliwa - z jakiegokolwiek powodu - sekwencyjna ChT, po której następuje ostateczna RT, stanowi prawidłową i skuteczną alternatywę [I, A]. Profilaktyczne napromienianie czaszki nie odgrywa żadnej roli w NDRP stopnia III [II, A]. W przypadku braku przeciwwskazań optymalne połączenie ChT z promieniowaniem w fazie III NSCLC powinno opierać się na cisplatynie. Nie ma jednoznacznych wniosków na poparcie jednoskładnikowej terapii karboplatyną jako substancji uczulającej na promieniowanie [I, A]. W większości badań porównawczych jednoczesnego podawania CRT w porównaniu z podawaniem sekwencyjnym stosowano cisplatynę + etopozyd lub cisplatynę + a kaloid vinca (zwykle: cis-platyna-winorelbina)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>lub cisplatynę + pemetreksed, jeśli histologia nie jest płaska. Brak porównawczych badań fazy III z zastosowaniem schematu paklitaksel / karboplatyna. Po dostarczeniu okołooperacyjnie kombinacje oparte na cisplatynie są uważane za leczenie z wyboru, przy braku przeciwwskazań [I, A].</p> <ul style="list-style-type: none"> W strategii CRT w stadium III choroby należy dostarczyć od dwóch do czterech cykli współlistniejącej ChT [I, A]. Nie ma dowodów na dalszą indukację lub konsolidację ChT. W okresie okołooperacyjnym zalecane są trzy do czterech cykli ChT na bazie cisplatyny [I, A], mające na celu uzyskanie łącznej łącznej dawki co najmniej 300 mg / m² cisplatyny [II, B]. 60–66 Gy w 30–33 codziennych frakcjach jest zalecane w przypadku jednoczesnej CRT [I, A]. Maksymalny całkowity czas leczenia nie powinien przekraczać 7 tygodni [III, B]. „Intensyfikacja biologiczna”, taka jak przyspieszenie leczenia, nie jest standardową praktyką w równoległych schematach CRT [III, B]. W podejściach sekwencyjnych zaleca się wykonanie RT w krótkim ogólnym czasie leczenia [I, A]. <p>Medycyna spersonalizowana</p> <ul style="list-style-type: none"> Obecnie nie ma roli terapii celowanych w NDRP w stadium III poza badaniami klinicznymi [I, A]. Immunoterapia jest badana we wczesnym NDRP jako terapia (neo) adiuwantowa i konsolidacja po CRT; należy oczekiwać danych przed użyciem klinicznym [I, A].
<p>ESMO 2014 (wytyczne europejskie)</p>	<p><u>Pierwsza linia leczenia w zaawansowanym NDRP (nie wskazano stopnia zaawansowania)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Stosowanie EGFR TKI jest preferowanym leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR [A; I] U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR i przerzutami do mózgu można rozważyć leczenie EGFR TKI. Radioterapię można bezpiecznie podawać jednocześnie z EGFR TKI. [C; V] <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego próba dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych prób bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizami takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności</i></p> <p><i>III - Perspektywiczne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kontrolne przypadków</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>A - Zdecydowanie zalecane mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną</i></p> <p><i>B - Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty...), opcjonalnie</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub negatywnym skutkom, generalnie nie jest zalecane</i></p> <p><i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, nigdy nie są zalecane</i></p>
<p>NCCN 2018 (aktualizacja dokumentu z 2017 r.) (wytyczne amerykańskie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> W ramach I linii terapii u pacjentów z mutacją EGFR zaleca się stosowanie preparatów EGFR TKI: erlotynibu [kategoria 1], afatynibu [kategoria 1], gefitynibu [kategoria 1] lub ozymertynibu. 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><i>Kategoria dowodów:</i></p> <p><i>Kategoria 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</i></p> <p><i>Kategoria 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</i></p>
<p>NCI 2017 (wytyczne amerykańskie)</p>	<p><u>Zaawansowany NDRP (stadium IV) - pierwsza linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z mutacją EGFR (z rakiem gruczołowym, pochodzących zwłaszcza z Azji Wschodniej, nigdy niepalących papierosów) zalecana jest monoterapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib, erlotynib, afatynib). Wykazano, że taki schemat leczenia wydłuża okres wolny od progresji (PFS), nie wpływa natomiast na całkowite przeżycie pacjenta. Dodatkowo terapia EGFR TKI ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do terapii skojarzonej lekami cytotoksycznymi.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ASCO 2017 (aktualizacja dokumentu z 2015 r.) (wytyczne amerykańskie)	<p><u>NDRP w stopniu IV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z uczulającymi mutacjami EGFR zaleca się afatynib, erlotynib lub gefitynib [Jakość dowodu: wysoka; Siła zalecenia: silna dla każdego leku].
NICE 2019 (wytyczne brytyjskie)	<p><u>NDRP w stadium IIIB i IV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku stwierdzenia mutacji EGFR jako leczenie pierwszej linii zaleca się leczenie za pomocą afatynibu, erlotynibu, gefitynibu lub <u>dakomitynibu</u>. W przypadku stwierdzenia mutacji EGFR-T790M zaleca się leczenie ozymertynibem.
SIGN 2014 (wytyczne szkockie)	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory kinazy tyrozynowej pierwszego rzutu należy zaoferować pacjentom z zaawansowanym NDRP, u których występuje uczulająca mutacja EGFR. Dodanie złożonej systemowej terapii przeciwnowotworowej do TKI nie przynosi korzyści i nie należy jej stosować. [A] <p><i>Poziomy dowodów</i></p> <p>1 ++ <i>Metaanalizy wysokiej jakości, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego</i></p> <p>1+ <i>Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego</i></p> <p>1 - <i>Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego</i></p> <p>2 ++ <i>Systematyczne przeglądy wysokiej jakości kontroli przypadków lub badań kohortowych</i></p> <p><i>Wysokiej jakości kontrola przypadków lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku pomieszania lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy</i></p> <p>2+ <i>Dobrze przeprowadzone kontrole przypadków lub badania kohortowe z niskim ryzykiem pomieszania lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy</i></p> <p>2 - <i>Kontrola przypadków lub badania kohortowe z wysokim ryzykiem pomieszania lub stronniczości oraz znaczącym ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy</i></p> <p>3 <i>Badania nieanalityczne, np. Opisy przypadków, serie przypadków</i></p> <p>4 <i>Opinia eksperta</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji (zależne od siły dowodów, na których opiera się zalecenie; nie odzwierciedla znaczenia klinicznego zalecenia)</i></p> <p>A - <i>Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT sklasyfikowany jako 1 ++, i ma bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej; lub Zbiór dowodów obejmujący głównie badania ocenione jako 1+, bezpośrednio dotyczy populacji docelowej i wykazuje ogólną spójność wyników</i></p> <p>B - <i>Zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2 ++, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań sklasyfikowanych jako 1 ++ lub 1+</i></p> <p>C - <i>Zbiór dowodów, w tym badania ocenione jako 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań sklasyfikowanych jako 2 ++</i></p> <p>D - <i>poziom dowodów 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań sklasyfikowanych jako 2+</i></p>
SEOM 2018 (wytyczne hiszpańskie)	<p><u>NDRP w stopniu IV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z mutacją EGFR leczeniem pierwszego rzutu są EGFR TKI: erlotynib, gefitynib, afatynib, <u>dakomitynib</u>, ozymertynib. TKI EGFR (gefitynib, erlotynib, afatyn b) wykazały lepsze PFS, RR, profil toksyczności i QoL dla TKI EGFR jako leczenie pierwszego rzutu w porównaniu z dubletami opartymi na platynie (I, A). Tylko uprzednio określona subanaliza wykazała znaczną poprawę OS sprzyjającą afatynibowi u pacjentów z mutacjami Del19. Wyniki bezpośredniego porównania TKI EGFR pierwszej, drugiej i trzeciej generacji u wcześniej nieleczonych pacjentów wykazują korzyść pod względem PFS w przypadku TKI trzeciej generacji, ozymertynib (I, A) i dakomityn b (I, A), jak dotąd ty ko dakomitynib wykazał znaczącą przewagę OS (I, A). Jednak działania niepożądane związane z leczeniem stopnia 3–4 znacznie częstsze po zastosowaniu dakomitynibu. Dane OS z badania FLAURA porównującego ozymertynib ze standardową opieką są nadal niedojrzałe. • W przypadku przerzutów do mózgu zalecane jest zastosowanie ozymertynibu. Dane eksploracyjne dotyczące choroby mózgu sugerują, że prawdopodobieństwo wystąpienia progresji w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) było mniejsze w przypadku ozymertynibu i zapewniało wyższą aktywność wewnątrzczaszkową (II, B). • Pacjentom z PS 3–4 można również zaoferować TKI EGFR, ponieważ mogą oni uzyskać podobne korzyści kliniczne jak pacjenci z dobrym PS (III, A). • Kombinacje bewacyzumabu i erlotynibu badano również w warunkach pierwszego rzutu, wykazując znaczny wzrost PFS, ale jedynie niewie ki trend poprawy OS w kombinacji (I, B). • Połączenie pemetreksedu-karboplatyny i gefityn bu wykazało znaczny wzrost PFS i OS w populacji japońskiej (I, B).

Skróty: **ChT** – chemioterapia; **CRT** – chemioradioterapia, **QoL** – jakość życia, **OS** – przeżycie całkowite, **PFS** – przeżycie wolne od progresji

Dakomitynib jest zalecany do stosowania obok innych EGFR TKI w wytycznych ESMO 2019, NICE 2019 i SEOM 2018. Wytyczne powoływały się na odnotowaną korzyść pod względem PFS oraz OS. Jednocześnie autorzy wytycznych podkreślają częstsze występowanie działań niepożądanych.

Wszystkie wytyczne w przypadku zaawansowanego NDRP (w stopniu IV) u pacjentów wykazujących mutację EGFR zalecają zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR. Należy jednak wspomnieć, że wytyczne odnoszące się wprost do zaawansowania w stopniu III nie adresują zaleceń do populacji z mutacją EGFR i nie wymieniają grupy EGFR TKI jako opcji do zastosowania – wyjątek stanowią wytyczne NICE 2019, które wskazują na możliwość ich zastosowania w stopniu IIIB.

2.6.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		
Istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu oraz minimalna różnica odczuwalna przez chorego (różnica istotna klinicznie)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Czas przeżycia wolnego od choroby - Wydłużenie o przynajmniej 3 miesiące w porównaniu do standardowego leczenia 2. Czas przeżycia całkowitego - Wydłużenie o przynajmniej 5 miesięcy w porównaniu do standardowego leczenia 3. Tolerancja leczenia - Nieobecność poważnych (stopnie ≥ 3 według CTC-AE) niepożądanych działań lub odsetek $< 30\%$ 4. Jakość życia - Uzyskanie lepszej jakości życia lub przynajmniej trzymanie poziomu sprzed leczenia 		
Technologia najskuteczniejsza / najtańsza	<p>Nie odniosłem się do pytań o technologię najtańszą i najskuteczniejszą, ponieważ:</p> <p>(i) dakomitynib był porównywany jedynie z gefitynibem (można założyć z przybliżeniem podobny wynik porównania do erlotynibu, ale nie ma danych porównawczych wobec afatynibu);</p> <p>(ii) gefitynib jest obecnie dostępny w postaci generycznej w cenie znacznie mniejszej od leku oryginalnego (podobna sytuacja wystąpi prawdopodobnie wkrótce w przypadku erlotynibu, a cena afatynibu powinna również ulec automatycznemu obniżeniu).</p>		
Technologie opcjonalne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących	
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii
	Afatynib	40%	10%
	Erlotynib	40%	5%
	Gefitynib	20%	5%
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Najważniejszym rozwiązaniem jest stworzenie ośrodków kompetencji w zakresie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca, które zwiększyłyby sprawność i kompletność diagnostyki oraz poprawiłyby możliwość stosowania prawidłowego – zgodnego z wytycznymi postępowania – leczenia.		
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Podstawowym problemem jest niedostateczna dostępność diagnostyki molekularnej i – w konsekwencji – zbyt niski odsetek wykonywania badań w kierunku obecności aktywujących mutacji w genie EGFR (szacunkowo – na podstawie założeń epidemiologicznych i związanych z charakterystyką molekularną oraz kliniczną chorych – badania w kierunku obecności wymienionych zaburzeń genetycznych nie są wykonywane u około 50% chorych z wskazaniami). Kolejnym problemem jest częsta sytuacja braku odpowiedniego materiału do badań molekularnych, co wynika z niedostatecznej częstości pobierania materiału tkankowego. Oceniam, że leczenia anty-EGFR pierwszej linii nie otrzymuje około 50% chorych z wskazaniami do stosowania inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR.		
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Dakomitynib jest lekiem bardziej skutecznym niż gefitynib (prawdopodobnie jest skuteczniejszy od erlotynibu), co wykazały wyniki badania III fazy ARCHER (Wu i wsp. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 1454-1466 // Mok i wsp. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. J Clin Oncol 2018; 36: 2244-2250). Badanie wykazało mediany czasu przeżycia wolnego od		

<p>Ekspert</p>	<p>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>
	<p><i>progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego dla dakomitynibu wobec gefitynibu – odpowiednio – 15 wobec 9 miesięcy oraz 34 wobec 27 miesięcy (różnice znamienne statystycznie, zmniejszenie ryzyka o – odpowiednio – 41% i 24%). W badaniu uczestniczyło około 8% chorych z nowotworem w stopniu zaawansowania IIIB – z uwagi na niewielką liczbę chorych wartość leku w stadium zaawansowania miejscowego jest niepewna. Najważniejszym problemem – związanym z leczeniem dakomitynibem – jest występowanie poważnych działań niepożądanych (stopnie ≥ 3 według CTC-AE), których odsetek – w cytowanym badaniu ARCHER – wyniósł 63% (gefitynib – 41%). Najczęstszymi powikłaniami podczas stosowania dakomitynibu były zaburzenia skórne, biegunki i inne powikłania żołądkowo-jelitowe, choroba śródmiąższowa płuc i zapalenia płuc. U 78% chorych konieczne było okresowe wstrzymanie leczenia dakomitynibem, a 66% chorych konieczne było zmniejszenie dawki leku. Ogólna jakość życia (ang. global quality of life) była znamienne gorsza dla dakomitynibu (dakomitynib – 0,20 wobec gefitynibu – 4,94; $p = 0,0002$).</i></p> <p>Wymienione powyżej zastrzeżenia dotyczące tolerancji leczenia stanowią uzasadnienia dla przyznania dla dakomitynibu kategorii 3. w ocenie wartości leku przeprowadzonej według klasyfikacji European Society of Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Kategoria 3. nie oznacza znaczących klinicznie korzyści (znaczące korzyści – jedynie dla kategorii 4. lub 5.)!</p>
<p>Potencjalne możliwości nadużyć/ niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</p>	<p><i>Uważam, że refundowanie dakomitynibu nie jest dostatecznie uzasadnione. W przypadku objęcia leku refundacją potencjalnym zagrożeniem byłoby niedostateczne stosowanie leczenia wspomagającego w przypadku występowania niepożądanych działań (patrz – punkt powyżej) oraz przerywanie leczenia w sytuacjach pojawiania się powikłań. Kolejnym problemem byłoby stosowanie dakomitynibu u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym, co jest częstą sytuacją w przebiegu gruczolowego raka płuca (zwracam uwagę, że wartość dakomitynibu u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym nie została oceniona – obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym było czynnikiem wykluczającym udział chorych w badaniu ARCHER).</i></p>
<p>Istnienie grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (subpopulacje)</p> <p>1) która może bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</p> <p>2) która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p>1) Nie</p> <p>2) Nie</p>
<p>Opinia własna eksperta dot. finansowania ocenianej technologii wraz z podaniem przyczyn</p>	<p><i>Technologia nie powinna być finansowana z powodu istotnego odsetka działań niepożądanych w stopniach ≥ 3 według CTC-AE i ryzyka obniżenia jakości życia chorych oraz nieukończenia zaplanowanego leczenia (patrz – punkt „Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii”).</i></p>

2.7. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 12), w leczeniu I linii NDRP u chorych z mutacją w genie EGFR obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: afatynib, erlotynib i gefitynib w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF[PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Afatynib – program lekowy B.6							
Giotrif, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	05909991083397	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny	0
Giotrif, tabl. powł., 30 mg	28 tabl.	05909991083434	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny	0
Giotrif, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	05909991083465	7938,00	8334,90	8334,90	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF[PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Erlotynib – program lekowy B.6							
Tarceva, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. powl.	05909990334278	6588,00	6917,40	6917,40	bezpłatny	0
Tarceva, tabl. powl., 150 mg	30 tabl. powl.	05909990334285	8208,00	8618,40	8618,40	bezpłatny	0
Tarceva, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. powl.	05909990334261	1965,60	2063,88	2063,88	bezpłatny	0
Gefitynib – program lekowy B.6							
Gefitinib Accord, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	05909991400781	1350,00	1417,50	1360,80	bezpłatny	0
Gefitinib Alvogen, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	05350586001683	1296,00	1360,80	1360,80	bezpłatny	0
Gefitinib Genoptim, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	05909991385651	1350,00	1417,50	1360,80	bezpłatny	0
Gefitinib Glenmark, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	05902020241676	1296,00	1360,80	1360,80	bezpłatny	0
Gefitinib Krka, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	03837000183290	1296,00	1360,80	1360,80	bezpłatny	0
Gefitin b Mylan, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	05901797710439	1350,00	1417,50	1360,80	bezpłatny	0
Gefitin b Sandoz, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	07613421021696	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny	0
Iressa, tabl. powl., 250 mg	30 szt.	05909990717231	6561,00	6889,05	1360,80	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności; **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

2.8. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Afatynib	„Obecnie leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania odbywa się w ramach programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34). W ramach programu lekowego, pacjenci ci są leczeni afatynibem, erlotynibem oraz gefitynibem. W związku z tym, że leki te stosowane są w polskiej praktyce klinicznej zgodnie ze standardami leczenia oraz z wytycznymi klinicznymi, wymienione substancje czynne przyjęto jako technologie opcjonalne dla ocenianej technologii.”	Wybór komparatora uznano za prawidłowy.
Erlotynib		
Gefitynib		

Wybrane przez Wnioskodawcę komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, jak również aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce. W ramach poszczególnych analiz uwzględniono trzy wyżej wymienione substancje czynne, a tym samym zachowano spójność.

W procesie wyboru komparatora do analiz Wnioskodawca nie wziął pod uwagę ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso), który znajdował się na liście refundacyjnej, ale nie był refundowany we wnioskowanym wskazaniu, a jedynie w przypadku chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca zakwalifikowanych do leczenia drugiej linii.

Należy jednak podkreślić, że lek Tagrisso był również oceniany przez Agencję. Ocena została ukończona w maju 2019 r. Lek uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendację Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla zastosowania we wskazaniu niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją w genie EGFR w leczeniu pierwszej linii. W ocenie Agencji lek ten mógłby stanowić komparator dodatkowy.

3. 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.

3.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej Wnioskodawcy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dakomitynibu stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli, uprzednio nieleczeni farmakologicznie, z powodu zaawansowanego nowotworu, pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku, tj. pacjenci po wcześniejszym leczeniu chemioterapią. Badania na zdrowych ochotnikach.	Brak uwag
Interwencja	Dakomitynib stosowany w dawce 45 mg raz dziennie.	Dakomityn b w innej dawce niż zarejestrowana.	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Gefitynib stosowany w dawce 250 mg raz dziennie. Afatynib stosowany w dawce 40 mg raz dziennie. Erlotynib stosowany w dawce 150 mg raz dziennie. 	Gefitynib, afatynib lub erlotynib w innej dawce niż zarejestrowana.	Brak uwag
Punkty końcowe	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (PFS); przeżycie całkowite (OS); wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR); czas trwania odpowiedzi; jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQL). <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> poszczególne zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia. 	Nie zdefiniowano.	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowych traktowano jako nadrzędne). 	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu, w których nie raportowano wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. 	
Inne kryteria	-	-	-

3.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego Wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali trzy podstawowe bazy informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase i The Cochrane Library. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) oraz dodatkowych materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę. Przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Datę ostatniej aktualizacji przeglądu wskazano na 03.09.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dotyczące bezpośrednio jednostki chorobowej oraz interwencji ocenianej i komparatorów) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych. Zastrzeżenia budzić może pominięcie haseł ze słownika MeSH/Thesaurus przy niektórych elementach strategii, jednak weryfikacja wykazała brak znaczącego wpływu na liczbę wyników.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz przedmiotowej jednostki chorobowej, w tym uzupełniono strategię o hasła MeSH/Thesaurus. Wyszukiwania zostały przeprowadzone dnia 14.05.2020 r. dla badań pierwotnych oraz 02.06.2020 r. dla opracowań wtórnych i badań dot. skuteczności praktycznej.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 2 badania wtórne (Li 2020, Zhao 2019) oraz 1 publikację pełnotekstową (Yoshioka 2019) dot. badania pierwotnego dla komparatora, włączonego do metaanalizy sieciowej, dla którego do analizy wnioskodawcy włączono abstrakt konferencyjny - wszystkie zostały opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Opracowania wtórne opisano w niniejszej AWA w Rozdziale 3.2.2.1. *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*. Odstąpiono od opisywania wyników z publikacji Yoshioka 2019 z uwagi na fakt, że są one spójne z tymi przedstawionymi w abstrakcie konferencyjnym i służyły do przeprowadzenia metaanalizy sieciowej.

3.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 16 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 1 badanie porównujące dakomitynib vs gefitynib (ARCHER 1050)
- 15 badań dotyczących komparatorów, porównujących:
 - afatynib vs gefitynib (LUX-Lung 7),
 - erlotynib vs gefitynib (CONG901),
 - afatynib vs cisplatyna + pemetreksed (LUX-Lung 3),
 - afatynib vs cisplatyna + gemcytabina (LUX-Lung 6),
 - erlotynib vs cisplatyna + gemcytabina (ENSURE),
 - erlotynib vs cisplatyna + gemcytabina/docetaksel (EURTAC),
 - erlotynib vs karboplatyna + gemcytabina (OPTIMAL),
 - erlotynib vs cisplatyna + gemcytabina (TORCH),
 - erlotynib vs cisplatyna + docetaksel (Zhao 2017),

- gefitynib vs cisplatyna + gemcytabina (FIRST-SIGNAL),
- gefitynib vs karboplatyna + pemetreksed (Han 2017),
- gefitynib vs karboplatyna + paklitaksel (IPASS),
- gefitynib vs karboplatyna + paklitaksel (NEJSG/NEJ002),
- gefitynib vs karboplatyna + pemetreksed (Patil 2017),
- gefitynib vs cisplatyna + docetaksel (WJTOG3405).

Ponadto, włączono 3 opracowania wtórne dotyczące zastosowania dakomitynibu w analizowanej populacji (Lin 2018, Holleman 2019, Franek 2019).

Nie zidentyfikowano żadnego badania dot. efektywności praktycznej spełniającego założone kryteria włączenia.

3.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie dot. ocenianej interwencji			
ARCHER 1050 (Mok 2018a, Wu 2017a, Mok 2018b, Corral 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte <u>Interwencja:</u> dakomitynib stosowany w dawce 45 mg raz dziennie <u>Komparator:</u> gefitynib stosowany w dawce 250 mg raz dziennie <u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 31,3 miesiąca <u>Hipoteza:</u> Superiority	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat (lub ≥20 lat w przypadku pacjentów z Japonii i Korei Południowej); • potwierdzony histologicznie lub cytologicznie nowo zdiagnozowany NDRP w stadium IIIB/IV lub nawrotowy NDRP; • co najmniej jedna mierzalna zmiana (zmiana, która nie była wcześniej napromieniana) wg kryteriów RECIST (wersja 1.1); • obecność co najmniej jednej udokumentowanej aktywującej mutacji EGFR; • stan sprawności wg ECOG w zakresie 0-1; • właściwe funkcjonowanie układu hematologicznego, wątroby i nerek; • dostępność materiału histopatologicznego niezbędnego do potwierdzenia obecności mutacji EGFR. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie histopatologiczne i/lub cytologiczne raka drobnokomórkowego lub rakowiaka; • nietypowe mutacje EGFR; • przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych w wywiadzie; • obecność lub wywiad w kierunku niezakaźnego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc; • jakiegokolwiek wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP; • wcześniejsza terapia EGFR TKI lub jakimkolwiek TKI; • obecność istotnych klinicznie patologii w obrębie układu sercowo-naczyniowego. <u>Liczba pacjentów:</u> N=452 (ITT) <ul style="list-style-type: none"> • Dakomitynib: n=227 • Gefitynib: n=225 	<u>Pierwszorządowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający (IRC, ang. Independent Radiological Central). <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS oceniane przez badacza; • OS; • OS po 30 miesiącach; • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi oceniany przez Niezależny Komitet Oceniający oraz przez badacza; • czas trwania odpowiedzi oceniany przez Niezależny Komitet Oceniający oraz przez badacza; • wyniki raportowane przez pacjentów; • czas do niepowodzenia leczenia oceniany przez Niezależny Komitet Oceniający jak i przez badacza; • ograniczony średni czas przeżycia oceniany przez IRC jak i przez badacza.
Badania dot. komparatorów			
LUX-Lung 3	Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe,	<u>Kryteria włączenia:</u>	<u>Pierwszorządowy:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>(Sequist 2013, Yang 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Afatynib 40 mg/d w 3-tyg. cyklach</p> <p><u>Komparator:</u> Cisplatyna 75 mg/m² p.c. + pemetreksed 500 mg/m² w 3-tyg. cyklach przez maksymalnie 6 cykli</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 41 miesięcy</p> <p><u>Hipoteza:</u> Superiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzony w badaniu histopatologicznym gruczolakorak płuca stopnia IIIB (z cytologicznie potwierdzonym wysiękiem opłucnowym lub wysiękiem osierdziowym) lub stopnia IV (mieszana histologia dopuszczona, jeśli dominujący jest gruczolakorak); mutacja EGFR wykryta przez centralną analizę laboratoryjną materiału biopsyjnego guza; mierzalna choroba według RECIST 1.1.; stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; wiek ≥ 18 lat; przewidywana długość życia co najmniej trzy miesiące; pisemna zgoda zgodna z międzynarodową konferencją na temat wytycznych w sprawie harmonizacji - dobrej praktyki klinicznej. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 345 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Afatynib: n = 230 Cisplatyna + pemetreksed: n = 115 	<ul style="list-style-type: none"> PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią ocenianą przez Niezależny Komitet Oceniający; odsetek pacjentów z kontrolą choroby ocenianą przez Niezależny Komitet Oceniający; czas przeżycia całkowitego; zmniejszenie guza oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający; zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; stan sprawności wg ECOG; czas do pogorszenia duszności; czas do pogorszenia bólu; zdarzenia niepożądane.
<p>LUX-Lung 6</p> <p>(Wu 2014, Geater 2015, Wu 2018, Yang 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Afatynib 40 mg/d w 3-tyg. cyklach</p> <p><u>Komparator:</u> Cisplatyna 75 mg/m² p.c.+ gemcytabina 1000 mg/m² w 3-tyg. cyklach</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 33 miesiące</p> <p><u>Hipoteza:</u> b.d.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzone histopatologicznie rozpoznanie stadium IIIB (z cytologicznie potwierdzonym wysiękiem opłucnowym lub wysiękiem osierdziowym) lub stadium IV gruczolakoraka płuca (mieszana histologia dopuszczona, jeśli dominujący jest gruczolakorak); mutacja EGFR wykryta przez centralną analizę laboratoryjną materiału biopsyjnego guza; mierzalna choroba według RECIST w wersji 1.1.; stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; wiek ≥ 18 lat; średnia prognozowana długość życia co najmniej 3 miesiące; pisemna zgoda zgodna z wytycznymi ICH-GCP. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 364 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Afatynib: n = 242 Cisplatyna + gemcytabina: n = 122 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią ocenianą przez Niezależny Komitet Oceniający; odsetek pacjentów z kontrolą choroby ocenianą przez Niezależny Komitet Oceniający; OS; czas do obiektywnej odpowiedzi ocenianej przez Niezależny Komitet Oceniający; czas trwania obiektywnej odpowiedzi ocenianej przez Niezależny Komitet Oceniający; czas trwania kontroli choroby; zmniejszenie się guza oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający; zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; zmiana wartości stanu sprawności wg ECOG; czas pogorszenia się kaszlu; czas pogorszenia się duszności; czas pogorszenia się bólu; zdarzenia niepożądane.
<p>LUX-Lung 7</p>	<p>Badanie IIB fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>(Park 2016, Paz-Ares 2017, Corral 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<p>randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Afatynib 40 mg/d w 3-tyg. cyklach</p> <p><u>Komparator:</u> Gefityn b 250 mg/d w 3-tyg. cyklach</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 42,6 miesiąca</p> <p><u>Hipoteza:</u> b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzona histopatologicznie diagnoza gruczolakoraka płuc w stadium IIIB (niekwalifikujący się do miejscowej radioterapii) lub IV (nawrotowy lub przerzutowy); mieszana histologia dopuszczona, jeśli dominujący jest gruczolakorak Pacjenci z mieszaną histologią byli kwalifikowani, jeśli gruczolakorak był dominujący; udokumentowana aktywacja mutacji EGFR (delecja eksonu 19 i/lub Leu858Arg) z tkankami nowotworowymi; co najmniej jedna mierzalna zmiana chorobowa zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.; stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; wiek ≥ 18 lat; funkcja narządów zgodnie z następującymi kryteriami: <ul style="list-style-type: none"> aminotransferaza asparaginianowa w surowicy (AST) i aminotransferaza alaninowa w surowicy (ALT) ≤ 3 x górna granica normy (GGN) lub AST i ALT ≤ 5 x GGN, jeśli nieprawidłowości czynności wątroby wynikają z aktywności nowotworu; całkowita bilirubina w surowicy $\leq 1,5$ x GGN; bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,5$ x 10⁹/l; płytki krwi ≥ 75 x 10⁹/l; klirens kreatyniny > 45 ml/min; pisemna zgoda zgodna z międzynarodową konferencją w sprawie harmonizacji dobrych praktyk klinicznych. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 319 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Afatynib: n = 160 Gefitynib: n = 159 	<ul style="list-style-type: none"> PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający; czas do niepowodzenia leczenia; OS. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek obiektywnych odpowiedzi ocenianych przez Niezależny Komitet Oceniający; czas do obiektywnej odpowiedzi; czas trwania obiektywnej odpowiedzi; kontrola choroby; czas trwania kontroli choroby; zmniejszenie się guza; jakość życia związana ze zdrowiem mierzona za pomocą EQ-5D i EQ-VAS; zdarzenia niepożądane.
<p>ENSURE</p> <p>(Wu 2015, Wu 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Erlotynib 150 mg/d doustnie do progresji/niedopuszczalnej toksyczności</p> <p><u>Komparator:</u> Gemcytabina 1250 mg/m² dożylnie dni 1 i 8 + Cisplatyna 75 mg/m² dożylnie dzień 1, co 3 tyg., przez max. 4 cykle</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 28,9 miesiąca</p> <p><u>Hipoteza:</u> b.d.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; miejscowo zaawansowany lub nawracający (stadium IIIB) lub przerzutowy (stadium IV) niedrobnokomórkowy rak płuc; obecność mutacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w guzach; mierzalna choroba zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w wersji 1.1.; stan sprawności wg ECOG 0 lub 1. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 217 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Erlotynib: n = 110 Gemcytabina + cisplatyna: n = 117 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS oceniane przez badacza. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS; odsetek pacjentów z odpowiedzią ocenianą przez badacza; odsetek pacjentów z kontrolą choroby; czas trwania odpowiedzi; zdarzenia niepożądane.
<p>EURTAC</p> <p>(Rosell 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Spanish Lung Cancer Group</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Erlotynib 150 mg/d</p> <p><u>Komparator:</u> 3-tyg. cykl standardowej dożylniej</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> świadoma zgoda; histologicznie potwierdzona diagnoza NDRP, nieepidermalna, stadium IV lub IIIB z wysiękiem opłucnowym, lub nowotwory N3 nie kwalifikujące się do radioterapii klatki piersiowej, z delecjami w eksonie 19 lub mutacją w eksonie 21 w TK EGFR; choroba mierzalna lub możliwa do oceny; wiek > 18 lat; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS; zmiana wielkości guza; odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>chemioterapii cisplatyną 75 mg/m² w dniu 1 plus docetakselem (75 mg/m² w dniu 1) lub gemcytabiną (1250 mg/m² w dniach 1 i 8)</p> <p>Karboplatyna (AUC 6 z docetakselem 75 mg/m² lub AUC 5 z gemcytabiną 1000 mg/m²) dopuszczalne u pacjentów, u których nie można zastosować cisplatyny.</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 8,2 miesiąca</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności wg ECOG 0 lub 1; • właściwa funkcja szp ku kostnego; • właściwa czynność nerek; • właściwa czynność wątroby; • pacjenci dostępni do leczenia i obserwacji; • pacjenci zdolni do przestrzegania odpowiedniej zgodności terapeutycznej; • kobiety w wieku rozrodczym: negatywny test ciąży; • pacjenci obu płci w wieku rozrodczym, w tym kobiety po ostatniej miesiączce, w ciągu dwóch poprzednich lat stosujący skuteczne środki antykoncepcyjne; • zdolność do przełykania; • pacjenci z bezobjawowym przerzutem do mózgu i stabilnym leczeniem oraz pacjenci otrzymujący radioterapię z powodu przerzutów do mózgu przed leczeniem systemowym NDRP. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 173 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib: n = 86 • Cisplatyna + docetaksel/gemcytabina: n = 87 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią; • zdarzenia niepożądane.
<p>OPTIMAL</p> <p>(Zhou 2011, Zhou 2015, Chen 2013)</p> <p><u>Źródło</u></p> <p><u>finansowania:</u> częściowe granty badawcze od F Hoffmann-La Roche (Chiny) i dotacja od Komisji Nauki i Technologii Gminy Szanghaj</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Erlotynib 150 mg/d</p> <p><u>Komparator:</u> Karboplatyna AUC 5 + gemcytabina 1000 mg/m² w 3-tygodniowych cyklach przez max 4 cykle</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 55,5 tygodnia</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stadium IIIB (potwierdzone cytologicznie z powodu złośliwego wysięku opłucnowego lub wysięku osierdziowego) lub potwierdzone histopatologicznie lub cytologicznie stadium IV NDRP lub nawrót po całkowitej resekcji; • delecje eksonu 19 lub mutacja L858R eksonu 21 EGFR potwierdzona przez bezpośrednie sekwencjonowanie DNA przy użyciu świeżo pobranego materiału z guza lub materiału utrwalonego w bloczku parafinowym; • mierzalne zmiany zgodnie z kryteriami RECIST; • dopuszczalna radioterapia paliatywna, jeśli została zakończona 3 tygodnie po pierwszym podaniu leku, ale zmiany docelowe nie powinny być poddane radioterapii; • pacjenci po operacji, jeśli operacja miała miejsce 4 tygodnie przed pierwszym podaniem leku; • mężczyźni lub kobiety w wieku co najmniej 18 lat; • stan sprawności wg ECOG od 0 do 2; • przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni; • odpowiednia funkcja narządów badana 7 dni przed pierwszym podaniem leku: hemoglobina ≥ 9 g/dl, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$, płytki krwi $\geq 100 \cdot 10^9/l$, bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN, fosfataza a kaliczna (AP), transaminaza asparaginianowa (AST) i transaminaza alaninowa (ALT) $\leq 2,5 \times$ GGN (AP, AST, ALT $\leq 5 \times$ GGN jest dopuszczalna, jeśli wątroba jest zajęta guzem). INR $\leq 1,5$, APTT w zakresie normalnym (1,2 DGN - 1,2 GGN), kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN; • świadoma zgoda pacjenta. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 165 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlotynib: n = 83 • Karboplatyna + gemcytabina: n = 82 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS; • odsetek obiektywnych odpowiedzi; • odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią; • odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią; • odsetek kontroli choroby (CR + PR + SD); • jakość życia; • zdarzenia niepożądane.
<p>TORCH</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone histologicznie lub cytologicznie stadium IIIB NDRP (ze złośliwym wysiękiem 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>(Kim 2017, Gridelli 2012, Di Maio 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute of Napoli</p>	<p>randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Erlotynib 150 mg/d doustnie do czasu progresji</p> <p><u>Komparator:</u> Cisplatyna 80 mg/m² p.c. dożylnie w dniu 1 plus gemcytabina 1200 mg/m² p.c. dożylnie w dniach 1 i 8 co 3 tygodnie przez max 6 cykli lub do czasu progresji</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 24,3 miesiąca</p> <p><u>Hipoteza:</u> non-inferiority</p>	<p>optycznym lub powiększonymi węzłami nadobojczykowymi) lub IV;</p> <ul style="list-style-type: none"> co najmniej jedna zmiana mierzalna lub niemierzalna zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST); wiek poniżej 70 lat (bez ograniczeń wieku w przypadku ośrodków kanadyjskich); stan sprawności wg ECOG od 0 do 1; pacjenci po pierwszej diagnozie lub z nawrotem po zabiegu.; dozwolona uprzednia chemioterapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa, jeśli nie zawierała gemcytabiny i upłynął co najmniej 1 rok od ostatniego podania do nawrotu; dozwolona uprzednia radioterapia; pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, jeśli leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia zostały zakończone i pacjenci nie otrzymywali jednocześnie steroidów. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 760 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Erlotynib: n = 380 Cisplatyna + gemcytabina: n = 380 	<p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS; odsetek obiektywnych odpowiedzi; jakość życia; zdarzenia niepożądane.
<p>Zhao 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Erlotynib 150 mg/d doustnie</p> <p><u>Komparator:</u> Docetaksel, 75 mg/m² p.c. i.v. + cisplatyna, 75 mg/m² p.c. i.v.) maksymalnie przez 6 cykli</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 11,7 miesiąca</p> <p><u>Hipoteza:</u> b.d.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gruczolakorak płuc w stadium III-IV; brak wcześniejszego leczenia; wiek >18 lat; stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-2; mierzalna choroba według kryteriów oceny odpowiedzi (RECIST; wersja 1.1); oczekiwana długość życia powyżej 12 tygodni; prawidłowe funkcjonowanie narządów. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 81 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Erlotynib: n = 43 Docetaksel + cisplatyna: n = 38 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS w czasie leczenia I linii; PFS w czasie leczenia II linii; jakość życia w czasie leczenia I linii; jakość życia w czasie leczenia II linii; odsetki odpowiedzi w czasie leczenia I linii; odsetki odpowiedzi w czasie leczenia II linii; zdarzenia niepożądane w czasie leczenia I linii; zdarzenia niepożądane w czasie leczenia II linii.
<p>CTONG0901</p> <p>(Yang 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty naukowe chińskich instytucji (Guangdong Provincial Key Laboratory of Lung Cancer Translational Medicine; National Health and Family Planning Commission of People's Republic of China; Guangzhou Science and Technology Bureau; National Natural Science Funding of China).</p>	<p>Badanie III fazy: randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Erlotynib 150 mg 1 raz na dobę</p> <p><u>Komparator:</u> Gefityn b 250 mg 1 raz na dobę</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 22,1 miesiąca</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzone histologicznie lub cytologicznie stadium IIIB lub IV NDRP; pacjenci z mutacją EGFR eksonu 19 lub mutacją eksonu 21, potwierdzoną histologicznie przez bezpośrednie sekwencjonowanie; podpisanie formularza świadomej zgody; funkcjonowanie narządów w stopniu wskazującym zdolność do tolerowania terapii; uzyskanie wartości poniżej stopnia 2. CTCAE po toksyczności wskutek poprzedniej chemioterapii i radioterapii; stan sprawności wg ECOG w zakresie 0-2; prawidłowa funkcjonalna rezerwa szpiku kostnego, np. liczba białych krwinek $\geq 3,0 \times 10^9/L$, liczba płytek $\geq 90 \times 10^9/L$ i HB $\geq 80 \times 10^9/L$; bilirubina w surowicy 2 razy mniejsza niż górna granica normy (GGN), ALT i AST 3 razy mniejsze niż GGN; w przypadku przerzutów do wątroby ALT i AST 5 razy mniejsze niż GGN; kreatynina 2 razy mniejsza niż GGN. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 256 (ITT)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS; odsetek odpowiedzi; zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Erlotynib: n = 128 Gefitynib: n = 128 	
<p>FIRST-SIGNAL (Han 2012)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> granty naukowe National Cancer Center i AstraZeneca</p>	<p>Badanie III fazy: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Gefityn b 250 mg/d doustnie do czasu progresji</p> <p><u>Komparator:</u> Gemcytabina i.v. 1250 mg/m² p.c. w dniach 1 i 8 plus cisplatyna 75 mg/m² p.c. w dniu 1. Cykle chemioterapii były powtarzane co 3 tygodnie przez maksymalnie 9 cykli</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 35 miesięcy</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci wcześniej nieleczeni chemioterapią; pacjenci nigdy niepalący; wiek powyżej 18 lat; stadium IIIB (niekwalifikujący się do radioterapii leczniczej) lub IV gruczolakoraka płuc z chorobą mierzalną lub niemierzalną; stan sprawności wg ECOG od 0 do 2; prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i prawidłowa czynność nerek. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 313 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib: n = 159 Gemcytabina + cisplatyna: n = 154 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź całkowita; odpowiedź częściowa; stabilna choroba; progresja choroby; jakość życia; zdarzenia niepożądane.
<p>IPASS (Mok 2009, Thongprasert 2011, Wu 2017b, Fukuoka 2010)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Gefityn b (250 mg/d, podawany doustnie)</p> <p><u>Komparator:</u> Paklitaksel (200 mg na m² p.c., podawany dożylnie w 3-h wlewie w 1. dniu cyklu), a następnie bezzwłocznie karboplatyna (AUC 5-6, podawana dożylnie we wlewie trwającym 15-60 minut co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 5,8 miesiąca</p> <p><u>Hipoteza:</u> non-inferiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> miejscowo zaawansowany NDRP w stadium IIIB, niepodlegający terapii miejscowej, lub w stadium IV (przerzutowym) z histologią gruczolakoraka; pacjenci nigdy niepalący lub obecnie niepalący byli palacze (rzucili palenie co najmniej 15 lat przed 1. dniem leczenia i 10 paczko-lat lub mniej). <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 1217 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib: n = 609 Karboplatyna + paklitaksel: n = 608 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS; obiektywna odpowiedź zgodnie z kryteriami RECIST; jakość życia; zdarzenia niepożądane.
<p>NEJSG/NEJ002 (Maemondo 2010, Inoue 2013, Oizumi 2012)</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> granty naukowe japońskich instytucji</p>	<p>Badanie III fazy: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Gefityn b (w dawce 250 mg/d doustnie)</p> <p><u>Komparator:</u> Standardowa chemioterapia: paklitaksel (w dawce 200 mg na m² p.c., podawany dożylnie w 3-h wlewie) i karboplatyna (AUC 6, podawana dożylnie we wlewie trwającym 1 h w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 527 dni (>17 miesięcy)</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rejestracja pierwszego etapu: pacjenci zdiagnozowani histologicznie lub cytologicznie w kierunku niedrobnokomórkowego raka płuc lub pacjenci z podejrzeniem niedrobnokomórkowego raka płuc; rejestracja drugiego etapu: pacjenci zdiagnozowani histologicznie lub cytologicznie w kierunku niedrobnokomórkowego raka płuc; rejestracja pierwszego etapu: pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV lub z nawracającą chorobą po operacji z brakiem wskazań do leczenia operacyjnego lub radioterapii; rejestracja drugiego etapu: pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB lub IV, lub z nawrotem po operacji i potwierdzonym brakiem wskazania do operacji lub radioterapii; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS; odsetek odpowiedzi; czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG; jakość życia; zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> rejestracja pierwszego etapu: pacjenci w przypadku których dostępny jest materiał do testu mutacji EGFR wykonanego metodą PNA-LNA PCR clamp; Materiały do diagnostyki raka płuca obejmują próbki cytologiczne zawierające komórki rakowe lub wycinki tkanek zatopione w parafinie; rejestracja drugiego etapu: pacjenci, u których potwierdzono, że rak płuc ma wrażliwe mutacje EGFR (delecje eksonu 19, L858R, L861Q, G719A, G719C lub G719S); pacjenci, w przypadku których zmiany chorobowe można ocenić według kryteriów RECIST; niestosowanie uprzednio chemioterapii; dozwolone jest wcześniejsze leczenie UFT lub OK-432; wiek od 20 lat do 75 lat; stan sprawności wg ECOG równy 0 lub 1; prawidłowe funkcje szp ku kostnego, wątroby i nerek; przewidywana długość życia powyżej 12 tygodni; pisemna świadoma zgoda. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 230 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib: n = 115 Paklitaksel + karboplatyna: n = 115 	
<p>Patil 2017 (Patil 2017, Prabhaskar 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Tata Memorial Hospital</p>	<p>Badanie III fazy: jednoosobowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Gefityn b 250 mg/d</p> <p><u>Komparator:</u> Karboplatyna AUC 5 + pemetreksed 500 mg/m² w 3-tygodniowych cyklach maksymalnie do 6 cykli</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wyniosła 14,2 miesiąca</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z histopatologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem płuca; wcześnie nieleczeni; klasyczna aktywacja mutacji EGFR (mutacje w eksonach 18, 19 lub 21); stan sprawności wg ECOG w zakresie 0–2; lokalnie zaawansowany rak w stadium IIIB niekwalifikujący się do leczenia miejscowego lub choroba w stadium IV (przerzutowym), mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST V.1.1.; prawidłowa czynność narządów. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 290 (mITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib: n = 145 Karboplatyna + pemetreksed: n = 145 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS; odsetek obiektywnych odpowiedzi; jakość życia; zdarzenia niepożądane.
<p>WJTOG3405 (Mitsudomi 2010, Yoshioka 2014, Yoshioka 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> West Japan Oncology Group</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Gefityn b (250 mg/d, podawany doustnie)</p> <p><u>Komparator:</u> Docetaksel (60 mg/m², podawany dożylnie w 1-h wlewie), a następnie cisplatyna (80 mg/m², podawana dożylnie w 90-min wlewie)</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> b.d.</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> początkowo kwalifikacja tylko pacjentów z nawrotem pooperacyjnym, jednak z powodu początkowego powolnego włączania protokół zmieniono 10 lipca 2006 r., i objął pacjentów z chorobą w stadium IIIB/IV; potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP, z mutacją EGFR (delecja eksonu 19 lub mutacja punktowa L858R w eksonie 21); wiek ≤ 75 lat ; stan sprawności wg ECOG w skali 0–1. mierzalne lub niemierzalne zmiany zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST). prawidłowa funkcja narządów. pacjenci z nawrotem pooperacyjnym, leczeni terapią uzupełniającą inną niż cisplatyna plus docetaksel, mogli zostać włączeni, gdy przerwa między zakończeniem chemioterapii adjuwantowej a włączeniem do badania przekroczyła 6 miesięcy w przypadku terapii platynowo-dubletovej i ponad 1 miesiąc w 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> kontrola choroby; zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>przypadku doustnego leczenia tegafurem i uracylem.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 177 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib: n = 88 Cisplatyna + docetaksel: n = 89 	
<p>Han 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant naukowy</p>	<p>Badanie II fazy: jednoośrodkowe, randomizowane, kontrolowane, otwarte</p> <p><u>Interwencja:</u> Gefityn b (250 mg/d, podawany doustnie)</p> <p><u>Komparator:</u> Pemetreksed (500 mg/m² p.c. w dniu 1) plus karboplatyna (AUC 5 w dniu 1) co 4 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli</p> <p><u>Czas obserwacji:</u> b.d.</p> <p><u>Hipoteza:</u> b.d.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka (stadium IIIB lub IV) z potwierdzoną mutacją aktywującą EGFR (delecja eksonu 19 lub mutacja punktowa L858R eksonu 21); co najmniej jedna mierzalna zmiana wg RECIST; stan sprawności wg ECOG w zakresie 0–1. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N = 121 (ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gefitynib: n = 41 Pemetreksed + karboplatyna: n = 40 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PFS. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite; zdarzenia niepożądane.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli powyżej badań znajduje się w rozdziale 3 oraz aneksach 5-9 w AKL Wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji
<p>Lin 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania oraz konfliktu interesów</p>	<p><u>Cel:</u></p> <p>Ocena zastosowania TKIs, stosowanych w I linii leczenia pacjentów z NDRP i z mutacją w genie EGFR.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. <p>Przeszukano również referencje odnalezionych doniesień pierwotnych.</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u></p> <p>01.2009-11.2017</p> <p><u>Metodyka:</u></p> <p>Do przeglądu włączano prospektywne, randomizowane badania kliniczne II i III fazy, które porównywały EGFR TKIs z chemioterapią opartą na związkach platyny lub porównywały różne inhibitory TKIs ze sobą.</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <p>Pacjenci z NDRP z mutacją w genie EGFR, nieleczeni wcześniej systemowo.</p> <p><u>Interwencja/ Komparator:</u></p> <p>afatynib (AFA), dakomitynib (DAK), erlotynib (ERL), gefitynib (GEF), ozymertyn b (OZY).</p> <p><u>Liczba włączonych badań:</u> 11</p> <ul style="list-style-type: none"> ARCHER 1050: DAK vs GEF; CTONG0901: ERL vs GEF; LUX-Lung 7: AFA vs GEF; WJTOG3405: GEF vs CHEM; NEJ002: GEF vs CHEM; EURTAC: ERL vs CHEM; OPTIMAL: ERL vs CHEM; ENSURE: ERL vs CHEM; LUX-Lung 3: AFA vs CHEM; LUX-Lung 6: AFA vs CHEM; FLAURA: OZY vs ERL/GEF. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 3145</p>
<p>Holleman 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania oraz konfliktu interesów</p>	<p><u>Cel:</u></p> <p>Ocena zastosowania TKIs, stosowanych w I linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PubMed, Embase, Cochrane L brary. <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u></p> <p>01.2010 - 11.2016</p> <p><u>Metodyka:</u></p>	<p><u>Populacja:</u></p> <p>Pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją w genie EGFR, nieleczeni wcześniej systemowo, którzy nie kwalifikowali się do zabiegu chirurgicznego lub radioterapii.</p> <p><u>Interwencja/ Komparator:</u></p> <p>afatynib (AFA), dakomitynib (DAK), erlotynib (ERL), gefitynib (GEF), ozymertyn b (OZY).</p> <p><u>Liczba włączonych badań:</u> 13</p> <ul style="list-style-type: none"> ARCHER 1050: DAK vs GEF; CTONG0901: ERL vs GEF; LUX-Lung 7: AFA vs GEF; WJTOG3405: GEF vs CHEM;

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji
	Do przeglądu włączano prospektywne, randomizowane badania kliniczne IIB i III fazy, które porównywały EGFR TKI z innym EGFR TKI lub z chemioterapią opartą na związkach platyny stosowane w I linii leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> • NEJ002: GEF vs CHEM; • EURTAC: ERL vs CHEM; • OPTIMAL: ERL vs CHEM; • ENSURE: ERL vs CHEM; • LUX-Lung 3: AFA vs CHEM; • LUX-Lung 6: AFA vs CHEM; • IPASS: GEF vs CHEM; • FIRST--SIGNAL: GEF vs CHEM; • FLAURA: OZY vs ERL/GEF. <p><u>Liczba pacjentów: 3539</u></p>
Franek 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Pfizer	<p><u>Cel:</u></p> Analiza klinicznej efektywności EGFR TKIs w NDRP.	<p><u>Populacja:</u></p> Pacjenci z NDRP z mutacją w genie EGFR, nieleczeni wcześniej systemowo.
	<p><u>Przeszukane bazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Medline, • Embase, • EconLIT, • Cochrane Library, • Cochrane Reviews, • Database of Abstracts of Reviews of Effects, • Central Register of Controlled Trials Library, • NHS Economic Evaluation Database, • bazy HTA. <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u></p> 01.2004 – 08.2018	<p><u>Interwencja/ Komparator:</u></p> afatynib (AFA), dakomitynib (DAK), erlotynib (ERL), kotynib (IKO), ozymertynib (OZY) lub erlotynib w skojarzeniu z bewacyzumabem.
	<p><u>Metodyka:</u></p> Do przeglądu włączano badania RCT porównujące TKI EGFR z innym TKI EGFR lub chemioterapią, które raportowały wyniki dot. OS i PFS.	<p><u>Liczba włączonych badań: 8</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ARCHER 1050: DAK vs GEF; • ENSURE: ERL vs CHEM; • LUX-Lung 3: AFA vs CHEM; • LUX-Lung 6: AFA vs CHEM; • LUX-Lung 7: AFA vs GEF; • JO25576: ERL vs ERL + CHEM; • FLAURA: OZY vs ERL/GEF • CONVINCENCE: IKO vs CHEM. <p><u>Liczba pacjentów: 2690</u></p>
	Wyłączano natomiast badania w których stratyfikacja pacjentów pod względem statusu EGFR następowała po randomizacji.	

3.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych została wykonana przez wnioskodawcę z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Collaboration.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość (ryzyko błędu)
Dakomitynib vs gefitynib							
ARCHER 1050	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Afatynib vs chemioterapia							
LUX-Lung 3	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
LUX-Lung 6	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
Afatynib vs gefitynib							
LUX-Lung 7	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Erlotynib vs chemioterapia							
ENSURE	Nieznane	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie
EURTAC	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OPTIMAL	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość (ryzyko błędu)
TORCH	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
Zhao 2017	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
Erlotynib vs gefitynib							
CTONG0901	Nieznane	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane
Gefitynib vs chemioterapia							
FIRST-SIGNAL	Nieznane	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane
IPASS	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie*	Niskie	Niskie	Wysokie
NEJSG/NEJ002	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie
Patil 2017	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
WJTOG3405	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
Han 2017	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane

* Punkty końcowe z badania IPASS ocenione przez zaślepiiony niezależny komitet radiologiczny zaraportowane są w analizie post-hoc do badania.

Analiza wykazała, że:

- 4 badania zostały ocenione jako prace o niskim ryzyku błędu systematycznego (ARCHER 1050, NEJSG, LUX-Lung 7, EURTAC),
- 6 badań zakwalifikowano jako próby o nieznanym ryzyku błędu systematycznego (LUX-Lung 3, TORCH, Zhao 2017, CTONG0901, FIRST-SIGNAL, Han 2017),
- 6 badań oceniono jako próby o wysokim ryzyku błędu systematycznego (LUX-Lung 6, ENSURE, OPTIMAL, IPASS, Patil 2017, WJTOG3405).

Ocena jakości opracowań wtórnych została przeprowadzona wg skali AMSTAR 2.

Tabela 15. Ocena jakości opracowań wtórnych wnioskodawcy

Pytanie z check-listy	Lin 2018	Holleman 2019	Franek 2019
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? (domena krytyczna)	Nie	Częściowo tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? (domena krytyczna)	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Nie	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? (domena krytyczna)	Nie	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Częściowo tak	Tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? (domena krytyczna)	Tak	Tak	Częściowo tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? (domena krytyczna)	Tak	Tak	Tak

Pytanie z check-listy	Lin 2018	Holleman 2019	Franeck 2019
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezę dowodów?	Tak	Tak	Nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? (domena krytyczna)	Tak	Tak	Nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Tak	Nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? (domena krytyczna)	Nie	Nie	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Nie
OCENA OGÓLNA PRZEGLĄDU	Krytycznie niska	Niska	Krytycznie niska
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.</p> <p>Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</p> <p>Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</p> <p>Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</p> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>			

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca określił spójność, zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną, badań włączonych do analizy klinicznej jako umiarkowanie wysoką.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę w rozdziale 3.5 oraz 8.2.2. AKL obejmują odniesienie do poszczególnych rodzajów błędów systematycznych.

Błąd selekcji (ang. selection bias)

- W badaniach ENSURE, Zhao 2017, CTONG0901, FIRST-SIGNAL nie opisano metody randomizacji.
- „W badaniach LUX-Lung 3, TORCH, Zhao 2017, CTONG0901, FIRST-SIGNAL, Han 2017 nie opisano metody ukrycia kodu randomizacji. W badaniach ENSURE, OPTIMAL oraz Patil 2017 proces ukrycia kodu randomizacji przeprowadzony został niepoprawnie.”

Błąd wykonania (ang. performance bias)

- „Wszystkie badania włączone do niniejszej analizy miały charakter otwarty (brak zaślepienia zarówno pacjentów, jak i badaczy), jednak ze względu na rodzaj ocenianych punktów końcowych [przyp. analityka: twarde punkty końcowe; ocena przez niezależny komitet w przypadku części badań], brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na wiarygodność większości raportowanych (z wyjątkiem jakości życia raportowanej przez pacjentów) wyników.”

Błąd detekcji (ang. detection bias)

- „Dla badań, w których brak było informacji dotyczącej zaślepienia oceny efektów przyjęto, że ocena dokonywana była przez badacza.”
- „Badania TORCH, Zhao 2017, CTONG0901 oraz Han 2017 cechuje nieznanne ryzyko błędu systematycznego w zakresie zaślepienia oceny efektów. Badania OPTIMAL, IPASS, Patil 2017 i WJTOG3405 oceniono zaś jako obarczone wysokim błędem, ze względu na ocenę punktów końcowych dokonywaną przez badacza.”
- „Punkty końcowe z badania IPASS ocenione przez zaślepiiony niezależny komitet radiologiczny zaraportowane są jednakże w analizie post-hoc do badania.”

Błąd selekcji (ang. attrition bias)

- „W prawie wszystkich analizowanych badaniach przeprowadzono analizę wyników we właściwie zdefiniowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) [...] Wyjątkiem jest badanie WJTOG3405, w którym analizę wyników przeprowadzono dla populacji mITT (ang. modified intention-to-treat).”
- „We wszystkich badaniach za wyjątkiem badań FIRST-SIGNAL oraz NEJSG/NEJ002 opisano przyczyny nieukończenia badania. W badaniach ARCHER 1050, LUX-Lung 3, LUX-Lung 7, ENSURE, EURTAC, OPTIMAL, TORCH, Zhao 2017, CTONG0901, IPASS, Patil 2017, WJTOG3405, Han 2017 odsetki pacjentów, którzy nie ukończyli badania były zbilansowane pomiędzy obiema porównywanymi interwencjami [...] Dla jednego badania — badania LUX-Lung 6 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami przekraczała 10% przez co ryzyko popełnienia błędu systematycznego, wynikającego z niekompletnych danych, określono dla niego jako wysokie.”

3.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie RCT (ARCHER 1050) porównujące dakomitynib z gefitynibem. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio dakomitynib z afatynibem bądź z erlotynibem we wnioskowanej populacji.
Porównania pośrednie bądź metaanalizy sieciowe cechują się niższą wiarygodnością, niż dowody pochodzące z porównań bezpośrednich, co stanowi ograniczenie analizy;”
- „W niniejszej analizie wykorzystano badania przeprowadzone głównie na populacji azjatyckiej, a pochodzenie etniczne może wpływać na wyniki leczenia [Soo 2011]. W badaniach LUX-Lung 6, OPTIMAL, Zhao 2017, CTONG0901, FIRST-SIGNAL, PATIL 2017, IPASS, Han 2017, ENSURE populacja azjatycka stanowiła 100%. Jedynie w badaniach ARCHER 1050, LUX-lung 3, LUX-lung 7 włączano również pacjentów rasy białej (około 20-30%). W badaniach TORCH, EURTAC, NEJSG/NEJ002, WJTOG3405 przynależność rasowa nie została określona. Wynika to z faktu, że mutacje w rejonie EGFR występują częściej wśród przedstawicieli populacji azjatyckiej. Należy mieć na uwadze, że w badaniu ARCHER 1050 zaangażowane były również ośrodki z Polski;”
- „Mniej szczegółowe kryteria rozpoznania histologicznego w badaniach włączonych do analizy w stosunku do kryteriów obowiązujących w programie lekowym, nie mniej należy podkreślić, że głównym czynnikiem determinującym rozpoznanie NDRP EGFR+ jest wykrycie mutacji EGFR, która z kolei występuje najczęściej w gruczolakorakach;”
- „Węższy zakres panelu mutacji w badaniach klinicznych w stosunku do panelu mutacji testowanych w ramach diagnostyki molekularnej w programie lekowym, przy czym należy podkreślić, że mutacje uwzględnione w badaniach klinicznych (delecja w eksonie 19 oraz swoista mutacja punktowa w eksonie 21 kodonu 858) stanowią ok. 80-90% wszystkich wykrytych mutacji EGFR;”
- „Różnice w kryteriach włączenia do badania klinicznego oraz programu lekowego, m.in. sprawność według kryteriów WHO lub ECOG, nie mniej należy podkreślić, że charakterystyka chorych i zastosowanie w tej populacji dakomitynibu odzwierciedla praktykę kliniczną (obecne kryteria włączenia do programu lekowego B.6);”
- „W przypadku części badań uwzględnionych w niniejszej analizie populacja obejmowała nie tylko pacjentów z mutacją EGFR, ale także z innymi mutacjami. Dla pacjentów z mutacją EGFR dostępne są analizy post-hoc, które cechuje niższa wiarygodność w stosunku do badań prowadzonych w sposób prospektywny;”
- „W przypadku części badań uwzględnionych w niniejszej analizie włączani byli pacjenci z przerzutami do mózgu, przy czym należy podkreślić, że nie dotyczy to populacji pacjentów leczonych dakomitynibem;”
- „Nie zidentyfikowano ani jednej publikacji dotyczącej efektywności praktycznej dakomitynibu, przez co brak jest odniesienia do rzeczywistej praktyki klinicznej dla wyników z badań.”
- „Badanie CTONG0901 obejmuje zarówno 1., jak i 2. linię leczenia, w związku z czym zarówno populacja, jak i zakres analizowanych wyników w przypadku leczenia pierwszej linii jest ograniczony;”
- „Nie zidentyfikowano danych dotyczących przyczyn nieukończenia badania w przypadku badań FIRST-SIGNAL i NEJSG/NEJ001, porównujących gefitynib z chemioterapią;”

- „Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (wynikającą z różnych czasów ekspozycji na leczenie oraz różny zakres uwzględnianych zdarzeń niepożądanych) odstąpiono od przedstawienia statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej;”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W opracowaniu wtórnym Lin 2018 autorzy wskazują, że heterogeniczność była widoczna w analizie zbiorczej i analizie podgrup. Źródłami różnorodności były: rasy pacjentów, schematy chemioterapii, typy mutacji EGFR i modele prób (between-trial designs). Heterogeniczność była trudna do zniwelowania nawet przy użyciu danych poszczególnych pacjentów. Podkreślić należy, że większość publikacji uwzględnionych w analizie Lin 2018 i analizie Wnioskodawcy pokrywa się – opracowanie wtórne uwzględnia 10 z 16 badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (ARCHER 1050, CTONG0901, LUX-Lung 7, WJTOG3405, NEJ002, EURTAC, OPTIMAL, ENSURE, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6). Z kolei w przeglądzie Holleman 2019 autorzy stwierdzili, że nie można odpowiednio ocenić heterogeniczności. W tym wypadku opracowanie wtórne uwzględnia 12 z 16 badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (ARCHER 1050, CTONG0901, LUX-Lung 7, WJTOG3405, NEJ002, EURTAC, OPTIMAL, ENSURE, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, IPASS, FIRST-SIGNAL). W analizie Wnioskodawcy odniesiono się do kwestii heterogeniczności badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (wskazując, że uniemożliwia ona przeprowadzenie porównania ilościowego), jednak nie przedstawiono takich informacji w zakresie skuteczności. Natomiast jednorodność metodologiczna, kliniczna i statystyczna lub jej brak jest fundamentalna dla określenia wiarygodności wniosków z wykonanej metaanalizy. Zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 r. wydanymi przez AOTMiT „należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uzasadnione”.
- [Redacted]
- W badaniu CTONG0901 odniesiono się szczegółowo jedynie do zdarzeń niepożądanych raportowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z ramion. Tym samym analizę bezpieczeństwa w tym badaniu należy uznać za niepełną i zestawienie danych z tego badania (nawet jakościowe) z pozostałymi badaniami jest mało wiarygodne.
- Stwierdzone drobne błędy w ekstrakcji danych, które zostały skorygowane w niniejszej AWA, jednak nie wpływają one na wnioskowanie.

3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

3.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie - dakomitynib vs gefitynib

W analizie uwzględniono jedyne odnalezione badanie RCT III fazy o akronimie ARCHER 1050, w którym efekty kliniczne dakomitynibu oceniano w bezpośrednim porównaniu do terapii gefitynibem w analizowanej populacji.

Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności na podstawie ARCHER 1050 – przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby**

Punkt końcowy	n/N (%)		Mediana (95% CI) [mies.]		HR (95% CI)	Wartość p
	dakomitynib	gefitynib	dakomitynib	gefitynib		
OS	103/227 (45%)	117/225 (52%)	34,1 (29,5; 37,7)	26,8 (23,7; 32,1)	0,76 (0,58; 0,99)	0,044
PFS - ocena IRC	136/227 (60%)	179/225 (80%)	14,7 (11,1; 16,6)	9,2 (9,1; 11,0)	0,59 (0,47; 0,74)	<0,0001
PFS - ocena badacza	140/227 (62%)	177/225 (79%)	16,6 (12,9; 18,4)	11,0 (9,4; 12,1)	0,62 (0,50; 0,78)	<0,0001

Skróty: n – liczba pacjentów uzyskująca dany punkt końcowy w danej grupie; N – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; CI, ang. Confidence Interval – przedział ufności; HR, ang. Hazard Ratio – iloraz ryzyka; OS, ang. Overall Survival – przeżycie całkowite; PFS, ang. Progression-Free Survival – przeżycie wolne od progresji choroby; IRC, ang. Independent Radiological Central – niezależny komitet oceniający.

Oznaczenia: **pogrubiono** wyn ki istotne statystycznie.

Mediana czasu obserwacji (follow-up) dla ostatecznej analizy przeżycia całkowitego wyniosła 31,1 miesiąca w przypadku dakomitynibu i 31,4 miesiąca w przypadku gefitynibu. OS był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku dakomitynibu niż w przypadku gefitynibu (HR=0,76 (95% CI: 0,58; 0,99)). Mediana OS wyniosła 34,1 miesiąca dla ramienia dakomitynibu w porównaniu do 26,8 miesiąca dla ramienia gefitynibu.

Mediana czasu obserwacji dla analizy przeżycia bez progresji w populacji ITT w momencie odcięcia danych wyniosła 22,1 miesiąca. PFS w ocenie IRC (stanowiący pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu) był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku dakomitynibu niż w przypadku gefitynibu (HR=0,59 (95% CI: 0,47; 0,74)). Mediana PFS wyniosła 14,7 miesiąca w grupie dakomitynibu i 9,2 miesiąca w grupie gefitynibu. Szacowane przeżycie wolne od progresji według IRC po 24 miesiącach wyniosło 30,6% (95% CI: 23,8; 37,5) w grupie dakomitynibu i 9,6% (95% CI: 5,6; 15,0) w grupie gefitynibu. Wnioski dot. PFS w ocenie badaczy były zgodne z oceną IRC (PFS istotnie statystycznie dłuższy w grupie dakomitynibu w porównaniu z gefitynibem).

Odpowiedź na leczenie**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności na podstawie ARCHER 1050 – odpowiedź na leczenie**

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD
	dakomitynib	gefitynib				
Obiektywna odpowiedź (ORR=CR+PR)	170/227 (75%)	161/225 (72%)	1,19 (0,78; 1,80)	0,424	0,03 (-0,05; 0,11)	0,423
Odpowiedź całkowita (CR)	12/227 (5%)	4/225 (2%)	3,08 (0,98; 9,71)	0,054	0,04 (0; 0,07)	0,042
Odpowiedź częściowa (PR)	158/227 (70%)	157/225 (70%)	0,99 (0,66; 1,48)	0,968	0 (-0,09; 0,08)	0,968
Choroba stabilna (SD)	30/227 (13%)	27/225 (12%)	1,12 (0,64; 1,95)	0,697	0,01 (-0,05; 0,07)	0,697
Choroba postępująca (PD)	12/227 (5%)	15/225 (7%)	0,78 (0,36; 1,71)	0,537	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,536
Brak możliwości oceny	15/227 (7%)	22/225 (10%)	0,65 (0,33; 1,29)	0,222	-0,03 (-0,08; 0,02)	0,219

Skróty: n – liczba pacjentów uzyskująca dany punkt końcowy w danej grupie; N – liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR, ang. Odds Ratio – iloraz szans; CI, ang. Confidence Interval – przedział ufności; RD, ang. Risk Difference – różnica ryzyk.

Oznaczenia: **pogrubiono** wyn ki istotne statystycznie.

Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 75% pacjentów w grupie dakomitynibu oraz 72% w grupie gefitynibu, w tym odpowiedź całkowitą odnotowano odpowiednio u 5% i 2% pacjentów, zaś odpowiedź częściową odpowiednio u 70% pacjentów w obu grupach. Choroba stabilna była raportowana w przypadku 13% pacjentów w grupie dakomitynibu i 12% w grupie gefitynibu. Progresję choroby odnotowano u 5% pacjentów przyjmujących dakomitynib i 7% pacjentów przyjmujących gefitynib.

Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 14,8 mies. w grupie dakomitynibu oraz 8,3 mies. w grupie gefitynibu i różnica była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Jakość życia**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności na podstawie ARCHER 1050 – jakość życia**

Parametr	Średnia zmiana wyniku skali od wartości początkowej		Wartość p	Kierunek zmiany
	dakomitynib	gefitynib		
Ból w klatce piersiowej	-10,24	-7,44	0,024	↓ objawów
Duszność	-4,89	-4,81	0,941	↓ objawów
Kaszel	-13,61	-12,28	0,344	↓ objawów
Ból ramion lub rąk	-5,58	-4,34	0,285	↓ objawów
Ból innych części ciała	-4,05	-5,49	0,329	↓ objawów
Zmęczenie	b.d.	b.d.	b.d.	↓ objawów
Biegunka	19,88	7,32	<0,0001	↑ objawów
Ból jamy ustnej	15,09	3,51	<0,0001	↑ objawów
OGÓLNA JAKOŚĆ ŻYCIA	0,20	4,94	0,0002	↑ QoL

Każda skala mieści się w zakresie od 0 do 100, a zmiany ≥ 10 punktów uważa się za istotne klinicznie. W przypadku globalnej jakości życia wyższe wyniki wskazują lepszą globalną jakość życia; w przypadku objawów wyższe wyniki wskazują na większą nasilenie objawów.

Oznaczenia: kolorami oznaczono zmiany istotne klinicznie: **zielonym** – na korzyść, **czerwonym** – na niekorzyść; **pogrubiono** wyniki istotne statystycznie.

Ogólna zmiana w jakości życia w stosunku do wartości wyjściowej osiągnęła istotność kliniczną:

- u pacjentów leczonych dakomitynibem dla parametrów: kaszel i ból w klatce piersiowej – zmniejszenie objawów; biegunka i ból w jamie ustnej – zwiększenie objawów.
- u pacjentów leczonych gefitynibem jedynie dla kaszlu – zmniejszenie objawów.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść dakomitynibu osiągnięto tylko w przypadku jednego parametru (ból w klatce piersiowej), natomiast różnice istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji odnotowano dla dwóch analizowanych parametrów (biegunka, ból jamy ustnej). Pozostałe parametry jakości życia nie różnią się pomiędzy ramionami.

Odnotowano statystycznie istotną różnicę w globalnej jakości życia między dwiema grupami terapeutycznymi na niekorzyść dakomitynibu, jednak nie była ona istotna klinicznie przy wskazanym progu zmiany (≥ 10 punktów).

Metaanaliza sieciowa

Na podstawie zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania badań, możliwe było wykonanie porównania bezpośredniego dakomitynibu jedynie z gefitynibem (badanie ARCHER 1050). Wykonanie porównania pośredniego dakomitynibu

Skuteczność leczenia analizowano na podstawie następujących punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez niezależny komitet oceniający - czas od randomizacji do potwierdzenia progresji według kryteriów RECIST 1.1., bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- przeżycie wolne od progresji oceniane przez badaczy;
- przeżycie całkowite (OS) - czas od randomizacji do zgonu;
- odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów RECIST:
 - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) — suma odpowiedzi całkowitej oraz częściowej;
 - odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) — odsetek pacjentów, u których wystąpiła pełna poprawa;
 - odsetek odpowiedzi częściowych (PR) — odsetek pacjentów, u których wystąpiła częściowa poprawa;

- odsetek stabilizacji choroby (SD) — odsetek pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby;
- odsetek progresji choroby (PD) — odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby.

Przeprowadzono również analizę wrażliwości, w ramach której wyłączono z sieci badania prowadzone na populacji zawierającej również pacjentów bez mutacji EGFR, a których wyniki przedstawiane były w analizach post hoc (badania TORCH, IPASS, FIRST SIGNAL).

Schemat sieci do metaanalizy wnioskodawcy przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1. Schemat porównań wraz z dostępnymi badaniami. Źródło: AKL wnioskodawcy

Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby

Tabela 19. Wyniki metaanalizy sieciowej - przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby

Interwencja	OS		PFS – ocena IRC		PFS – ocena badaczy	
	HR (95% CI)		HR (95% CI)		HR (95% CI)	
DAK vs	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
GEF	0,76 (0,58; 0,995)	0,76 (0,58; 0,996)	0,59 (0,47; 0,74)	0,59 (0,47; 0,739)	0,62 (0,5; 0,776)	0,62 (0,5; 0,775)
ERL	0,74 (0,52; 1,047)	0,74 (0,52; 1,046)	0,69 (0,45; 1,036)	0,63 (0,41; 0,973)	0,87 (0,63; 1,195)	0,92 (0,66; 1,271)
AFA	0,86 (0,62; 1,18)	0,86 (0,62; 1,182)	0,7 (0,52; 0,947)	0,67 (0,49; 0,91)	0,81 (0,61; 1,079)	0,81 (0,61; 1,081)

Skróty: DAK – dakomitynib; GEF – gefitynib; ERL – erlotynib; AFA – afatyn b; OS, ang. Overall Survival – przeżycie całkowite; PFS, ang. Progression-Free Survival – przeżycie wolne od progresji choroby; IRC, ang. Independent Radiological Central – niezależny komitet oceniający; HR, ang. Hazard Ratio – iloraz ryzyka; CI, ang. Confidence Interval – przedział ufności.

Oznaczenia: **pogrubiono** wyniki istotne statystycznie.

Wyniki metaanalizy w zakresie przeżycia całkowitego wskazują na istotną statystycznie wyższość terapii dakomitynibem w porównaniu do terapii gefitynibem. W przypadku porównania dakomitynibu z erlotynibem oraz z afatynibem nie wykazano istotności statystycznej różnic.

Wyniki metaanalizy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie IRC w przypadku porównania dakomitynibu z gefitynibem i afatynibem wskazują na istotną statystycznie wyższość terapii dakomitynibem (analiza podstawowa). W przypadku porównania dakomitynibu z erlotynibem nie wykazano istotnych statystycznie różnic (analiza podstawowa).

Natomiast dla przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego przez badaczy wykazano wyższość terapii dakomitynibem jedynie w porównaniu do gefitynibu. Dla porównań dakomitynibu z erlotynibem i afatynibem nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Tabela 20. Wyniki metaanalizy sieciowej - prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie OS i PFS

Interwencja	Prawdopodobieństwo dla OS		Prawdopodobieństwo dla PFS – ocena IRC		Prawdopodobieństwo dla PFS – ocena badaczy	
	analiza podstawowa	analiza wrażliwości	analiza podstawowa	analiza wrażliwości	analiza podstawowa	analiza wrażliwości
DAK	81,92%	81,36%	95,57%	97,79%	78,17%	68,51%
GEF	0,11%	0,14%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
ERL	1,72%	1,79%	3,61%	1,79%	17,88%	28,50%
AFA	16,00%	16,40%	0,83%	0,42%	3,95%	2,99%

Skróty: DAK – dakomitynib; GEF – gefitynib; ERL – erlotyn b; AFA – afatynib; OS, ang. Overall Survival – przeżycie całkowite; PFS, ang. Progression-Free Survival – przeżycie wolne od progresji choroby; IRC, ang. Independent Radiological Central – niezależny komitet oceniający.

Oznaczenia: ciemniejszym kolorem oznaczono wyższe prawdopodobieństwo.

W analizie podstawowej prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą technologią wśród porównywanych opcji terapii w zakresie OS wynosi 82%. W przypadku PFS jest to 96% dla punktu końcowego ocenianego przez niezależny komitet (IRC) i 78% dla punktu końcowego ocenianego przez badaczy.

Odpowiedź na leczenie

Tabela 21. Wyniki metaanalizy sieciowej – odpowiedź na leczenie

Interwencja	ORR		CR	PR	SD	PD
	OR (95% CI)		OR (95% CI)			
DAK vs	analiza podstawowa	analiza wrażliwości	analiza podstawowa			
GEF	1,19 (0,79; 1,811)	1,19 (0,78; 1,809)	3,28 (1,1; 12,247)	0,99 (0,67; 1,477)	1,12 (0,64; 1,941)	0,78 (0,34; 1,698)
ERL	0,7 (0,41; 1,177)	0,69 (0,41; 1,174)	2,01 (0,05; 37,279)	0,53 (0,31; 0,901)	1,89 (0,97; 3,708)	1,12 (0,39; 3,101)
AFA	1,19 (0,7; 2,03)	0,68 (0,37; 1,245)	0 (0; 16,491)	0,59 (0,32; 1,072)	1,33 (0,58; 2,994)	1,26 (0,33; 5,024)

W przypadku poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie nie przeprowadzono analizy wrażliwości.

Skróty: DAK – dakomitynib; GEF – gefitynib; ERL – erlotynib; AFA – afatynib; ORR, ang. Objective Response Rate – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (CR+PR); ang. Complete Response – odpowiedź całkowita; PR, ang. Partial Response – odpowiedź częściowa; SD, ang. Stable Disease – choroba stabilna; PD, ang. Progressive Disease – choroba postępująca; OR, ang. Odds Ratio – iloraz szans; CI, ang. Confidence Interval – przedział ufności.

Oznaczenia: **pogrubiono** wyniki istotne statystycznie.

Wyniki metaanalizy w zakresie ORR nie wykazały statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi technologiami. Dla ww. punktu końcowego przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości, ale uzyskane wyniki również nie są statystycznie istotne.

W zakresie analizowanych odpowiedzi na leczenie wyniki metaanalizy sieciowej wykazały:

- dla CR - istotnie statystycznie wyższą skuteczność terapii dakomitynibem w porównaniu do gefitynibu; pozostałe wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej;
- dla PR - istotnie statystycznie niższą skuteczność terapii dakomitynibem w porównaniu do erlotynibu;
- dla SD - brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi technologiami;
- dla PD - brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi technologiami.

Tabela 22. Wyniki metaanalizy sieciowej - prawdopodobieństwo, że dany lek jest najlepszą technologią w zakresie odpowiedzi na leczenie

Interwencja	Prawdopodobieństwo dla ORR		Prawdopodobieństwo dla CR	Prawdopodobieństwo dla PR	Prawdopodobieństwo dla SD	Prawdopodobieństwo dla PD
	analiza podst.	analiza wraź.	analiza podstawowa			
DAK	8,74%	4,16%	9,76%	0,44%	0,61%	5,21%
GEF	0,01%	0,00%	0,06%	0,00%	0,00%	1,26%
ERL	91,09%	43,75%	6,18%	65,88%	0,00%	0,87%
AFA	0,17%	52,09%	84,01%	33,69%	0,00%	2,47%

Skróty: DAK – dakomitynib; GEF – gefitynib; ERL – erlotynib; AFA – afatynib; ORR, ang. Objective Response Rate – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (CR+PR); CR, ang. Complete Response – odpowiedź całkowita; PR, ang. Partial Response – odpowiedź częściowa; SD, ang. Stable Disease – choroba stabilna; PD, ang. Progressive Disease – choroba postępująca; podst. – analiza podstawowa; wraź – analiza wrażliwości.

Oznaczenia: ciemniejszym kolorem oznaczono wyższe prawdopodobieństwo.

W analizie podstawowej prawdopodobieństwo tego, że dakomitynib jest technologią najskuteczniejszą wśród porównywanych opcji w zakresie ORR wynosi 8,7%. Analiza wrażliwości wykazała spadek prawdopodobieństwa do poziomu ok. 4%, jednocześnie wykazując duży wpływ na wyniki dot. afatynibu.

Dla poszczególnych rodzajów odpowiedzi ww. prawdopodobieństwo wynosi:

- 9,8% dla odpowiedzi całkowitej,
- 0,4% dla odpowiedzi częściowej,
- 0,6% dla stabilizacji choroby,
- 5,2% dla progresji choroby.

3.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawienia statystyk. Różnice dotyczyły zarówno rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych jak i czasu ekspozycji na leczenie.

Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

Zdarzenia niepożądane niezależnie od stopnia nasilenia

Tabela 23. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia w badaniach ARCHER 1050, LUX-Lung 7 oraz CTONG0901

	ARCHER 1050		LUX-Lung 7		CTONG0901*	
	dakomitynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	afatynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	erlotynib n/N (%)
jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	226/227 (99,6%)	220/224 (98,2%)	156/160 (97,5%)	153/159 (96,2%)	-	-
biegunka	198/227 (87,2%)	125/224 (55,8%)	144/160 (90,0%)	97/159 (61,0%)	24/128 (18,8%)	22/128 (17,2%)
zanokcica	140/227 (61,7%)	45/224 (20,1%)	89/160 (55,6%)	27/159 (17,0%)	-	-

	ARCHER 1050		LUX-Lung 7		CTONG0901*	
	dakomitynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	afatynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	erlotynib n/N (%)
trądz kowe zapalenie skóry	111/227 (48,9%)	64/224 (28,6%)	-	-	-	-
zapalenie żołądka	99/227 (43,6%)	40/224 (17,9%)	103/160 (64,4%)	38/159 (23,9%)	-	-
spadek apetytu	70/227 (30,8%)	55/224 (24,6%)	26/160 (16,3%)	19/159 (11,9%)	-	-
suchość skóry	63/227 (27,8%)	38/224 (17,0%)	52/160 (32,5%)	59/159 (37,1%)	11/128 (8,6%)	13/128 (10,2%)
spadek wagi	58/227 (25,6%)	37/224 (16,5%)	6/160 (3,8%)	0/159 (0,0%)		
łyśnienie	53/227 (23,3%)	28/224 (12,5%)	17/160 (9,4%)	24/159 (15,1%)		
kaszel	48/227 (21,1%)	42/224 (18,8%)	-	-	38/128 (29,7%)	30/128 (23,4%)
świąd	45/227 (19,8%)	31/224 (13,8%)	37/160 (23,1%)	36/159 (22,6%)		
wzrost poziomu ALT	44/227 (19,4%)	88/224 (39,3%)	-	-	13/128 (10,2%)	6/128 (4,7%)
zapalenie spojówek	43/227 (18,9%)	9/224 (4,0%)	7/160 (4,4%)	10/159 (6,3%)	-	-
nudności	43/227 (18,9%)	49/224 (21,9%)	26/160 (16,3%)	22/159 (13,8%)	-	-
wzrost poziomu AST	42/227 (18,5%)	81/224 (36,2%)	-	-	-	-
wysypka	40/227 (17,6%)	24/224 (10,7%)	142/160 (88,8%)	129/159 (81,1%)	80/128 (62,5%)	89/128 (69,5%)
zespół erytrodyzestezji dłoniowo- podeszwowej	33/227 (14,5%)	7/224 (3,1%)	6/160 (3,8%)	3/159 (1,9%)	16/128 (12,5%)	8/128 (6,3%)
ból kończyn	31/227 (13,7%)	26/224 (11,6%)	-	-	-	-
duszność	30/227 (13,2%)	30/224 (13,4%)	-	-	-	-
zmęczenie	29/227 (12,8%)	28/224 (12,5%)	33/160 (20,6%)	23/159 (14,5%)	-	-
zaparcia	29/227 (12,8%)	31/224 (13,8%)	-	-	-	-
owrzodzenie jamy ustnej	28/227 (12,3%)	13/224 (5,8%)	-	-	-	-
wysypka plamkowo- grudkowa	28/227 (12,3%)	27/224 (12,1%)	-	-	-	-
infekcja górnych dróg oddechowych	28/227 (12,3%)	28/224 (12,5%)	-	-	-	-
ból mięśniowo- kostny	26/227 (11,5%)	28/224 (12,5%)	-	-	-	-
zapalenie skóry	25/227 (11,0%)	9/224 (4,0%)	-	-	-	-
bezsenna	24/227 (10,6%)	33/224 (14,7%)	-	-	-	-
niedokrwistość	22/227 (9,7%)	16/224 (7,1%)	-	-	-	-
ból w klatce piersiowej	22/227 (9,7%)	32/224 (14,3%)	-	-	-	-
hipokaliemia	22/227 (9,7%)	13/224 (5,8%)	7/160 (4,4%)	1/159 (0,6%)	-	-
wymioty	20/227 (8,8%)	29/224 (12,9%)	17/160 (10,6%)	6/159 (3,8%)	-	-
ból pleców	18/227 (7,9%)	35/224 (15,6%)	-	-	-	-
wysypka krostkowa	14/227 (6,2%)	3/224 (1,3%)	-	-	-	-
nadciśnienie	13/227 (5,7%)	10/224 (4,5%)	-	-	-	-
progresja choroby	8/227 (3,5%)	11/224 (4,9%)	-	-	-	-
wysięk opłucnowy	6/227 (2,6%)	6/224 (2,7%)	-	-	-	-
spadek liczby limfocytów	5/227 (2,2%)	2/224 (0,9%)	-	-	-	-

	ARCHER 1050		LUX-Lung 7		CTONG0901*	
	dakomitynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	afatynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	erlotynib n/N (%)
nieprawidłowa funkcja wątroby	2/227 (0,9%)	7/224 (3,1%)	0/160 (0,0%)	1/159 (0,6%)	-	-
wzrost poziomu ALT / AST	-	-	16/160 (10,0%)	39/159 (24,5%)	-	-
suchość nosa	-	-	11/160 (6,9%)	0/159 (0,0%)	-	-
neutropenia	-	-	3/160 (1,9%)	1/159 (0,6%)	-	-
wzrost aminotransferaz	-	-	2/160 (1,3%)	1/159 (0,6%)	-	-
wykwity skórne na podłożu toksycznym	-	-	3/160 (1,9%)	0/159 (0,0%)	-	-
odwodnienie	-	-	4/160 (2,5%)	0/159 (0,0%)	-	-
zapalenie płuc	-	-	2/160 (1,3%)	1/159 (0,0%)	-	-
stan splątania	-	-	2/160 (1,3%)	0/159 (0,0%)	-	-
hiperkreatynemia	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
ostre uszkodzenie nerek	-	-	2/160 (1,3%)	0/159 (0,0%)	-	-
skórna infekcja bakteryjna	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
kwasicca	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
hipoa buminemia	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
paraneoplastyczne zapalenie mózgu i rdzenia	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
uderzenia gorąca	-	-	1/160 (0,6%)	2/159 (1,3%)	-	-
ból żołądkowo-jelitowy	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
spadek poziomu wodorowęglanu we krwi	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
wysypka (intertrigo)	-	-	1/160 (0,6%)	1/159 (0,6%)	-	-
grzybica woszczykowa	-	-	1/160 (0,6%)	1/159 (0,6%)	-	-
niewydolność nerek	-	-	1/160 (0,6%)	1/159 (0,6%)	-	-
śródmiąższowa choroba płuc	-	-	0/160 (0,0%)	4/159 (2,5%)	-	-
krwawienie z odbytu	-	-	0/160 (0,0%)	1/159 (0,6%)	-	-
niewydolność szp ku kostnego	-	-	0/160 (0,0%)	1/159 (0,6%)	-	-
zapalenie wątroby	-	-	0/160 (0,0%)	1/159 (0,6%)	-	-
zmiany na paznokciach	-	-	-	-	16/128 (12,5%)	24/128 (18,8%)
jadłowstręt	-	-	-	-	15/128 (11,7%)	7/128 (5,5%)
wzrost poziomu bilirubiny	-	-	-	-	13/128 (10,2%)	7/128 (5,5%)

*W badaniu CTONG0901 odniesiono się jedynie do pojawiających się w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z ramion.

Skróty: ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa

W badaniu ARCHER 1050 zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny wystąpiły u >99% pacjentów w grupie dakomitynibu oraz u 98% pacjentów w grupie gefitynibu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (dowolnego stopnia) u pacjentów otrzymujących

- dakomitynib były: biegunka (87%), zanokcica (62%), trądzikowe zapalenie skóry (49%) i zapalenie jamy ustnej (44%).
- gefitynib były: biegunka (56%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (39%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (36%).

W badaniu LUX-Lung 7 częstość i ciężkość wszystkich zdarzeń niepożądanych (dowolny stopień) były podobne w przypadku afatynibu i gefitynibu: 158 [99%] spośród 160 w grupie afatynibu i 159 [100%] ze 159 w grupie gefitynibu.

W badaniu CTONG0901 nie podano informacji o liczbie odnotowanych zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny.

Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia

Tabela 24. Zestawienie raportowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia w badaniach ARCHER 1050, LUX-Lung 7 oraz CTONG0901

	ARCHER 1050		LUX-Lung 7		CTONG0901*	
	dakomitynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	afatynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	erlotynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)
jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	143/227 (63,0%)	92/224 (41,1%)	50/160 (31,3%)	29/159 (18,2%)	-	-
biegunka	20/227 (8,8%)	2/224 (0,9%)	20/160 (12,5%)	2/159 (1,3%)	0	0
zanokcica	17/227 (7,5%)	3/224 (1,3%)	3/160 (1,9%)	1/159 (0,6%)	-	-
trądzikowe zapalenie skóry	31/227 (13,7%)	0/224 (0,0%)	-	-	-	-
zapalenie żołądka	8/227 (3,5%)	1/224 (0,4%)	7/160 (4,4%)	0/159 (0,0%)	-	-
spadek apetytu	7/227 (3,1%)	1/224 (0,4%)	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
suchość skóry	3/227 (1,3%)	0/224 (0,0%)	0/160 (0,0%)	0/159 (0,0%)	0/128 (0,0%)	0/128 (0,0%)
spadek wagi	5/227 (2,2%)	1/224 (0,4%)	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
łysienie	1/227 (0,4%)	0/224 (0,0%)	0/160 (0,0%)	0/159 (0,0%)	-	-
kaszel	0/227 (0,0%)	1/224 (0,4%)	-	-	0/128 (0,0%)	0/128 (0,0%)
świąd	1/227 (0,4%)	3/224 (1,3%)	0/160 (0,0%)	0/159 (0,0%)	-	-
wzrost poziomu ALT	2/227 (0,9%)	19/224 (8,5%)	-	-	0/128 (0,0%)	0/128 (0,0%)
zapalenie spojówek	0/227 (0,0%)	0/224 (0,0%)	0/160 (0,0%)	1/159 (0,6%)	-	-
nudności	3/227 (1,3%)	1/224 (0,4%)	2/160 (1,3%)	0/159 (0,0%)	-	-
wzrost poziomu AST	0/227 (0,0%)	9/224 (4,0%)	-	-	-	-
wysypka	10/227 (4,4%)	0/224 (0,0%)	15/160 (9,4%)	5/159 (3,1%)	0/128 (0,0%)	3/128 (2,3%)
zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	2/227 (0,9%)	0/224 (0,0%)	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	0/128 (0,0%)	0/128 (0,0%)
ból kończyn	0/227 (0,0%)	0/224 (0,0%)	-	-	-	-
duszność	5/227 (2,2%)	6/224 (2,7%)	-	-	-	-
zmęczenie	5/227 (2,2%)	3/224 (1,3%)	9/160 (5,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
zaparcia	0/227 (0,0%)	0/224 (0,0%)	-	-	-	-
owrzodzenie jamy ustnej	0/227 (0,0%)	0/224 (0,0%)	-	-	-	-
wysypka płamkowo-grudkowa	10/227 (4,4%)	1/224 (0,4%)	-	-	-	-
infekcja górnych dróg oddechowych	3/227 (1,3%)	0/224 (0,0%)	-	-	-	-

	ARCHER 1050		LUX-Lung 7		CTONG0901*	
	dakomitynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	afatynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	erlotynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)
ból mięśniowo-kostny	2/227 (0,9%)	0/224 (0,0%)	-	-	-	-
zapalenie skóry	4/227 (1,8%)	1/224 (0,4%)	-	-	-	-
bezsenność	1/227 (0,4%)	0/224 (0,0%)	-	-	-	-
niedokrwistość	2/227 (0,9%)	5/224 (2,2%)	-	-	-	-
ból w klatce piersiowej	0/227 (0,0%)	0/224 (0,0%)	-	-	-	-
hipokaliemia	11/227 (4,8%)	4/224 (1,8%)	3/160 (1,9%)	0/159 (0,0%)	-	-
wymioty	2/227 (0,9%)	0/224 (0,0%)	0/160 (0,0%)	1/159 (0,6%)	-	-
ból pleców	0/227 (0,0%)	1/224 (0,4%)	-	-	-	-
wysypka krostkowa	8/227 (3,5%)	0/224 (0,0%)	-	-	-	-
nadciśnienie	3/227 (1,3%)	4/224 (1,8%)	-	-	-	-
progresja choroby	8/227 (3,5%)	11/224 (4,9%)	-	-	-	-
wysięk opłucnowy	5/227 (2,2%)	2/224 (0,9%)	-	-	-	-
spadek liczby limfocytów	5/227 (2,2%)	0/224 (0,0%)	-	-	-	-
nieprawidłowa funkcja wątroby	0/227 (0,0%)	4/224 (1,8%)	-	-	-	-
wzrost poziomu ALT / AST			0/160 (0,0%)	14/159 (8,8%)		
suchość nosa	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
neutropenia	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
wzrost aminotransferaz	-	-	0/160 (0,0%)	1/159 (0,6%)	-	-
wykwity skórne na podłożu toksycznym	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
odwodnienie	-	-	3/160 (1,9%)	0/159 (0,0%)	-	-
zapalenie płuc	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
stan splątania	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
hiperkreatynemia	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
ostre uszkodzenie nerek	-	-	2/160 (1,3%)	0/159 (0,0%)	-	-
skórna infekcja bakteryjna	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
kwasicca	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
hipoa buminemia	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
paraneoplastyczne zapalenie mózgu i rdzenia	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
uderzenia gorąca	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
ból żołądkowo-jelitowy	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
spadek poziomu wodorowęglanu we krwi	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
wysypka (intertrigo)	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
grzybica woszczykowa	-	-	1/160 (0,6%)	0/159 (0,0%)	-	-
niewydolność nerek	-	-	0/160 (0,0%)	1/159 (0,6%)	-	-
śródmiąższowa choroba płuc	-	-	0/160 (0,0%)	3/159 (1,9%)	-	-

	ARCHER 1050		LUX-Lung 7		CTONG0901*	
	dakomitynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	afatynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)	erlotynib n/N (%)	gefitynib n/N (%)
krwawienie z odbytu	-	-	0/160 (0,0%)	1/159 (0,6%)	-	-
niewydolność szp ku kostnego	-	-	0/160 (0,0%)	1/159 (0,6%)	-	-
zapalenie wątroby	-	-	0/160 (0,0%)	1/159 (0,6%)	-	-
zmiany na paznokciach	-	-	-	-	0/128 (0,0%)	0/128 (0,0%)
jadłowstręt	-	-	-	-	0/128 (0,0%)	0/128 (0,0%)
wzrost poziomu bilirubiny	-	-	-	-	0/128 (0,0%)	3/128 (2,3%)

*W publikacji CTONG0901 odniesiono się jedynie do pojawiających się w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych $\geq 10\%$ pacjentów w którymkolwiek z ramion (niezależnie od stopnia nasilenia).

Skróty: ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa.

Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 wystąpiły:

- w badaniu ARCHER 1050 u 63% pacjentów w grupie dakomitynibu i 41% w grupie gefitynibu (różnica istotna statystycznie);
- w badaniu LUX-Lung 7 u 57% pacjentów w grupie afatynibu i 52% w grupie gefitynibu (różnica istotna statystycznie);
- w badaniu CTONG0901 u 5,4% pacjentów w grupie erlotynibu i 1,6% w grupie gefitynibu (brak różnic istotnych statystycznie).

W badaniu ARCHER 1050 najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia nasilenia były:

- u pacjentów leczonych dakomitynibem: trądzikowe zapalenie skóry (13,7% pacjentów vs 0% w grupie gefitynibu), biegunka (8,8% vs 0,9% w grupie gefitynibu) oraz zanokcica (7,5% vs 1,3% w grupie gefitynibu).
- u pacjentów leczonych gefitynibem: wzrost poziomu ALT (8,5% vs 2% w grupie dakomitynibu) i AST (4% vs 0% w grupie dakomitynibu) oraz progresja choroby (4,9% vs 3,5 w grupie dakomitynibu).

W badaniu LUX-Lung 7 najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia nasilenia były:

- u pacjentów leczonych afatynibem: biegunka (13%), wysypka lub trądzik (9%) oraz zmęczenie (6%),
- u pacjentów otrzymujących gefitynib: zwiększenie stężenia ALT / AST (9%) oraz wysypka lub trądzik (3%).

W badaniu CTONG0901 nie odnotowano przypadków śródmiąższowej choroby płuc.

Poważne zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami badania ARCHER 1050 poważne zdarzenia niepożądane z jakiegokolwiek przyczyny odnotowano u 62 (27%) z 227 pacjentów otrzymujących dakomitynib oraz u 50 (22%) z 224 pacjentów otrzymujących gefitynib.

W badaniu ARCHER 1050 poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (działania niepożądane) zgłaszano u 21 (9%) pacjentów otrzymujących dakomitynib i u 10 (4%) pacjentów otrzymujących gefitynib. Poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (10 [4%] pacjentów otrzymujących dakomitynib w porównaniu z żadnym otrzymującym gefitynib), zaburzenia skóry i podskórne (3 [1%] vs 0), zaburzenia oddechowe (2 [1%] vs 3 [1%]), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (3 [1%] vs. 2 [1%]), podwyższone stężenie enzymów wątrobowych (0 vs 3 [1%]), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (2 [1%] vs 0), infekcje (2 [1%] vs 1 [<1%]), zapalenie rogówki (1 [<1%] vs 0), ostre uszkodzenie nerek (1 [<1%] vs 0) i przewlekła białaczka szpikowa (1 [<1%] vs 0).

W badaniu LUX-Lung 7 poważne zdarzenia niepożądane związane z lekami (działania niepożądane) odnotowano u 17 (11%) pacjentów otrzymujących afatynib i 7 (4%) pacjentów otrzymujących gefitynib; najczęściej występowała biegunka (10 [6%] pacjentów otrzymujących afatynib w porównaniu z 1 [1%] pacjentami otrzymującymi gefitynib) i śródmiąższowa choroba płuc (4 [3%] pacjentów otrzymujących gefitynib w porównaniu z żadnymi pacjentami otrzymującymi afatynib).

Zgony

Zgony w badaniu ARCHER 1050 zarejestrowane przez badaczy jako zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22 (10%) pacjentów w grupie dakomitynibu i były spowodowane: postępującą chorobą (osiem), zapaleniem płuc (dwa), niewydolnością oddechową (dwa) i jednym z aspergilozą oskrzelowo-płucną, zawałem mózgu, śmiercią (odnotowane jako takie w formularzu opisu przypadku), biegunką, zakażeniem płuc, przerzuty do opon mózgowych, zespół dysfunkcji wielu narządów, przedawkowanie z powodu diazepamem, zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych. W grupie gefitynibu zgony odnotowane przez badaczy jako zdarzenia niepożądane wystąpiły u 20 (9%) pacjentów i były postępującą chorobą (11), dusznością (2) i jednym zawałem mózgu, zgonem (odnotowanym jako taki w opisie przypadku postaci), ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego, progresja nowotworów złośliwych, niedożywienie, wysięk opłucnowy i zapalenie płuc.

W okresie leczenia i do 28 dni po ostatniej dawce trzech pacjentów uczestniczących w badaniu ARCHER 1050 zmarło z powodu toksyczności badanego leku: 2 w grupie dakomitynibu (1 związany z nieleczonej biegunką i 1 związany z nieleczonymi cholelityzami / chorobą wątroby) i 1 w grupie gefitynibu (związane z zapaleniem esicy/ uchyłką jelita grubego/ pęknięciem powikłanym zapaleniem płuc).

W badaniu LUX-Lung 7 15 (9%) zgonów miało miejsce w grupie afatynibu (4 z powodu progresji nowotworu złośliwego, 1 z powodu zapalenia płuc, 1 z przerzutów do opon mózgowych, 1 z powodu udaru niedokrwiennego, 1 z powodu ostrej niewydolności oddechowej, 1 z powodu śródmiąższowej choroby płuc lub niewydolności oddechowej, 1 z powodu aspiracji zapalenia płuc, 1 z niewydolności oddechowej, 1 z krwotoku wątrobowego, 1 z niewydolności wielonarządowej, 1 z rany) i 1 z powodu śmierci z nieznaną przyczyną i 10 (6%) w grupie gefitynibu (2 z przerzutów do opon mózgowych, 1 z infekcją płuc, 1 z progresji nowotworów złośliwych, 1 z krwotoku mózgowego, 1 z aspiracji zapalenia płuc, 1 z niewydolności oddechowej, 1 z niewydolności nerek lub wątroby, 1 z niewydolności wielonarządowej i 1 z ogólnego pogorszenia stanu zdrowia. Wszystkie zgony z wyjątkiem jednego uznano za niezwiązane z leczeniem; jeden pacjent z grupy gefitynibu zmarł z powodu niewydolności wątroby i nerek związanej z narkotykami.

W badaniu CTONG0901 nie przedstawiono informacji dot. zgonów.

Przerwanie terapii

W badaniu ARCHER 1050 trwałe przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem wystąpiło u 22 (10%) z 227 pacjentów w grupie dakomitynibu oraz u 15 (7%) z 224 pacjentów w grupie gefitynibu.

Tymczasowe przerwanie terapii w badaniu ARCHER 1050 wystąpiło u 177 (78%) pacjentów w grupie dakomitynibu (mediana czasu tymczasowego odstawienia 0,5 miesiąca [IQR: 0,2; 0,99]) i 120 (54%) pacjentów w grupie gefitynibu (mediana czasu tymczasowego odstawienia 0,2 miesiąca [IQR: 0,1; 0,05]).

W badaniu LUX-Lung 7 10 (6%) pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem w każdej grupie leczenia.

W badaniu CTONG0901 nie przedstawiono informacji dot. przerwania terapii.

Redukcja dawki

W badaniu ARCHER 1050 zmniejszenie dawki wystąpiło u 150 (66%) z 227 pacjentów w grupie dakomitynibu; 87 (38%) pacjentów otrzymało jako najniższą dawkę 30 mg / dobę, a 63 (28%) pacjentów otrzymało jako najniższą dawkę 15 mg / dobę. Pacjentom pozwolono zwiększyć dawkę po tolerowaniu niższej dawki, a u 6 pacjentów nastąpiła ponowna eskalacja dawki. W grupie dakomitynibu mediana czasu trwania zmniejszenia dawki wyniosła 11,3 miesiąca (IQR: 4,8; 18,9), a mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 2,8 miesiąca (IQR: 1,3; 4,2). W grupie gefitynibu zmniejszenie dawki (dawkowanie co drugi dzień) wystąpiło u 18 (8%) z 224 pacjentów, a średni czas trwania zmniejszenia dawki wyniósł 5,2 miesiąca (IQR: 2,5; 7,9), zaś mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wynosiła 3,3 miesiąca (IQR: 2,4; 4,2).

W badaniu LUX-Lung 7 zmniejszenie dawki z powodu zdarzeń niepożądanych podjęto głównie z afatynibem (67 [42%] ze 160 pacjentów) zamiast z gefitynibem (3 [2%] ze 159 pacjentów), ale należy zauważyć, że gefitynib ma tylko jedną dawkę (250 mg) i w streszczeniu cech charakterystycznych produktu lub w informacjach dotyczących przepisywania nie określono schematu zmniejszania dawki.

W badaniu CTONG0901 nie przedstawiono informacji dot. redukcji dawki z powodu toksyczności.

3.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

3.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku weryfikacji i aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy dla opracowań wtórnych analitycy Agencji odnaleźli dwie publikacje spełniające kryteria włączenia (opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25. Opracowania wtórne zidentyfikowane przez analityków Agencji

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Najważniejsze wyniki i wnioski
<p>Li 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Cel:</u> Ocena zastosowania TKIs, (w monoterapii lub skojarzeniu) stosowanych w I linii leczenia pacjentów z NDRP i z mutacją w genie EGFR.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. <p>Przeszukano również abstrakty ze spotkań Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej i Światowej Konferencji na temat Raka Płuc (American Society of Clinical Oncology, the European Society for Medical Oncology, the World Conference on Lung Cancer)</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u> 01.2000 - 02.2019</p> <p><u>Metodyka:</u> Do przeglądu włączano prospektywne, randomizowane badania kliniczne II i III fazy.</p>	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją w genie EGFR, nieleczeni wcześniej systemowo.</p> <p><u>Interwencja/ Komparator:</u> afatynib (AFA), dakomitynib (DAK), erlotynib (ERL), ikotyn b (IKO), ozymertynib (OZY) lub złożenie terapii EGFR TKI z chemioterapią lub terapią standardową.</p> <p><u>Liczba włączonych badań: 17</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ARCHER 1050: DAK vs GEF; WJTOG3405: GEF vs CHEM; NEJ002: GEF vs CHEM; EURTAC: ERL vs CHEM; OPTIMAL: ERL vs CHEM; ENSURE: ERL vs CHEM; LUX-Lung 3: AFA vs CHEM; LUX-Lung 6: AFA vs CHEM; LUX-Lung 7: AFA vs GEF; FLAURA: OZY vs ERL/GEF; JO25576: ERL vs ERL + CHEM; NEJ026: ERL+BEW vs ERL; NEJ009: GEF+CHEM vs GEF; JMIT: GEF+CHEM vs GEF; CONVINCE: IKO vs CHEM; NEJ005: GEF+CHEM vs GEF → CHEM; Han 2017: GEF vs CHEM. <p><u>Liczba pacjentów: 4373</u></p>	<p>Autorzy wykonali metaanalizę sieciową dla następujących punktów końcowych: PFS, OS, ORR AEs.</p> <p>Gefitynib lub erlotynib uznano za standard opieki.</p> <p>Zastosowano model częstościowy (frequentist). W przypadku zdarzeń niepożądanych od 3 do 5 stopnia przeprowadzono tradycyjną metaanalizę parami przy użyciu ogólnej metody opartej na wariancji.</p> <p>W analizie sieci istniała heterogeniczność.</p> <p><u>Wyniki:</u> Dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) 3 najlepsze metody leczenia to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ozymertynib; 2) standard opieki + chemioterapia; 3) standard opieki + bewacyzumab; <p>Odpowiadające im wartości p-score wyniosły odpowiednio: 0,88, 0,79 i 0,75.</p> <p>Dla przeżycia całkowitego (OS) 3 najlepsze metody leczenia to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) standard opieki + chemioterapia; 2) ozymertynib; 3) dakomitynib; <p>Odpowiadające im wartości p-score wyniosły odpowiednio: 0,89, 0,85 i 0,64.</p> <p>Terapia skojarzona oparta na TKI spowodowała więcej toksyczności niż sam TKI.</p> <p><u>Wnioski autorów:</u> Ozymertyn b jest lepszą opcją jako leczenie I linii NDRP z mutacją EGFR pod względem skuteczności i tolerancji. W metaanalizie sieciowej ozymertynib miał najwyższy wynik p dla PFS i znalazł się na drugim miejscu pod względem OS.</p>
<p>Zhao 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania i konfliktu interesów</p>	<p><u>Cel:</u> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii I linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją EGFR.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, 	<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją w genie EGFR, nieleczeni wcześniej systemowo.</p> <p><u>Interwencja/ Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib (AFA), dakomitynib (DAK), erlotynib (ERL), gefitynib (GEF), ikotynib (IKO), ozymertynib (OZY)), • chemioterapia na bazie pemetreksedu, 	<p>Autorzy wykonali metaanalizę sieciową dla następujących punktów końcowych: PFS, OS, ORR AEs ≥ 3 stopnia.</p> <p>Zastosowano model bayesowski.</p> <p>Ocena heterogeniczności wykazała minimalną lub niską niejednorodność w połowie wszystkich porównań dotyczących różnych wyników w populacjach ogólnych i podgrupach. Wykryto jednak umiarkowaną do wysokiej heterogeniczność dla wybranych porównań.</p> <p><u>Wyniki:</u></p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Najważniejsze wyniki i wnioski
	<p>• kilka baz danych konferencji międzynarodowych</p> <p><u>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem:</u></p> <p>Do 20.05.2019 a w przypadku abstraktów i prezentacji z konferencji od 2014 do 2018 r.</p> <p><u>Metodyka:</u></p> <p>Do przeglądu włączano opublikowane i nieopublikowane randomizowane badania kliniczne.</p>	<p>• chemioterapia bez pemetreksedu,</p> <p>• leczenie skojarzone (afatynib z cetuksymabem (CET), erlotynib z bewacyzumabem (BEW), gefitynib z chemioterapią na bazie pemetreksedu i gefitynib z pemetreksedem).</p> <p><u>Liczba włączonych badań: 18</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ARCHER 1050: DAK vs GEF; • WJTOG3405: GEF vs CHEM; • NEJ002: GEF vs CHEM; • EURTAC: ERL vs CHEM; • OPTIMAL: ERL vs CHEM; • ENSURE: ERL vs CHEM; • LUX-Lung 3: AFA vs CHEM; • LUX-Lung 6: AFA vs CHEM; • LUX-Lung 7: AFA vs GEF; • FLAURA: OZY vs ERL/GEF; • JO25576: ERL vs ERL+CHEM; • NEJ026: ERL+BEW vs ERL; • SWOGS1403: AFA+CET vs AFA • NEJ009: GEF+CHEM vs GEF; • JMIT: GEF+CHEM vs GEF; • CONVINC: IKO vs CHEM; • Han 2017: GEF vs CHEM; GEF+CHEM vs GEF; GEF+CHEM vs CHEM; • CTONG0901: ERL vs GEF. <p><u>Liczba pacjentów: 4628</u></p>	<p>Pod względem czasu przeżycia bez progresji (PFS) ozymertyn b przyniósł nie tylko najlepszą korzyść ze wszystkich monoterapii EGFR TKI (w porównaniu do dakomitynibu różnice NS - HR=0,74 (95% CI: 0,55; 1,00), zaś w przypadku pozostałych różnice IS - w porównaniu do afatynibu HR=0,52 (95% CI: 0,40; 0,68), erlotynibu HR=0,48 (95% CI: 0,40; 0,57), gefityn bu HR=0,44 (95% CI: 0,37; 0,52), iкотynibu HR=0,39 (95% CI: 0,24; 0,62)), ale także znaczące korzyści w porównaniu z terapią złożoną: afatynibem i cetuksymabem - HR=0,44 (95% CI: 0,28; 0,71) oraz gefityn bem i pemetreksedem - HR=0,65 (95% CI: 0,46; 0,92). Wykazano, że skuteczność chemioterapii na bazie gefitynibu i pemetreksedu jest podobna do ozymertynibu - HR=0,95; (95% CI: 0,72; 1,24), zapewniając najlepsze przeżycie bez progresji choroby.</p> <p>Pod względem przeżycia całkowitego (OS) ozymertynib i chemioterapia oparta gefityn bie z pemetreksedem również cechowała się podobną skutecznością - HR=0,94 (95% CI: 0,66; 1,35). Zaobserwowano również znaczne różnice w porównaniu z większością innych monoterapii. Podobną skuteczność stwierdzono między dakomitynibem a afatynibem, a także wśród erlotynibu, gefityn bu, iкотynibu, chemioterapii opartej na pemetreksedzie, chemioterapii bez pemetreksedu i afatyn bu z cetuksymabem, ponieważ ilorazy ryzyka były zbliżone do 1.</p> <p>Prawdopodobieństwo zrankingowania na pierwszym miejscu pod względem przeżycia bez progresji było największe dla ozymertynibu (57%), pod względem przeżycia całkowitego dla terapii gefitynib + chemioterapia oparta na pemetreksedzie (49%), podobnie dla obiektywnej odpowiedzi (75%), a w przypadku działań niepożądanych ≥ 3 stopnia dla skojarzenia erlotyn bu i bewacyzumabu.</p> <p><u>Wnioski autorów:</u></p> <p>Ozymertyn b i gefitynib + pemetreksed były powiązane z najlepszym przeżyciem bez progresji i przeżyciem całkowitym u pacjentów z zaawansowanym NSCLC z mutacją EGFR w porównaniu z innymi metodami leczenia pierwszego rzutu.</p>

Oba odnalezione przeglądy cechowały się krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2 (stwierdzono po 2 wady w domenach krytycznych).

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

Na stronach internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem produktu leczniczego Vizimpro.

Na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu Vizimpro. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA. Najczęściej raportowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (19) i zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (16).

3.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dakomitynibu stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie dakomitynibu z gefitynibem na podstawie badania ARCHER 1050 wykazało, że oceniana interwencja przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z komparatorem – hazard względny wyniósł 0,76 (95% CI: 0,58; 0,99). Mediana OS wyniosła 34,1 miesiąca dla ramienia dakomitynibu w porównaniu do 26,8 miesiąca dla ramienia gefitynibu. Podobne wyniki dotyczą przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) zarówno w ocenie niezależnego komitetu oceniającego jak i badacza - hazard względny wyniósł odpowiednio 0,59 (95% CI: 0,47; 0,74) i 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78) a różnice były istotne statystycznie. Mediana PFS wyniosła 14,7 miesiąca w grupie dakomitynibu i 9,2 miesiąca w grupie gefitynibu. Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 75% pacjentów w grupie dakomitynibu oraz 72% w grupie gefitynibu, przy czym różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Odnotowano również statystycznie istotną różnicę w globalnej jakości życia między na niekorzyść dakomitynibu, jednak nie była ona istotna klinicznie.

Metaanaliza sieciowa wnioskodawcy wykazała, że w zakresie OS dakomitynib wykazuje istotną statystycznie wyższość w porównaniu do gefitynibu. W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Wyniki metaanalizy sieciowej w zakresie PFS w ocenie IRC wskazują na istotną statystycznie wyższość terapii dakomitynibem w porównaniu z gefitynibem i afatynibem (analiza podstawowa). Dla porównania dakomitynibu z erlotynibem nie wykazano istotnych statystycznie różnic (analiza podstawowa). Natomiast dla PFS ocenianego przez badaczy wykazano wyższość terapii dakomitynibem jedynie w porównaniu do gefitynibu. Dla pozostałych porównań nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa w ramach porównania bezpośredniego na podstawie badania ARCHER 1050 wykazała, że terapie dakomitynibem i gefitynibem mają podobny profil bezpieczeństwa dla liczby zdarzeń niepożądanych ogółem niezależnie od stopnia nasilenia, jednak analiza zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść dakomitynibu (63% vs 41% pacjentów). Podobne wyniki można zaobserwować w badaniu LUX-Lung 7 porównującego afatynib z gefitynibem – obie interwencje mają podobny profil bezpieczeństwa dla liczby zdarzeń niepożądanych ogółem niezależnie od stopnia nasilenia, zaś dla zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia istnieją istotne statystycznie różnice na niekorzyść afatynibu. W przypadku badania CTONG0901 porównującego erlotynib z gefitynibem nie podano informacji o liczbie odnotowanych zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny, zaś dla zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Należy jednak zauważyć, że odsetek raportowanych w badaniu zdarzeń jest znacząco niższy niż w badaniach ARCHER 1050 i LUX-Lung 7. Może to wynikać krótszego czasu obserwacji w badaniu CTONG0901 (mediana 22,1 mies.) w porównaniu z obserwacją w badaniach ARCHER 1050 (mediana 31,3 mies.) i LUX-Lung 7 (mediana 42,6 mies.). Ponadto badanie CTONG0901 dotyczyło leczenia I i II linii, przy czym należy mieć na uwadze że wyniki dla I linii mogą być zaburzone. Między analizowanymi badaniami odnotowano też różnice pod kątem czasu ekspozycji na leczenie i rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych. Wskazane wyżej rozbieżności uniemożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami w zakresie bezpieczeństwa.

Do analizy wnioskodawcy włączono również trzy opracowania wtórne. Wyniki i wnioski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki i wnioski z opracowań wtórnych

Badanie	Wyniki i wnioski
Lin 2018	<p>W opracowaniu dokonano syntezy ilościowej wyników, wykonano metaanalizę sieciową dla jednego punktu końcowego (PFS).</p> <p>Autorzy przeglądu traktowali erlotynib i gefitynib jako standardową terapię i w stosunku do takiego komparatora porównali pozostałe analizowane interwencje (ERL i GEF charakteryzowały się porównywalną skutecznością). W analizie sieci istniała heterogeniczność i niespójność.</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>HR dla porównania DAK vs GEF/ERL w zakresie PFS wyniósł: HR = 0,80 (95% CI: 0,60; 1,06). W analizie zbiorczej populacji, 3 TKI o najwyższym prawdopodobieństwie korzyści to ozymertyn b, dakomitynib i afatyn b, z P-scores</p>

Badanie	Wyniki i wnioski
	<p>odpowiednio 91%, 78% i 46%. W porównaniu z ERL/GEF ozymertyn b był związany z największą poprawą (IS) w subpopulacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyzn (HR=0,79 (95% CI: 0,68; 0,92)), • nie-Azjatów (HR=0,63 (95% CI: 0,40; 0,98)), • palaczy (HR=0,73 (95% CI: 0,56; 0,95)) • pacjentów z mutacją Del19 (HR=0,69 (95% CI: 0,54; 0,90)). <p>W przypadku Azjatów dakomitynib wykazał NS przewagę nad pozostałymi TKI EGFR i uplasował się na pierwszej pozycji (HR = 0,75 (95% CI: 0,43; 1,29)).</p> <p>TKIs pierwszej (GEF i ERL) oraz drugiej (DAK i AFA) generacji, charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Do najczęściej pojawiających się zdarzeń niepożądanych należały wysypka oraz biegunka. Zgony związane z toksycznością były rzadkie.</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Dakomityn b znalazł się na drugim miejscu pod względem prawdopodobieństwa odnoszonych korzyści w zakresie PFS w porównaniu do GEF/ERL, z wyjątkiem analizy przeprowadzonej w podgrupie pacjentów z Azji, w przypadku której dakomitynib znalazł się na pierwszym miejscu.</p>
<p>Holleman 2019</p>	<p>Autorzy wykonali metaanalizę sieciową dla następujących punktów końcowych: PFS, OS, ORR, AEs.</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Ozymertyn b charakteryzował się wyższą skutecznością w zakresie PFS i OS w porównaniu z pozostałymi TKI (prawdopodobieństwo na poziomie 99% i 85%, co wskazuje na najdłuższy odpowiednio PFS i OS w porównaniu z innymi TKI).</p> <p>Dakomityn b wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność w zakresie OS w porównaniu do GEF: HR=0,77 (95% CI: 0,58; 0,99) oraz tendencję (brak różnic IS) do wydłużania OS w porównaniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ERL: HR=0,79 (0,56; 1,08) • AFA: HR=0,88 (95% CI: 0,63; 1,21) <p>W przypadku porównania z ozymertynibem wykazano tendencję (brak różnic IS) na niekorzyść ocenianej technologii względem komparatora: HR=1,20 (95% CI: 0,84; 1,77).</p> <p>Dakomityn b wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność w zakresie PFS w porównaniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GEF: HR=0,59 (95% CI: 0,47, 0,74), • ERL: HR=0,70 (95% CI: 0,52, 0,93), • AFA: HR=0,69 (95% CI: 0,51, 0,91). <p>W przypadku porównania z ozymertynibem wykazano tendencję (brak różnic IS) na niekorzyść ocenianej technologii względem komparatora: HR=1,41 (95% CI: 1,06, 1,91).</p> <p>W zakresie ORR najwyższą skutecznością charakteryzowały się afatynib i ozymertynib z prawdopodobieństwem 46% dla obu leków. Jednak rozkład prawdopodobieństwa bycia najlepszym nie różnił się znacząco w przypadku ORR.</p> <p>Do najczęściej pojawiających się zdarzeń niepożądanych należały wysypka oraz biegunka. Biegunka występowała częściej u pacjentów leczonych afatynibem lub dakomitynibem. Gefityn b, erlotynib i ozymertynib wykazywały łagodne ryzyko występowania biegunki, natomiast chemioterapia niskie ryzyko.</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Dakomityn b znalazł się na drugim miejscu pod względem odnoszonych korzyści w zakresie PFS (na pierwszej pozycji był ozymertynib).</p> <p>Ze względu na wysoką skuteczność i łagodną toksyczność, to ozymertynib jest wskazany jako najkorzystniejszy TKI pierwszego rzutu w analizowanej populacji.</p>
<p>Franek 2019</p>	<p>Autorzy wykonali metaanalizę sieciową dla następujących punktów końcowych: PFS, OS. W analizie OS nie uwzględniono ozymertynibu.</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <p>Dakomityn b wykazywał tendencję (brak różnic IS) do poprawy OS w porównaniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AFA: HR=0,89 (95% CI: 0,61; 1,29), • ERL: HR=0,81 (95% CI: 0,45; 1,47), <p>oraz znaczącą poprawę (różnice IS) w porównaniu z GEF: HR=0,76 (95% CI: 0,58; 0,99).</p> <p>Dakomityn b wykazuje istotną statystycznie przewagę do zwiększenia PFS IRC w porównaniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ERL: HR=0,48 (95% CI: 0,25; 0,91), • GEF: HR=0,59 (95% CI: 0,47; 0,74), <p>oraz tendencję (brak różnic IS) do zwiększenia PFS IRC względem AFA: HR=0,80 (95% CI: 0,57; 1,13).</p>

Badanie	Wyniki i wnioski
	<p>W przypadku porównania DAK z OZY wykazano tendencję (brak różnic IS) na niekorzyść ocenianej technologii względem komparatora: HR=1,31 (95% CI: 0,96; 1,81).</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Prawdopodobieństwo zrankingowania na pierwszej pozycji pod kątem korzyści w zakresie OS było największe dla dakomitynibu (63,2%), a następnie erlotynibu (19,1%), afatynibu (16,3%) i gefitynibu (0,2%).</p> <p>Najwyższe prawdopodobieństwo zrankingowania na pierwszej pozycji pod kątem korzyści w zakresie PFS miał ozymertynib (95,1%), a następnie dakomitynib (4,6%), afatynib (0,2%), erlotynib (0,1%) i gefitynib (0,0%).</p>

Metaanaliza wnioskodawcy obejmuje generalnie te same badania co odnalezione przeglądy (z wyjątkiem badania dla ozymertynibu co omówiono poniżej) i te same punkty końcowe (z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych zmetaanalizowanych w publikacji Holleman 2019). Wyniki pochodzące z metaanaliz sieciowych zawartych w opracowaniach wtórnych są tożsame z wynikami analizy wnioskodawcy, tj. wykazują przewagę dakomitynibu nad afatynibem, gefitynibem i erlotynibem w zakresie OS i PFS. Należy jednak zauważyć, że wnioskodawca nie uwzględnił w swojej analizie jako komparatora ozymertynibu, wyjaśniając, że na czas składania wniosku refundacyjnego nie był on refundowany ze środków publicznych. Analitycy Agencji uznali, że ozymertynib mógłby stanowić komparator dodatkowy, z uwagi na niedawną ocenę tej substancji w I linii leczenia pacjentów z NDRP z mutacją EGFR. Jednocześnie ozymertynib był uwzględniany w metaanalizach opisanych w opracowaniach wtórnych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie trzy publikacje (Lin 2018, Holleman 2019, Franek 2019) wskazują, że ozymertynib charakteryzował się wyższą skutecznością w porównaniu z pozostałymi EGFR TKI w zakresie PFS oraz w zakresie OS (wyjątek publikacja Franek 2019, gdzie w analizie OS nie uwzględniono ozymertynibu). Dakomitynib plasował się natomiast na drugiej pozycji w rankingu pod kątem skuteczności (wyjątek Franek 2019, gdzie był na pozycji pierwszej z uwagi na brak uwzględnienia OZY w metaanalizie dla przeżycia całkowitego). Profil bezpieczeństwa analizowano jedynie w publikacji Holleman 2019 i wykazano, że spośród analizowanych leków stosowanie dakomitynibu wiązało się z wielokrotnie większą szansą wystąpienia biegunki (max: ponad 14-krotnie względem erlotynibu; min: ponad 70% względem afatynibu) oraz wysypki (max: 275-krotnie względem gefitynibu; min: 11-krotnie względem ozymertynibu), co potwierdza kierunek wnioskowania z analizy wnioskodawcy, choć analiza bezpieczeństwa była wykonana jedynie w formie zestawienia tabelarycznego.

Analizy Agencji uznali to podejście za zasadne. Skonfrontowano je również z podejściem zastosowanym w odnalezionych opracowaniach wtórnych. W publikacji Holleman 2019 autorzy wskazują, że ze względu na ograniczoną liczbę badań na ramię terapeutyczne, wybór [redacted] uznano za właściwy, ponieważ ocena heterogeniczności jest utrudniona. Natomiast w NMA w publikacji Franek 2019 testowano zastosowanie zarówno modelu efektów stałych jak i modelu efektów zmiennych. Ponieważ każde porównanie par w ocenianych sieciach obejmowało tylko jedną próbę, DIC były identyczne między modelami efektów stałych i losowych. Modele z efektami losowymi wytworzyły jednak wysoce nieprecyzyjne i nieprawdopodobne przedziały ufności. W związku z tym jako model podstawowy dla NMA Franek 2019 wybrano model efektów stałych.

Autorzy wspomnianych opracowań wtórnych w różny sposób odnieśli się do oceny heterogeniczności badań. W publikacji Lin 2018 autorzy wskazują, że heterogeniczność była widoczna w analizie zbiorczej i analizie podgrup. Źródłami różnorodności były: rasy pacjentów, schematy chemioterapii, typy mutacji EGFR i modele prób (between-trial designs). Heterogeniczność była trudna do zniwelowania nawet przy użyciu danych poszczególnych pacjentów. Z kolei w publikacji Holleman 2019 autorzy stwierdzili, że nie można odpowiednio ocenić heterogeniczności. Wnioskodawca odniósł się do źródeł zmienności dla ocenianego efektu tylko w przypadku analizy bezpieczeństwa. W przypadku analizy skuteczności nie przedstawiono informacji nt. oceny jednorodności badań warunkującej wiarygodne porównanie w ramach NMA. Ponadto warto zauważyć, że badania różniły się pod kątem charakterystyki uczestników (np. rasa, stan kliniczny wg ECOG) czy też interwencji (chemioterapia stanowiąca wspólną referencję).

Opiniowany przez Agencję ekspert kliniczny (Prof. dr hab. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) w swojej opinii wskazał na ocenę według klasyfikacji European Society of Medical Oncology – Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), wg której dakomitynib został przyporządkowany do kategorii 3. Ta kategoria nie oznacza znaczących klinicznie korzyści ze stosowania danej terapii. W karcie oceny dakomitynibu wskazano na zysk PFS i OS oraz brak poprawy jakości życia i wzrost toksyczności. [Źródło: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-magnitude-of-clinical-benefit-scale/scorecard-141-1>; dostęp 26.05.2020 r.] W ocenie eksperta klinicznego to zastrzeżenia dotyczące tolerancji leczenia stanowiły uzasadnienie dla przyznania dla dakomitynibu kategorii 3. w ramach oceny wartości leku.

4. 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.

4.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

4.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego preparatu Vizimpro (dakomitynib), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. non-small cell lung cancer) oraz aktywującą mutacją w genie EGFR (receptor naskórkowego wzrostu, ang. epidermal growth factor receptor), u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji – Vizimpro (dakomitynib) są erlotynib, gefitynib oraz afatynib, leki objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.6.

Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), przy czym pacjent (świadczeniobiorca) nie partycypuje w tych kosztach. Ze względu na zakładany sposób finansowania dakomitynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [dakomitynib, afatynib, gefitynib oraz erlotynib], koszt podania leczenia, monitorowania leczenia, opieki terminalnej) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii oraz przy kosztach premedykacji ponoszonych przed zastosowaniem niektórych analizowanych schematów chemioterapii), dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

Technika analityczna

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest wykazanymi w ramach analizy klinicznej istotnymi statystycznie różnicami na korzyść dakomitynibu względem analizowanych technologii opcjonalnych w zakresie ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych tj. przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, odsetek obiektywnych odpowiedzi.

Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont analizy. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów [redacted], horyzont ten został ograniczony do 15 lat (99% pacjentów w ramieniu dakomitynibu umiera w ciągu 15 lat), co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami.

Model

[redacted] Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz danych odnośnie prawdopodobieństwa zgonu dla populacji Polski. W analizie wykorzystano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. partitioned survival model). W modelu wyróżniono trzy stany zdrowia: choroba bez progresji, progresja choroby i zgon. Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania ARCHER 1050 (badanie bezpośrednio porównujące dakomitynib z gefitynibem) oraz dane pochodzące z metaanalizy sieciowej (dane umożliwiające porównanie dakomitynibu względem pozostałych technologii opcjonalnych).

4.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji docelowej

Analizowano populację wcześniej nieleczonych z powodu zaawansowanego nowotworu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV lub nawracający NDRP oraz potwierdzoną aktywną mutacją w genie EGFR. Populacja zgodna z kryteriami włączenia pacjentów do badania ARCHER 1050 — badanie stanowiące główne źródło danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dakomitynibem [Wu 2017].

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty związane z:

- zakupem leków [koszt substancji czynnych (substancje stosowane w ramach I linii leczenia tj. dakomitynib, afatynib, erlotynib, gefitynib oraz substancje stosowane w ramach II i III linii leczenia tj. ozymertynib oraz substancje stosowane w ramach chemioterapii)];
- podaniem leków stosowanych w ramach I oraz kolejnych linii leczenia;
- monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta do progresji choroby;
- monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów po progresji choroby;
- najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care);
- opieką terminalną;
- leczeniem zdarzeń niepożądanych.

W każdym przypadku [z wyjątkiem dakomitynibu, którego koszt przyjęto na podstawie danych przekazanych przez firmę] ceny leków Wnioskodawca przyjął z komunikatu DGL za marzec 2019 roku (ceny obliczono na podstawie informacji odnośnie liczby zrefundowanych opakowań danego leku oraz kwoty refundacji przeznaczonej na dany lek w ostatnim dostępnym miesiącu, tj. dane z aktualnego komunikatu DGL pomniejszone o dane z poprzedniego komunikatu DGL).

Szczegółowe informacje na temat kosztów znajdują się w AE Wnioskodawcy Rozdział 2.5.

Dawkowanie leków

Zużycie Vizimpro (dakomitynib), erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu oszacowano na podstawie dawkowania wskazanego w Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Koszty interwencji

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Vizimpro (dakomitynib) w ramach programu lekowego „Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Proponowana cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu Vizimpro przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Ceny preparatu Vizimpro

Koszt dwóch uwzględnionych technologii opcjonalnych tj. afatynibu oraz erlotynibu Wnioskodawca oszacował na podstawie danych sprzedażowych DGL za marzec 2019. Na podstawie informacjami przedstawionych w aktualnych Obwieszczeniu MZ ustalono jakie preparaty, zawierające analizowane substancje, są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. W przypadku gefitynibu ze względu na wejście do refundacji (od 1.09.2019) odpowiedników o znacznie niższej cenie niż cena raportowana w danych NFZ DGL, w analizie przyjęto koszt gefitynibu na poziomie limitu z aktualnego Obwieszczenia MZ.

Tabela 28. Koszt technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie

Nazwa substancji	Koszt za mg wg DGL [PLN]	Dawka [mg]	Koszt stosowania na cykl tj. 28 dni NFZ [PLN]
Afatyn b	5,1267	40	5 741,90
Erlotynib	1,3783	150	5 788,91
Gefitynib	0,8247	250	1 270,08

Model

W analizie wykorzystano model oparty na strategii modelowania PSM (ang. partitioned survival model), w przypadku której odsetki pacjentów znajdujących się w danym stanie zdrowia szacowane są na podstawie parametrycznych krzywych przeżycia dopasowanych do danych pochodzących z badań klinicznych (dane odnośnie PFS oraz OS). W modelu uwzględniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowia.

1. choroba bez progresji — pacjenci, którzy żyją bez progresji choroby i otrzymają pierwszą linię leczenia;
2. progresja choroby — pacjenci, którzy żyją z postępującą chorobą i otrzymują drugą lub trzecią linię leczenia lub stosują BSC — najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care);
3. zgon — stan pochłaniający.

W celu określenia odsetka pacjentów znajdujących się w poszczególnych stanach zdrowia wykorzystano krzywe PFS i OS. Krzywa PFS określa jaki odsetek pacjentów znajduje się w stanie wolnym od progresji, natomiast krzywa OS określa jaki odsetek pacjentów żyje w danym momencie modelu. Pozostali pacjenci tj. pacjenci żyjący minus pacjenci w stanie bez progresji choroby, znajdują się w stanie progresji choroby. Ponadto w modelu uwzględniono również dane odnośnie czasu leczenia w pierwszej oraz w kolejnych liniach leczenia. Czas do zakończenia leczenia określa, czy i kiedy pacjenci przerywają leczenie. W przypadku I linii leczenia, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, przyjęto, że czas leczenia jest równy PFS.

W modelu wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie zdrowia wolnym od progresji choroby. Pod koniec każdego 28-dniowego cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu progresji choroby lub zgonu. W modelu uwzględniono maksymalnie dwie kolejne linie aktywnego leczenia. Kolejne linie leczenia tj. pierwsza, druga, trzecia linia leczenia oraz BSC, analizowane są oddzielnie, dzięki czemu można zróżnicować wartości użyteczności dla poszczególnych analizowanych linii leczenia. Przejścia między kolejnymi liniami zależą od czasu leczenia w danej linii — informacje opracowane na podstawie danych literaturowych. W przypadku wystąpienia progresji choroby podczas I linii leczenia, część pacjentów otrzyma aktywne leczenie w II linii, natomiast pozostali pacjenci otrzymają BSC. Następnie część pacjentów, u których wystąpi progresja podczas II linii leczenia przejdzie do aktywnego leczenia w III linii, a pozostali, podobnie jak w przypadku progresji podczas I linii leczenia, otrzymają BSC. Wszyscy pacjenci, u których wystąpi progresja choroby podczas III linii leczenia otrzymają BSC. Ponadto, w każdym z analizowanych stanów zdrowia jak i w przypadku wszystkich analizowanych linii pacjent może umrzeć. Koszty i użyteczności związane z poszczególnymi liniami leczenia przypisywane są w każdym cyklu.

W modelu uwzględniono dwa kluczowe punkty końcowe z zakresu skuteczności tj. krzywe OS i PFS dla dakomitynibu oraz gefitynibu. W celu uzyskania powyższych krzywych przeanalizowano dane z poziomu pacjenta raportowane w badaniu ARCHER 1050.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących dakomitynib z afatynibem oraz erlotynibem, przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA) porównującą wyżej wymienione terapie w sposób pośredni (w metaanalizie sieciowej uwzględniono również wyniki dla porównania dakomitynibu z gefitynibem).

W NMA uwzględniono 16 badań. NMA przeprowadzono przy wykorzystaniu oprogramowania R oraz narzędzia RStudio.

W przypadku wyników uwzględnionych w modelu ekonomicznym jako ramię referencyjne dla wszystkich porównań wykorzystano gefitynib (tj. dakomitynib vs gefitynib, erlotynib vs gefitynib, afatynib vs gefitynib). W przypadku uwzględnienia wyników z NMA jako głównego źródła danych w zakresie skuteczności porównywanych interwencji, dla gefitynibu wykorzystano krzywe parametryczne dopasowane do danych z badania ARCHER 1050, a krzywe dla pozostałych substancji (dakomitynibu, erlotynibu i afatynibu) uzyskano poprzez zastosowanie HR (HR dla porównania powyżej wymienionych substancji względem gefitynibu) do krzywych gefitynibu. NMA przeprowadzono w oparciu o HR. NMA oparto na założeniu proporcjonalnego hazardu (PH, ang. proportional hazard) tj. przyjęto, że HR nie zależy od czasu (wartości hazardu są stałe w okresie całej obserwacji).

Kolejne linie leczenia

W modelu, część pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, ma możliwość przejścia do aktywnego leczenia w II-III linii.

W modelu nie uwzględniono skuteczności kolejnych linii leczenia, tj. linii stosowanych po progresji podczas I linii leczenia. Założono, że skuteczność kolejnych linii leczenia została uwzględniona w krzywych przeżycia obserwowanych dla I linii leczenia. Kolejne linie leczenia wpływają jedynie na koszty oraz szacunki użyteczności.

W modelu uwzględniono, że nie wszyscy pacjenci kwalifikują się do aktywnego leczenia po progresji choroby (np. ze względu na stan zdrowia). Pacjenci, którzy nie kwalifikują się do aktywnego leczenia w kolejnych liniach otrzymują BSC.

Ze względu na brak danych odnośnie odsetka pacjentów kwalifikujących się do kolejnych linii leczenia w zależności od substancji stosowanej w ramach I linii leczenia, w przypadku wszystkich analizowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej (tj. dakomitynib, gefitynib, erlotynib, afatynib) przyjęto takie same proporcje.

W Polsce pacjenci, u których wystąpiła progresja podczas I linii leczenia afatynibem, gefitynibem oraz erlotynibem, mogą otrzymać w ramach II linii ozymertynib (substancja refundowana w ramach programu lekowego B.6.). Do leczenia ozymertynibem kwalifikowani są jedynie pacjenci z mutacją T790M w genie EGFR.

Przyjęto, że niezależnie od substancji stosowanej w ramach I linii leczenia, w kolejnych liniach leczenia pacjenci otrzymają takie same leczenie. Czas leczenia substancjami uwzględnionymi w ramach II i III linii opracowano na podstawie danych literaturowych.

Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na fakt, że populacja pacjentów uwzględnionych w badaniu ARCHER 1050 odpowiada wnioskowanej populacji oraz biorąc pod uwagę, że badanie ARCHER 1050 stanowiło główne źródło danych wykorzystanych w modelu odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa dakomitynibu jak również gefitynibu, w modelu uwzględniono wartości użyteczności oszacowane na podstawie danych raportowanych w badaniu ARCHER 1050.

W badaniu ARCHER 1050 jakość życia zależna od stanu zdrowia (HRQOL) oceniana była przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D-3L. Na podstawie wyników badania ARCHER 1050 oszacowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących dakomitynib oraz gefitynib w ramach I linii leczenia EGFR+ NDRP — pacjenci w stanie zdrowia wolnym od progresji.

W modelu oprócz wartości użyteczności dla pacjentów leczonych w I linii uwzględniono również wartości użyteczności dla pacjentów stosujących kolejne linie leczenia tj. II, III linia leczenia oraz dla pacjentów leczonych BSC. Powyższe wartości użyteczności opracowano na podstawie zidentyfikowanych danych literaturowych. W przypadku kolejnych linii leczenia (II oraz III linia leczenia) wyróżniono odrębne wartości użyteczności dla TKI stosowanych w ramach kolejnych linii leczenia oraz dla chemioterapii.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy: 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

4.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

4.2.1. Wyniki analizy podstawowej

1) Dakomitynib vs gefitynib

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

2) Dakomitynib vs afatynib

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

3) Dakomitynib vs erlotynib

[Redacted]

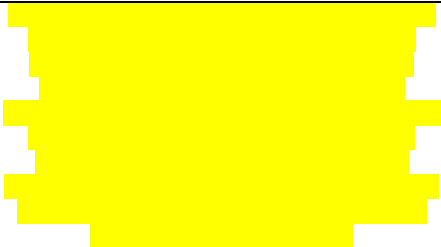
4.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia tj. źródło danych odnośnie analizy skuteczności, sposób oceny PFS, alternatywne modele parametryczne dla krzywej OS i PFS;
- wartości użyteczności.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tabela 33. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty: 0% Efekty zdrowotne: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016.
B	Horyzont czasowy	Dożywni horyzont czasowy (15 lat)	3 lata	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badań, na podstawie których szacowano wartości parametrów z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano horyzont czasowy najbardziej zbliżony do horyzontu czasowego badania ARCHER 1050.
C — scenariusz uwzględniony jedynie w przypadku porównania dakomitynibu z gefitynibem	Źródło danych odnośnie analizy skuteczności	Badanie ARCHER 1050	Wyniki NMA	Jako główne źródło danych dla porównania dakomitynibu z gefitynibem wykorzystano dane pochodzące z badania bezpośrednio porównującego obie interwencje, w ramach analizy wrażliwości jako źródło danych dla porównania dakomitynibu z gefitynibem testowano wyniki uzyskane z NMA (wyniki uzyskane z NMA stanowiły główne źródło danych dla porównania dakomitynibu z pozostałymi komparatorami).
D	Sposób oceny PFS	PFS oceniane przez Niezależny Komitet Oceniający	PFS oceniane przez badacza	PFS oceniane przez IRC stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ARCHER 1050.
E1	Model parametryczny dla OS i PFS	Weibulla	Gompertza	
E2			Uogólniony gamma	
F	Wartości użyteczności dla pacjentów stosujących aktywne leczenie w II linii	TKI: 0,805 Chemioterapia: 0,778	TKI: 0,740 Chemioterapia: 0,740	W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności raportowane w publikacji Betranou 2017 — analiza ekonomiczna, w której raportowano wartości użyteczności dla pacjentów z EGFR+ NDRD, stosujących ozymertynib lub chemioterapię w ramach II linii leczenia (pacjenci po progresji podczas leczenia TKI w ramach I linii) — populacja zgodna z uwzględnioną w modelu. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości raportowane w badaniu Chouaid 2013 — wartości użyteczności raportowane dla populacji pacjentów z NDRP leczonych w ramach II linii (brak rozróżnienia wartości użyteczności dla TKI i dla chemioterapii).

EGFR — receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); **IRC** — Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*); **NDRP** — niedrobnokomórkowy rak płuca; **NMA** — metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); **OS** — całkowite przeżycie (ang. *overall survival*); **PFS** — przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); **TKI** — inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*).

1) Dakomitynib vs gefitynib

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2) Dakomitynib vs afatynib

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3) Dakomitynib vs erlotynib

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. 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	Analizowano populację wcześniej nieleczonych z powodu zaawansowanego nowotworu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym NDRP w stadium zaawansowania IIIB/IV lub nawracający NDRP oraz potwierdzoną aktywną mutacją w genie EGFR.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór afatynibu, erlotynbu oraz gefitynibu jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Uwagi dot. zastosowanej techniki analitycznej przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), przy czym pacjent (świadczeniobiorca) nie partycypuje w tych kosztach. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii oraz przy kosztach premedykacji ponoszonych przed zastosowaniem niektórych analizowanych schematów chemioterapii), dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny. W ramach przeglądu odnaleziono badania bezpośrednio porównujące dakomitynib z gefitynibem, w którym dla wszystkich analizowanych punktów wykazano IS przewagę. Natomiast w oparciu o przegląd systematyczny nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących dakomitynib z pozostałymi komparatorami. W związku z tym Wnioskodawca wykonał metaanalizę sieciową dla dakomitynibu w porównaniu z afatynibem i erlotynibem.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont analizy. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów, horyzont ten został ograniczony do 15 lat (99% pacjentów w ramieniu dakomitynibu umiera w ciągu 15 lat). Wybrany horyzont pozwala na odzwierciedlenie istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami. Dodatkowo w analizie wrażliwości Wnioskodawca testował krótszy, 3-letni horyzont czasowy, najbardziej zbliżony do horyzontu czasowego badania ARCHER 1050 (badanie, które stanowiło główne źródło danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dakomitynibu).
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	W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów. W analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stop 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach Wnioskodawcy wartość użyteczności zaczerpnięto z badania ARCHER 1050 w związku z tym, iż nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano wartości użyteczności dla wnioskowanej populacji. Zidentyfikowane wartości użyteczności dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. populacji pacjentów z NDRP lub raportowane były dla kolejnej linii leczenia. W modelu oprócz wartości użyteczności dla pacjentów leczonych w I linii uwzględniono również wartości użyteczności dla pacjentów stosujących kolejne linie leczenia tj. II, III linia leczenia oraz dla pacjentów leczonych BSC. Powyższe wartości użyteczności opracowano na podstawie zidentyfikowanych danych literaturowych. [redacted]
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Ograniczenia i założenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

- „Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących dakomitynib z afatynibem oraz erlotynibem, głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu w zakresie porównania dakomitynibu z wyżej wymienionymi komparatorami, były wyniki porównania pośredniego. Ze względu na umiarkowaną jakość badania CTONG0901, stanowiącego porównanie erlotynibu z gefitynibem [redacted], przez co konieczne było przeprowadzenie metaanalizy sieciowej. Porównania pośrednie bądź metaanalizy sieciowe cechują się niższą wiarygodnością, niż dowody pochodzące z porównań bezpośrednich, co stanowi ograniczenie danych odnośnie skuteczności analizowanych interwencji uwzględnionych w modelu ekonomicznym.
- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie. Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, które w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, zalecają przyjęcie dożywotniego horyzontu, co z kolei zazwyczaj wiąże się z koniecznością ekstrapolacji danych pochodzących z badań klinicznych. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. w ramach analizy wrażliwości testowano różne modele parametryczne oraz krótszy horyzont czasowy analizy — horyzont zbliżony do horyzontu badania ARCHER 1050.
- W modelu uwzględniono opcję aktywnego leczenia pacjentów w II linii leczenia (pacjenci po progresji podczas I linii leczenia) i III linii leczenia (pacjenci po progresji podczas II linii leczenia), przy czym nie uwzględniono skuteczności kolejnych linii leczenia. Założono, że skuteczność kolejnych linii leczenia została uwzględniona w krzywych przeżycia obserwowanych dla I linii leczenia. Kolejne linie leczenia wpływają jedynie na koszty oraz szacunki użyteczności. Ze względu na krótkie przeżycie pacjentów po progresji choroby oraz ograniczone dane odnośnie wpływu kolejnych linii leczenia na OS, progresję lub jakość życia pacjentów, powyższe założenie można uznać za zasadne.
- W modelu jako główne źródło danych o częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku poszczególnych analizowanych substancji tj. dakomitynibu, gefitynibu, afatynibu oraz erlotynibu wykorzystano dane raportowane w badaniach bezpośrednio porównujących powyżej wymienione substancje. W przypadku erlotynibu, wykorzystano dane przedstawione w badaniu CTONG901. Jednym z ograniczeń profilu bezpieczeństwa przedstawionego w badaniu CTONG901 jest fakt, że w powyższym badaniu uwzględniono zarówno pacjentów leczonych w I jak i w II linii (przedmiotem niniejszego wniosku jest jedynie I linia leczenia EGFR+ NDRP) i dane z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu. należy jednak podkreślić, że większość pacjentów włączonych do badania CTONG901 - tj. 65% -otrzymywała I linię leczenia.
- W toku przeszukiwania bazy PubMed nie zidentyfikowano żadnego badania, w którym raportowano wartości użyteczności dla uprzednio nieleczonych farmakologicznie z powodu zaawansowanego nowotworu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem

płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR. Wszystkie zidentyfikowane wartości użyteczności dotyczyły szerszej populacji niż populacja wnioskowana, tj. populacji pacjentów z NDRP lub raportowane były dla kolejnej linii leczenia. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wartości użyteczności dla pacjentów leczonych w I linii, oszacowano na podstawie danych raportowanych w badaniu ARCHER 1050. Na podstawie wyników badania ARCHER 1050 oszacowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących dakomitynib oraz gefitynib. W przypadku pozostałych substancji tj. afatynibu oraz erlotynibu, ze względu na brak innych danych przyjęto, takie same wartości użyteczności jak dla pacjentów stosujących dakomitynib lub gefitynib. W przypadku afatynibu przyjęto taką samą wartość użyteczności jak dla dakomitynibu, natomiast w przypadku erlotynibu uwzględniono taką samą wartość użyteczności jak dla gefitynibu. Afatynib podobnie jak dakomitynib należy do inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji, natomiast erlotynib podobnie jak gefitynib należy do inhibitorów kinazy tyrozynowej I generacji, w związku z czym przyjęte założenia, w świetle braku innych danych, należy uznać za słuszne podejście.

- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania dakomitynibu (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) oraz aktualny sposób finansowania uwzględnionych w analizie technologii opcjonalnych (program lekowy) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych [dakomitynib, afatynib, gefitynib oraz erlotynib], koszt podania leczenia, monitorowania leczenia, opieki terminalnej) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta. Wydatki ponoszone przez pacjenta są znikome (współpłacenie pacjenta występuje jedynie przy kosztach leczenia zdarzeń niepożądanych w zakresie stosowanej farmakoterapii oraz przy kosztach premedykacji ponoszonych przed zastosowaniem niektórych analizowanych schematów chemioterapii, które stanowią niewielki odsetek kosztów uwzględnionych w niniejszej analizie). W związku z powyższym, wyniki uzyskane zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej byłyby zbliżone, dlatego odstąpiono od przedstawienia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).”

4.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Vizimpro (dakomitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Ocena wyboru techniki analitycznej

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej stwierdzającej, iż „przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest wykazanymi w ramach analizy klinicznej istotnymi statystycznie różnicami na korzyść dakomitynibu względem analizowanych technologii opcjonalnych w zakresie ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych tj. przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression free-survival), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. overall response rate) [AEK Vizimpro]. Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika również z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany, tj. populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP, który nie tylko wpływa na długość życia chorych, ale równocześnie znacznie upośledza jakość życia.”

W modelu wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie zdrowia wolnym od progresji choroby. Pod koniec każdego 28-dniowego cyklu pacjenci mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu progresji choroby lub zgonu. W modelu uwzględniono maksymalnie dwie kolejne linie aktywnego leczenia. Kolejne linie leczenia tj. pierwsza, druga, trzecia linia leczenia oraz BSC, analizowane są oddzielnie, dzięki czemu można zróżnicować wartości użyteczności dla poszczególnych analizowanych linii leczenia.

Kluczowym badaniem, na podstawie którego dokonano parametryzacji modelu w zakresie danych klinicznych, było badanie ARCHER 1050 – badanie porównujące bezpośrednio dakomitynib z gefitynibem. Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących dakomitynib z pozostałymi uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi tj. z erlotynibem i afatynibem, przeprowadzono metaanalizę sieciową porównującą wszystkie terapie w sposób pośredni (w metaanalizie sieciowej uwzględniono również wyniki dla porównania dakomitynibu z gefitynibem). W związku z powyższym należy wsiąść pod uwagę, iż źródła danych klinicznych uwzględnionych w analizie zależą od wybranych technologii opcjonalnych. W przypadku porównania dakomitynibu względem gefitynibu, w zakresie skuteczności w analizie podstawowej Wnioskodawca wykorzystał oddzielne krzywe parametryczne dla dakomitynibu oraz gefitynibu dopasowane do danych z badania ARCHER

1050. Natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano opcję z wykorzystaniem danych z NMA (wariant C). W przypadku porównania dakomitynibu z erlotynibem lub afatynibem, jak wspomniano powyżej, jedyną dostępną opcją odnośnie analizy skuteczności było wykorzystanie danych uzyskanych z NMA.

Wybór komparatorów

Wybór afatynibu, erlotynibu oraz gefitynibu jako komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Zasadność wyboru komparatora oceniono w Rozdziale 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę.*

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął dożywni horyzont analizy. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów [redacted], horyzont ten został ograniczony do 15 lat (99% pacjentów w ramieniu dakomitynibu umiera w ciągu 15 lat). Wybrany horyzont pozwala na odzwierciedlenie istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami. Dodatkowo w analizie wrażliwości Wnioskodawca testował krótszy, 3-letni horyzont czasowy, najbardziej zbliżony do horyzontu czasowego badania ARCHER 1050 (badanie, które stanowiło główne źródło danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa dakomitynibu).

4.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

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

Skuteczność

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących dakomitynib z wybranymi komparatorami (afatynibem oraz erlotynibem). Głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu w zakresie porównania dakomitynibu z wyżej wymienionymi komparatorami, były wyniki porównania pośredniego.

Założono, że skuteczność kolejnych linii leczenia została uwzględniona w krzywych przeżycia obserwowanych dla I linii leczenia. Kolejne linie leczenia wpływają jedynie na koszty oraz szacunki użyteczności. Ze względu na krótkie przeżycie pacjentów po progresji choroby oraz ograniczone dane odnośnie wpływu kolejnych linii leczenia na OS, progresję lub jakość życia pacjentów, powyższe założenie można uznać za zasadne.

Na podstawie wyników badania ARCHER 1050 oszacowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących dakomitynib oraz gefitynib.

Koszty

Ze względu na fakt, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe nie obejmują dopłaty pacjentów to wydatki z perspektyw płatnika publicznego są równe wydatkom z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

W każdym przypadku [z wyjątkiem dakomitynibu, którego koszt przyjęto na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę] ceny leków są cenami wynikającymi z komunikatu DGL za marzec 2019. Intensywność dawkowania wszystkich substancji analizowanych w ramach I linii leczenia Wnioskodawca przyjął na poziomie 100%. Powyższe założenie przyjęto ze względu na brak odpowiednich danych. Zużycie leków Wnioskodawca oszacował na podstawie dawkowania wskazanego w charakterystykach produktów leczniczych oraz treści programu lekowego.

Wszystkie substancje analizowane w ramach I linii leczenia tj. dakomitynib, afatynib, erlotynib i gefitynib oraz ozymertynib stosowany w ramach II linii leczenia stosowane są doustne, w związku z czym przyjęto, że nie generują kosztów podania, wydawane są w ramach monitorowania prowadzonego we wnioskowanym programie lekowym. Leki stosowane w ramach chemioterapii podawane są dożylnie (z wyjątkiem winorelbiny, którą można podać również doustnie). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWA dla alektynibu, w przypadku chemioterapii 35% podań realizowanych jest w ramach hospitalizacji jednodniowej (hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków), natomiast pozostałe 65% podawane jest ambulatoryjnie (kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii).

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany parametrów refundacyjnych takich jak np.: dyskontowanie, horyzont czasowy analizy, parametry z zakresu skuteczności leczenia tj. źródło danych odnośnie analizy skuteczności, sposób oceny PFS, alternatywne modele parametryczne dla krzywej OS i PFS oraz wartości użyteczności.

Ponadto Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości.

4.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający. Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono wykorzystując następujące podejście:

1. Podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).
2. Zrównywano wartości parametrów wejściowych w zakresie skuteczności, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych (QALY).

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych bazach danych. Wnioskodawca odnalazł dwie analizy ekonomiczne na stronie agencji NICE oraz na stronie agencji CADTH [NICE 2019, CADTH 2019]. W przypadku analizy NICE 2019 zamieszczono szczegółowe wyniki przedstawione w dokumencie. W przypadku analizy CADTH 2019 wykazano, że leczenie dakomitynibem było droższe od leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem, ale zawsze wiązało się z przyrostem QALY. W obu powyżej wymienionych analizach ekonomicznych uwzględniono model ekonomiczny, wykorzystany również w ramach niniejszej analizy przedłożonej przez Wnioskodawcę. Przy czym model wykorzystany w kanadyjskiej submisji w zdecydowanej większości pokrywał się z założeniami modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. W przypadku modelu ocenianego w submisji złożonej do NICE wykorzystano inne dane odnośnie źródeł wartości użyteczności tj. w modelu kanadyjskim oraz w modelu ocenianym w ramach niniejszej analizy uwzględniono wartości użyteczności dla I oraz kolejnych linii leczenia NDRP, natomiast w modelu ocenianym przez NICE wykorzystano wartości użyteczności dla I linii leczenia oraz dla progresji choroby (inne podejście do zastosowanego zestawu wartości użyteczności). Ponadto w modelu złożonym do NICE w analizie podstawowej wykorzystano wyniki NMA opartej o model ryzyka opisany kilkoma parametrami z wykorzystaniem wielomianów cząstkowych pierwszego lub drugiego rzędu (Fractional polynomial NMA) – analiza oparta na wartości HR zależnego od czasu.

Należy zaznaczyć, iż kanadyjska agencja zaznaczyła, że krzywa OS z badania ARCHER 1050 (porównanie dakomitynibu względem gefitynibu), krzyżuje się po około 3 latach (co może wiązać się z przeszacowaniem OS dla dakomitynibu względem gefitynibu), co nie zostało uwzględnione w modelu Wnioskodawcy (w modelu przyjęto, że założenie proporcjonalnego hazardu zostało spełnione tj. uwzględniono stały HR w całym horyzoncie analizy). Ponadto analitycy agencji CADTH zaznaczyli, że data odcięcia uwzględniona w modelu dla dopasowania krzywych PFS wynosi 33 miesiące, przy czym z dostępnych danych wynika, że po 36 miesiącach obserwacji PFS dla dakomitynibu wynosi 0, co może wiązać się z przeszacowaniem PFS dla dakomitynibu w przypadku wszystkich analizowanych krzywych parametrycznych.

4.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

4.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego preparatu Vizimpro (dakomitynib), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. non-small cell lung cancer) oraz aktywującą mutacją w genie EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu, ang. epidermal growth factor receptor), u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności. Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami analizy efektywności klinicznej stwierdzającej, iż „przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest wykazanymi w ramach analizy klinicznej

istotnymi statystycznie różnicami na korzyść dakomitynibu względem analizowanych technologii opcjonalnych w zakresie ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych tj. przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. progression free-survival), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. overall response rate) [AEK Vizimpro]. Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika również z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany, tj. populacji pacjentów z zaawansowanym NDRP, który nie tylko wpływa na długość życia chorych, ale równocześnie znacznie upośledza jakość życia.”

Jako komparatory Wnioskodawca wybrał: afatynib, erlotynib oraz gefitynib. Wybór komparatorów, uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Zasadność wyboru komparatora oceniono w Rozdziale 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę.*

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących dakomitynib z wybranymi komparatorami (afatynibem oraz erlotynibem). Głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu w zakresie porównania dakomitynibu z wyżej wymienionymi komparatorami, były wyniki porównania pośredniego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. 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.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

5.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest oszacowanie wpływu na budżet NFZ objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego preparatu Vizimpro (dakomitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Perspektywa

Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Z uwagi na fakt, że wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego oraz nieistotny poziom współpłacenia pacjenta (w analizie efektywności kosztowej różnica w kosztach całkowitych w wariantach obliczeń dla perspektywy wspólnej i płatnika publicznego wynosi mniej niż 1%), wnioskodawca nie przeprowadził dodatkowej analizy z perspektywy pacjenta i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, wynikający z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje okres od lipca 2020 r. do czerwca 2022 r.

Scenariusze

Uwzględniono 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym dakomitynib nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu (zerowy udział w rynku), a chorzy leczeni są erlotynibem, gefitynibem i afatynibem;
- scenariusz nowy, w którym dakomitynib jest refundowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego obok terapii erlotynibem, gefitynibem i afatynibem (odsetek przejęcia rynku zróżnicowany w zależności od wariantu analizy).

Analizę scenariuszową przeprowadzono w trzech wariantach:

- najbardziej prawdopodobnym,
- minimalnym,
- maksymalnym.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Dakomitynib ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

Wnioskowane jest finansowanie w ramach nowej grupy limitowej

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji

Przy szacowaniu liczebności populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana Wnioskodawca wykorzystał dane z 2 opinii eksperckich sporządzonych w ramach oceny leku Tagrisso (AWA OT.4331.7.2019), zgodnie z którymi jest to 700-1 000 pacjentów.

Liczebność populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca oszacował w oparciu o dane NFZ z systemu SMPT dotyczące liczby pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w 1 linii erlotynibem, gefitynibem i afatynibem w ramach programów lekowych B.6. (leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca) oraz B.63 (leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu), obejmujące lata 2012-2018, również wykorzystane w ocenie leku Tagrisso (AWA OT.4331.7.2019).

Tabela 44. Dane NFZ (SMPT) dot. liczby pacjentów w programie lekowym B.6 i B.63 w latach 2012-2018 leczonych w ramach 1. linii terapii

Lek	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Gefitynib	43	56	56	49	68	75	90
Erlotynib	-	28	67	91	83	93	106
Afatynib	-	-	-	34	107	133	116
SUMA	43	84	123	174	258	301	312

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 oraz AWA OT.4331.7.2019

Oszacowań liczebności populacji docelowej na kolejne lata dokonano w oparciu o dane NFZ przyjmując trend wzrostu opisany funkcją logarytmiczną.

Udział w rynku

Szacowanie rocznej liczebności populacji w scenariuszu nowym przeprowadzono w oparciu o założenia odsetka przejęcia rynku odpowiedniego dla poszczególnych wariantów.



Tabela 45. Założenia dot. udziałów w rynku w scenariuszu nowym wnioskodawcy

Lek	Wariant najbardziej prawdopodobny		Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Afatynib						
Erlotynib						
Gefitynib						
Dakomitynib						

Koszty

Dane wejściowe w modelu dotyczące kosztów oraz ich zużycia sparametryzowano w oparciu o dane z modelu ekonomicznego.

W analizie uwzględniono:

- koszty leków – dakomitynibu i komparatorów (afatynibu, erlotynibu oraz gefitynibu);

- koszty monitorowania do progresji choroby;
- koszty leczenia podtrzymującego (BSC);
- koszty monitorowania i opieki po progresji choroby;
- koszty opieki terminalnej;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Szczegółowe informacje na temat kosztów znajdują się w AE Wnioskodawcy rozdział 2.5.

5.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym:		
Wariant najbardziej prawdopodobny	■	■
Wariant minimalny	■	■
Wariant maksymalny	■	■

Wariant najbardziej prawdopodobny

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]									
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kod	Klasyfikacja									
	Leczenie		Diagnostyka		Leczenie		Leczenie		Leczenie	
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
010101										
010102										
010103										
010104										
010105										
02										
020101										
020102										
020103										
020104										
020105										
020106										
020107										
020108										
020109										
020110										
03										
030101										
030102										
030103										
030104										
030105										
030106										
030107										
030108										
030109										
030110										

[Redacted content]

Wariant maksymalnyWariant minimalny**5.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet


Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegóły przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu wnioskodawca skorelował z czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej.
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	Dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Szczegóły przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale 4. Ocena analizy ekonomicznej.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca uzasadnił przyjęcie założeń dot. udziałów w rynku, chociaż szacunki te odbiegają od tych wynikających z opinii eksperta klinicznego oraz założeń uwzględnionych w analizie dla ozymertynibu w analogicznym wskazaniu. Szczegóły przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale 5.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca uwzględnił w BIA wszystkie 3 wskazane komparatory, konsekwentnie w stosunku do AKL i AE.

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?	TAK	Liczebność populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu oszacowano w oparciu o dane NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Deklarowana we wnioskach refundacyjnych wielkość sprzedaży pokrywa zapotrzebowanie oszacowane w ramach BIA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegóły przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale 5.1.1. Opis modelu wnioskodawcy
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegóły przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale 5.1.1. Opis modelu wnioskodawcy
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	Wnioskodawca nie przeprowadził odrębnej analizy wrażliwości, jedynym testowanym parametrem była zmiana liczebności populacji docelowej w oparciu o zmianę udziałów w rynku, co odzwierciedlają warianty minimalny i maksymalny BIA.

5.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA.

Ograniczenia wg wnioskodawcy:

- 
- „Wśród pozostałych ograniczeń można wymienić niepewność wynikającą z szacunków populacji docelowej i posłużenie się danymi NFZ, pochodzącymi z analizy weryfikacyjnej dla wniosku objęcia refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego B.6 oraz przyjęcie prognozy bazującej na regresji opisanej funkcją logarytmiczną. Należy przy tym podkreślić, że dane pozyskane z AWA dla leku Tagrisso pochodzą z raportu NFZ z 2018 roku, a więc są danymi aktualnymi o bardzo wysokiej wiarygodności.”
- „W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano dane modelowane w analizie ekonomicznej co również może wpływać na precyzję szacunków, przy czym warto zwrócić uwagę na stosunkowo dużą zbieżność danych oszacowanych w modelu analizy wpływu na budżet z kosztami prowadzenia programu lekowego raportowanymi przez NFZ.”

Ograniczenia wg analityków Agencji:

- Wnioskodawca w celu dokonania oszacowań liczebności populacji posłużył się danymi NFZ dot. realnej liczby pacjentów włączanych do programów lekowych obejmujących I linię leczenia NDRP. Z tego względu jest to źródło bardziej wiarygodne od danych epidemiologicznych, aczkolwiek nie uwzględnia możliwości wystąpienia nieoczekiwanych zdarzeń w ramach systemu opieki zdrowotnej w Polsce, które mogłyby spowodować wzrost liczby pacjentów włączanych do tych programów – np. wzrost częstotliwości przeprowadzania testów genetycznych wśród pacjentów z NDRP. Z opinii eksperta klinicznego sporządzonej na potrzeby przygotowania niniejszej AWA wynika, że dotychczas występowały ograniczenia dostępności genetyki molekularnej: „Podstawowym problemem jest niedostateczna dostępność diagnostyki molekularnej i – w konsekwencji – zbyt niski odsetek wykonywania badań w kierunku obecności aktywujących mutacji w genie EGFR (szacunkowo – na podstawie założeń epidemiologicznych i związanych z charakterystyką molekularną oraz kliniczną chorych – badania w kierunku obecności wymienionych zaburzeń genetycznych nie są wykonywane u około 50% chorych z wskazaniami). Kolejnym problemem jest częsta sytuacja braku odpowiedniego materiału do badań molekularnych, co wynika z niedostatecznej częstości pobierania

materiału tkankowego. Oceniam, że leczenia anty-EGFR pierwszej linii nie otrzymuje około 50% chorych z wskazaniami do stosowania inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR.” Trudno jest jednak ocenić prawdopodobieństwo zmian systemowych w tym zakresie.

- Ekspert kliniczny prof. dr hab. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej - wskazał inny (80%) niż założony przez Wnioskodawcę poziom przejęcia udziałów w rynku przez ocenianą technologię. W tabeli poniżej zestawiono założenia Wnioskodawcy, udziały wyliczone na podstawie opinii eksperta oraz udziały uwzględnione w analizie dla leków Tagrisso (przedstawione w AWA OT.4331.7.2019¹).

Tabela 50. Porównanie założeń dot. przejęcia rynku na podstawie danych z różnych źródeł

Lek	Udziały w rynku wg wnioskodawcy – wariant maksymalny		Udziały w rynku wg opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. Macieja Krzakowskiego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej		Udziały w rynku na podstawie AWA Tagrisso (AWA OT.4331.7.2019) – wariant podstawowy		Udziały w rynku na podstawie AWA Tagrisso (AWA OT.4331.7.2019) – wariant maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Dakomitynib	■	■	■ [^]	80%	-	-	-	-
Ozymertynib	-	-	-	-	■	■	■	■

[^] kalkulacja własna Agencji w oparciu o opinię ekspercką, wykorzystująca założenie wnioskodawcy dot. udziałów w rynku w I roku analizy

Trudno jest jednak przewidzieć jak zmienią się udziały w rynku poszczególnych leków, gdyż w tym przypadku wiele zależy od lekarzy i aptek szpitalnych, na co wskazuje opinia ekspercka otrzymana w toku oceny ozymertynibu, przedstawiona w AWA OT.4331.7.2019: „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.”

5.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca nie przeprowadził odrębnej analizy wrażliwości.

5.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała ■ wydatków płatnika publicznego w horyzoncie dwóch lat. ■

■ wydatki płatnika publicznego wynikają w głównej mierze z ceny dakomitynibu.

¹ Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. BIP 53/2019 <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5957-53-2019-zlc>

Populację docelową dla dakomitynibu stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia określone w uzgodnionym projekcie programu lekowego. Oszacowania liczebności tej populacji wnioskodawca oparł na danych NFZ dotyczących funkcjonującego programu lekowego, co jest podejściem prawidłowym i spójnym z innymi analizami dot. I linii terapii NDRP EGFR+. Natomiast założenia dot. udziałów w rynku wnioskodawca przyjął [REDACTED]. Podejście to jest akceptowalne, jednak należy wspomnieć, że określone przez wnioskodawcę odsetki przejęcia rynku są inne niż te wskazane przez ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego oraz przyjęte przez podmiot odpowiedzialny dla ozymertynibu na potrzeby oceny wejścia tego leku jako czwartej technologii do I linii terapii w programie lekowym dla pacjentów z NDRP i mutacją EGFR (sytuacja analogiczna do aktualnej oceny). Trudno określić, które podejście będzie bliższe rzeczywistości, jednak interpretując przedstawione wyniki należy mieć na względzie fakt, że zastosowane niskie odsetki przejęcia rynku skutkują niższymi wydatkami płatnika.

6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z refundacji dakomitynibu we wnioskowanej populacji docelowej (dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP oraz aktywną mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania).



Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego, analogicznego do horyzontu analizy wpływu na budżet.

Tabela 51. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy

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

Według obliczeń autorów analizy wnioskodawcy wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków w kwocie [Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header row]	
[Redacted header row 1]	[Redacted header row 2]
[Redacted header row 3]	
[Redacted cell 1]	[Redacted cell 2]
[Redacted cell 1]	[Redacted cell 2]
[Redacted header row 4]	
[Redacted cell 1]	[Redacted cell 2]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Vizimpro (dakomitynib) we wskazaniu I linia leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie 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/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.06.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: dacomitinib oraz Vizimpro. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w tym jedna bez warunków (NCPE 2019) i 3 pozytywne warunkowe (CADTH 2019, NICE 2019, SMC 2019) oraz 1 rekomendację negatywną z Niemiec wskazującą na brak dodatkowej korzyści ze stosowania dakomitynibu. W przypadku niemieckiej rekomendacji należy mieć na uwadze specyfikę niemieckiego systemu refundacyjnego.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji a także przeżycia całkowitego w porównaniu z wybranymi komparatorami, aczkolwiek podkreślany jest również niekorzystny profil toksyczności i brak istotnej poprawy jakości życia.

W 3 dokumentach wskazano rekomendowane, a w 1 dokumencie zaimplementowane, warunki objęcia refundacją i wszystkie odnosiły się do kosztu leku (obniżenie ceny lub dostarczenie leku na wskazanych w umowie warunkach). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla leku Vizimpro (dakomitynib)

































































































Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019 (Kanada)	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rakiem płuca z aktywującymi mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w populacji dorosłych	<p>REKOMENDACJA POZYTYWNA (WARUNKOWA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Warunkiem decyzji jest poprawa w zakresie efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. • Wzięto pod uwagę statystycznie istotne i klinicznie znaczące wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, do opanowania ale nie bez znaczenia zdarzenia niepożądane oraz brak znaczącego spadku w jakości życia. Jednakże ocena ograniczona jest przez brak dowodów demonstrujących statystycznie istotną poprawę w przeżyciu całkowitym. Dakomitynib jest zgodny z wartościami pacjentów: wykazuje poprawę PFS i jest terapią doustną, którą można przyjmować w domu. • Przy proponowanej cenie nie jest możliwe osiągnięcie efektywności kosztowej w porównaniu z gefitynibem, afatynibem i erlotynibem. Odnotowano też kilka ograniczeń modelowania w porównaniu z gefitynibem i niepewność porównania pośredniego z afatynibem i erlotynibem.
IQWiG 2019, G-BA 2019 (Niemcy)	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rakiem płuca z aktywującymi mutacjami receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w populacji dorosłych	<p>REKOMENDACJA NEGATYWNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • IQWiG w przeprowadzonej ocenie wskazuje przewagę Vizimpro w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z jego klinicznymi komparatorami w tej klasie (Iressa - gefitynib) przy jednoczesnym zwróceniu uwagi na częstsze oraz pojawiające się wcześniej względem komparatora zdarzenia niepożądane po stronie Vizimpro. Dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania Vizimpro w porównaniu z technologią opcjonalną nie została udowodniona w ocenie IQWiG. Analiza IQWiG stanowi wstępną ocenę przeprowadzoną dla G-BA. • Zgodnie z oceną G-BA z października 2019 r. nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania dakomitynibu w populacjach: <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorosli pacjenci z leczeniem pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NSCLC z aktywującymi mutacjami

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>EGFR L858R1 lub del 192 względem terapii porównawczej obejmującej: afatynib lub gefitynib lub erlotynib lub ozymertyn b</p> <p>2. Dorośli pacjenci z leczeniem pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami NSCLC z aktywującymi mutacjami EGFR innymi niż L858R lub del 19 względem terapii porównawczej specyficznej dla pacjenta w zależności od aktywującej mutacji EGFR, obejmującej terapię:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afatynib, Gefitynib, Erlotyn b, Osimertinib • Cisplatylna w połączeniu z cytostatykiem trzeciej generacji (winorelbina lub gemcytabina lub docetaksel lub paklitaksel lub pemetreksed) • Karboplatyna w połączeniu z cytostatykiem trzeciej generacji (winorelbina lub gemcytabina lub docetaksel lub paklitaksel lub pemetreksed) (patrz załącznik VI do sekcji K dyrektywy w sprawie produktów leczniczych) • Karboplatyna w połączeniu z nab-paklitaksellem • Monoterapia gemcytabiną lub winorelbina (tylko u pacjentów ze statusem sprawności ECOG 2 jako alternatywa dla leczenia skojarzonego opartego na platynie)
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Upřednio nieleczony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w populacji dorosłych</p>	<p>REKOMENDACJA POZYTYWNA (WARUNKOWA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dakomitynib jest rekomendowany tylko pod warunkiem zapewnienia go przez firmę zgodnie z ustaleniami handlowymi. • Dowody z randomizowanego kontrolowanego badania pokazują, że osoby przyjmujące dakomitynib żyją dłużej niż osoby przyjmujące gefitynib. Żyją również dłużej, zanim ich choroba się pogorszy. Pośrednie porównanie sugeruje, że nie ma różnicy między dakomitynibem a afatynibem pod względem długości życia ludzi lub czasu, zanim choroba się pogorszy. • Istnieje pewna niepewność co do założeń zastosowanych w modelowaniu efektywności kosztowej. Ale najbardziej prawdopodobne oszacowanie opłacalności mieści się w zakresie tego, co NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS.
<p>NCPE 2019 (Irlandia)</p>	<p>Monoterapia, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z aktywującą mutacją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)</p>	<p>REKOMENDACJA POZYTYWNA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokonano szybkiego przeglądu, w wyniku którego zalecono dokonanie pełnej oceny technologii medycznej w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej dakomitynibu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii. <p>Health Service Executive (HSE), odpowiedzialny za decyzje dotyczące refundacji nowych technologii lekowych, zatwierdził refundację po poufnych negocjacjach cenowych (listopad 2019 r.).</p>
<p>SMC 2019 (Szkocja)</p>	<p>Monoterapia, w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z mutacjami aktywującymi receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)</p>	<p>REKOMENDACJA POZYTYWNA (WARUNKOWA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • W otwartym, randomizowanym badaniu III fazy dakomitynib znacząco poprawił przeżycie wolne od progresji w porównaniu z innym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR u dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC z mutacjami aktywującymi EGFR. • Decyzja uwzględni zalety Systemu Dostępu Pacjenta (ang. patient access scheme, PAS), który poprawia opłacalność dakomitynibu i jest uzależniona od stałej dostępności PAS w NHS Scotland lub ceny katalogowej równej lub niższej od proponowanej w ramach PAS.

Ponadto, na stronie AWMSG odnaleziono informację z 2019 r., że dakomitynib spełnia kryteria wykluczenia z oceny AWMSG ze względu na ocenę przeprowadzoną przez NICE (informacja dotyczy monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami mutacjami aktywującymi receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR)).

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Vizimpro 15 mg			Vizimpro 30 mg			Vizimpro 45 mg		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji		Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji		Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	
Austria	100%	Refundacja dla konkretnego pacjenta po uprzedniej zgodzie Kasy Chorych		100%	Refundacja dla konkretnego pacjenta po uprzedniej zgodzie Kasy Chorych		100%	Refundacja dla konkretnego pacjenta po uprzedniej zgodzie Kasy Chorych	
Belgia	-	-		-	-		-	-	
Bułgaria	-	-		-	-		-	-	
Chorwacja	-	-		-	-		-	-	
Cypr	-	-		-	-		-	-	
Czechy	-	-		-	-		-	-	
Dania	0%	nd		0%	nd		0%	nd	
Estonia	-	-		-	-		-	-	
Finlandia	-	-		-	-		-	-	
Francja	-	-		-	-		-	-	
Grecja	-	-		-	-		-	-	
Hiszpania	-	-		-	-		-	-	
Holandia	0%	nd		0%	nd		0%	nd	
Irlandia	-	-		-	-		-	-	
Islandia	-	-		-	-		-	-	
Liechtenstein	-	-		-	-		-	-	
Litwa	-	-		-	-		-	-	
Luksemburg	-	-		-	-		-	-	
Łotwa	-	-		-	-		-	-	
Malta	-	-		-	-		-	-	
Niemcy	100%	bd		100%	bd		100%	bd	
Norwegia	0%	nd		0%	nd		0%	nd	
Portugalia	0%	nd		0%	nd		0%	nd	
Rumunia	-	-		-	-		-	-	
Słowacja	-	-		-	-		-	-	
Słowenia	-	-		-	-		-	-	
Szwajcaria	-	-		-	-		-	-	
Szwecja	100%	bd		100%	bd		100%	bd	
Węgry	0%	nd		0%	nd		0%	nd	
Wielka Brytania	100%	bd		100%	bd		100%	bd	
Włochy	-	-		-	-		-	-	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Vizimpro (niezależnie od prezentacji) jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), tj. w Austrii, Niemczech, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Austrii finansowanie Vizimpro jest ograniczone do indywidualnych pacjentów (konieczna jest uprzednia zgoda Kasy Chorych).



10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 29.01.2020 r., znak: PLR.4600.1614.2019.12.PB, PLR.4600.1613.2019.13.PB oraz PLR.4600.1612.2019.12.PB (data wpływu do AOTMiT 29.01.2020), 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:

- Vizimpro (dakomitynib) 15 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343951,
- Vizimpro (dakomitynib) 30 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343968,
- Vizimpro (dakomitynib) 45 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN: 5415062343975.

Dakomitynib jest wnioskowany do stosowania w leczeniu NDRP w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 - C 34.0)”. Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Vizimpro w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, którzy nie byli uprzednio leczeni farmakologicznie w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania.

Problem zdrowotny

Raki niedrobnokomórkowe płuca (80–85%) mało podatne na chemioterapię to rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak, rak wielkokomórkowy. 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. Nowotwory złośliwe płuca powodują u mężczyzn około 31% zgonów, u kobiet 15% zgonów nowotworowych, wyprzedzając tym samym raka piersi. 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

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta komparatorami dla ocenianej technologii są inne leki z grupy EGFR TKI tj. afatynib, erlotynib i gefitynib. Są one również refundowane w Polsce w I linii leczenia NDRP z mutacją EGFR. Wnioskodawca uwzględnił je w swoich analizach, co stanowi podejście prawidłowe.

W ocenie Agencji, nieuwzględniony w analizach wnioskodawcy ozymertynib stanowi komparator dodatkowy, z uwagi zapisy odnalezionych wytycznych klinicznych rekomendujących jego zastosowanie w I linii leczenia NDRP z mutacją EGFR. Należy jednak wskazać, że nie jest on aktualnie refundowany, ale w 2019 r. Agencja ukończyła ocenę tego leku w ramach I linii leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównanie bezpośrednie dakomitynibu z gefitynibem na podstawie badania ARCHER 1050 wykazało, że oceniana interwencja przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z komparatorem – hazard względny wyniósł 0,76 (95% CI: 0,58; 0,99). Mediana OS wyniosła 34,1 miesiąca dla ramienia dakomitynibu w porównaniu do 26,8 miesiąca dla ramienia gefitynibu. Podobne wnioski dotyczą przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie niezależnego komitetu oceniającego jak i badacza - hazard względny wyniósł odpowiednio 0,59 (95% CI: 0,47; 0,74) i 0,62 (95% CI: 0,50; 0,78) a różnice były istotne statystycznie. Mediana PFS wyniosła 14,7 miesiąca w grupie dakomitynibu i 9,2 miesiąca w grupie gefitynibu. Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 75% pacjentów w grupie dakomitynibu oraz 72% w grupie gefitynibu, przy czym różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Odnotowano również statystycznie istotną różnicę w globalnej jakości życia między na niekorzyść dakomitynibu, jednak nie była ona istotna klinicznie.

Metaanaliza sieciowa wnioskodawcy wykazała, że w zakresie przeżycia całkowitego (OS) dakomitynib wykazuje wskazują istotną statystycznie wyższość w porównaniu gefitynibu. W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotności statystycznej różnic. Wyniki metaanalizy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie IRC wskazują na istotną statystycznie wyższość terapii dakomitynibem w porównaniu z gefitynibem i afatynibem (analiza podstawowa). Dla porównania dakomitynibu z erlotynibem nie wykazano istotności statystycznej różnic (analiza podstawowa). Natomiast dla przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego przez badaczy wykazano wyższość terapii dakomitynibem jedynie w porównaniu do gefitynibu. Dla pozostałych porównań nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

Nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianego leku.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w ramach porównania bezpośredniego na podstawie badania ARCHER 1050 wykazała, że terapie dakomitynibem i gefitynibem mają podobny profil bezpieczeństwa dla liczby zdarzeń niepożądanych ogółem niezależnie od stopnia nasilenia, jednak analiza zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść dakomitynibu (63% vs 41% pacjentów). Podobne wnioski można wysnuć na podstawie wyników badania LUX-Lung 7 porównującego afatynib z gefitynibem – obie interwencje mają podobny profil bezpieczeństwa dla liczby zdarzeń niepożądanych ogółem niezależnie od stopnia nasilenia, zaś dla zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia istnieją istotne statystycznie różnice na niekorzyść afatynibu. W przypadku badania CTONG0901 porównującego erlotynib z gefitynibem nie podano informacji o liczbie odnotowanych zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny, zaś dla zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted content]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała [Redacted] wydatków płatnika publicznego w horyzoncie dwóch lat. [Redacted]

[Redacted content]

[Redacted] wydatki płatnika publicznego wynikają w głównej mierze z ceny dakomitynibu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted content]



Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w tym jedna bez warunków (NCPE 2019) i 3 pozytywne warunkowe (CADTH 2019, NICE 2019, SMC 2019) oraz 1 rekomendację negatywną z Niemiec wskazującą na brak dodatkowej korzyści ze stosowania dakomitynibu. W przypadku niemieckiej rekomendacji należy mieć na uwadze specyfikę niemieckiego systemu refundacyjnego.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji a także przeżycia całkowitego w porównaniu z wybranymi komparatorami, aczkolwiek podkreślany jest również niekorzystny profil toksyczności i brak istotnej poprawy jakości życia.

W 3 dokumentach wskazano rekomendowane, a w 1 dokumencie zaimplementowane, warunki objęcia refundacją i wszystkie odnosiły się do kosztu leku (obniżenie ceny lub dostarczenie leku na wskazanych w umowie warunkach).

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

13. Źródła

Badania pierwotne	
Dakomitynib vs gefitynib	
Corral 2019 (ARCHER 1050)	Corral J, Mok TS, Nakagawa K, Rosell R, Lee KH, Migliorino MR, Pluzanski A, Linke R, Devgan G, Tan W, Quinn S, Wang T, Wu YL. Effects of dose modifications on the safety and efficacy of dacomitinib for EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncol.</i> (2019) 15(24), 2795–2805.
Mok 2018a (ARCHER 1050)	Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Lee M, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Wu YL. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitin b in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 Aug 1;36(22):2244-2250.
Mok 2018b (ARCHER 1050) (doniesienie konferencyjne)	Mok T, Nakagawa K, Rosell R, Lee K, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Linke R, Devgan G, Sbar E, Quinn S, Wang T, Wu Y. Effects of Dose Modifications on the Safety and Efficacy of Dacomitinib for Egfr Mutation-Positive Nscl. <i>Journal of Thoracic Oncology.</i> 2018 13(10): S454.
Wu 2017a (ARCHER 1050)	Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell Lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Nov;18(11):1454-1466.
Afatynib vs chemioterapia	
Sequist 2013 (LUX-Lung 3)	Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bennouna J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic Lung adenocarcinoma with EGFR mutations. <i>J Clin Oncol.</i> 2013 Sep 20;31(27):3327-34.
Yang 2013 (LUX-Lung 3)	Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, Zazulina V, Shahidi M, Lungershausen J, Massey D, Palmer M, Sequist LV. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced Lung adenocarcinoma with EGFR mutations. <i>J Clin Oncol.</i> 2013 Sep 20;31(27):3342-50.
Geater 2015 (LUX-Lung 6)	Geater SL, Xu CR, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Palmer M, Shi Y, Lungershausen J, Wu YL. Symptom and Quality of Life Improvement in LUX-Lung 6: An Open-Label Phase III Study of Afatin b Versus Cisplatin/Gemcitabine in Asian Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer. <i>J Thorac Oncol.</i> 2015 Jun;10(6):883-9.
Wu 2014 (LUX-Lung 6)	Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL. Afatin b versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell Lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014 Feb;15(2):213-22.
Wu 2018 (LUX-Lung 6)	Wu YL, Hirsh V, Sequist LV, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Schuler M, Mok T, Yamamoto N, O'Byrne K, Geater SL, Zhou C, Massey D, Märten A, Lungershausen J, Yang JC. Does EGFR Mutation Type Influence Patient-Reported Outcomes in Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer? Analysis of Two Large, Phase III Studies Comparing Afatinib with Chemotherapy (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6). <i>Patient.</i> 2018 Feb;11(1):131-141.
Yang 2015 (LUX-Lung 6)	Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, Zhou C, Hu CP, O'Byrne K, Feng J, Lu S, Huang Y, Geater SL, Lee KY, Tsai CM, Gorbunova V, Hirsh V, Bennouna J, Orlov S, Mok T, Boyer M, Su WC, Lee KH, Kato T, Massey D, Shahidi M, Zazulina V, Sequist LV. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive Lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 Feb;16(2):141-51.
Afatynib vs gefitynib	
Corral 2017 (LUX-Lung 7) (doniesienie konferencyjne)	Corral J, Park K, Yang JC, Mok T, Tan E, O'Byrne K, Hirsh V, Boyer M, Fan J, Zhang L. Afatinib (a) Vs Gefitin b (G) in Patients with Egfr Mutation-Positive (Egfr ^{m1}) Nscl: Updated Os Data from the Phase I b Trial Lux-Lung 7 (LI7). <i>Annals of Oncology</i> 2017 28((Corral J.) Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Virgen Del Rocío, Seville, Spain): iii34.
Park 2016 (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, Kölbeck 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 May;17(5):577-89.
Paz-Ares 2017 (LUX-Lung 7)	Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölbeck K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitin b in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell Lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. <i>Ann Oncol.</i> 2017 Feb 1;28(2):270-277.

Erlotinib vs chemioterapia**Wu 2014
(ENSURE)
(doniesienie
konferencyjne)**

Wu Y, Zhou C, et al. Quality of Life (QoL) Analysis from Ensure, a Phase 3, Open-Label Study of First-Line Erlotinib Versus Gemcitabine/Cisplatin (Gp) in Asian Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr) Mutation-Positive (Mut+) Non-Small-Cell Lung Cancer (NscLc). *Journal of thoracic oncology*. 9(4 SUPPL. 1): S37.

**Wu 2015
(ENSURE)**

Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, Lu S, Cheng Y, Han B, Chen L, Huang C, Qin S, Zhu Y, Pan H, Liang H, Li E, Jiang G, How SH, Fernando MC, Zhang Y, Xia F, Zuo Y. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1883-9.

**Rosell 2012
(EORTC)**

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239-46.

**Chen 2013
(OPTIMAL)**

Chen G, Feng J, Zhou C, Wu YL, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu CP, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1615-22.

**Zhou 2011
(OPTIMAL)**

Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):735-42.

**Zhou 2015
(OPTIMAL)**

Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1877-83.

**Di Maio 2012
(TORCH)**

Di Maio M, Leigh NB, Gallo C, Feld R, Ciardiello F, Butts C, Maione P, Gebbia V, Morgillo F, Wierzbicki R, Favaretto A, Alam Y, Cinieri S, Siena S, Bianco R, Riccardi F, Spatafora M, Ravaioi A, Felletti R, Fregoni V, Genestreti G, Rossi A, Mancuso G, Fasano M, Morabito A, Tsao MS, Signoriello S, Perrone F, Gridelli C. Quality of life analysis of TORCH, a randomized trial testing first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012 Dec;7(12):1830-1844.

**Gridelli 2012
(TORCH)**

Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, Maione P, Morgillo F, Genestreti G, Favaretto A, Leigh N, Wierzbicki R, Cinieri S, Alam Y, Siena S, Tortora G, Felletti R, Riccardi F, Mancuso G, Rossi A, Cantile F, Tsao MS, Saieg M, da Cunha Santos G, Piccirillo MC, Di Maio M, Morabito A, Perrone F. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):3002-11.

**Kim 2017
(TORCH)**

Kim L, Saieg M, Di Maio M, et al. Biomarker analysis of the phase 3 TORCH trial for first line erlotinib versus chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Oncotarget*. 2017;8(34):57528-57536. Published 2017 Feb 25.

Zhao 2017

Zhao W, Liu X, Tian Q, Chang Y, Yang Z, Chen L. Randomized Phase II Study of Erlotinib as First-Line or Second-Line Therapy for Egfr Mutation-Positive Advanced Lung Adenocarcinoma Patients. *Biomedical Research (India)*. 2017 28(4): 1917-1921.

Erlotinib vs gefitynib**Yang 2017
(CTONG090)**

Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, Wang Z, Xu CR, Su J, Wang BC, Jiang BY, Bai XY, Zhong WZ, Yang XN, Wu YL. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer*. 2017 Feb 28;116(5):568-574.

Gefitynib vs chemioterapia**Han 2012
(FIRST-SIGNAL)**

Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, Ahn MJ, Yun T, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Yoon SJ, Han JH, Lee JW, Jo SJ, Lee JS. First-SIGNAL: first-line single-agent irstress versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 1;30(10):1122-8.

Han 2017

Han B, Jin B, Chu T, Niu Y, Dong Y, Xu J, Gu A, Zhong H, Wang H, Zhang X, Shi C, Zhang Y, Zhang W, Lou Y, Zhu L, Pei J. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive EGFR mutations: A randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2017 Sep 15;141(6):1249-1256.

Fukuoka 2010 (IPASS)	Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, Chao TY, Nakagawa K, Chu DT, Saijo N, Duffield EL, Rukazenzov Y, Speake G, Jiang H, Armour AA, To KF, Yang JC, Mok TS. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell Lung cancer in Asia (IPASS). <i>J Clin Oncol</i> . 2011 Jul 20;29(21):2866-74.
Mok 2009 (IPASS)	Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. <i>N Engl J Med</i> . 2009 Sep 3;361(10):947-57.
Thongprasert 2011 (IPASS)	Thongprasert S, Duffield E, Saijo N, Wu YL, Yang JC, Chu DT, Liao M, Chen YM, Kuo HP, Negoro S, Lam KC, Armour A, Magill P, Fukuoka M. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). <i>J Thorac Oncol</i> . 2011 Nov;6(11):1872-80.
Wu 2017b (IPASS)	Wu YL, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC, Han B, Margono B, Chewaskulyong B, Sunpaweravong P, Ohe Y, Ichinose Y, Yang JJ, Mok TS, Young H, Haddad V, Rukazenzov Y, Fukuoka M. Efficacy according to blind independent central review: Post-hoc analyses from the phase III, randomized, multicenter, IPASS study of first-line gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in Asian patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC. <i>Lung Cancer</i> . 2017 Feb;104:119-125.
Inoue 2013 (NEJSG/NEJ002)	Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell Lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). <i>Ann Oncol</i> . 2013 Jan;24(1):54-9.
Maemondo 2010 (NEJSG/NEJ002)	Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell Lung cancer with mutated EGFR. <i>N Engl J Med</i> . 2010 Jun 24;362(25):2380-8.
Oizumi 2012 (NEJSG/NEJ002)	Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell Lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. <i>Oncologist</i> . 2012;17(6):863-70.
Patil 2017	Patil VM, Noronha V, Joshi A, Choughule AB, Bhattacharjee A, Kumar R, Goud S, More S, Ramaswamy A, Karpe A, Pande N, Chandrasekharan A, Goel A, Talreja V, Mahajan A, Janu A, Purandare N, Prabhaskar K. Phase III study of gefitinib or pemetrexed with carboplatin in EGFR-mutated advanced Lung adenocarcinoma. <i>ESMO Open</i> . 2017 Apr 27;2(1):e000168.
Prabhaskar 2017 (doniesienie konferencyjne)	Prabhaskar K, Patil V, et al. Pemetrexed Versus Gefitinib in Egfr Mutation Positive Lung Cancer: Results of a Phase 3 Study from India. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2017 12(1): S1246.
Mitsudomi 2010 (WJTOG3405)	Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell Lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2010 Feb;11(2):121-8.
Yoshioka 2014 (WJTOG3405) (doniesienie konferencyjne)	Yoshioka H, Mitsudomi T, et al. Final Overall Survival Results of Wjtog 3405, a Randomized Phase 3 Trial Comparing Gefitinib (G) with Cisplatin Plus Docetaxel (Cd) as the First-Line Treatment for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NscLc) Harboring Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor (Egfr). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2014 32(15 SUPPL. 1).
Yoshioka 2019 (WJTOG3405)	Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, Morita S, Yatabe Y, Okamoto I, Tsurutani J, Satouchi M, Hirashima T, Atagi S, Shibata K, Saito H, Toyooka S, Yamamoto N, Nakagawa K, Mitsudomi T. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. <i>Ann Oncol</i> . 2019 Dec 1;30(12):1978-1984.
Badania wtórne	
Lin 2018	Lin JZ, Ma SK, Wu SX, Yu SH, Li XY. A network meta-analysis of non-small-cell Lung cancer patients with an activating EGFR mutation: Should osimertinib be the first-line treatment?. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2018;97(30):e11569.
Franek 2019	Franek J, Cappelleri JC, Larkin-Kaiser KA, Wilner KD, Sandin R. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR-positive non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncol</i> . 2019 Jul 12.
Holleman 2019	Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJ, Al MJ, Uyl-de Groot CA. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell Lung cancer: a network meta-analysis. <i>Onco Targets Ther</i> . 2019;12:1413-1421.

Rekomendacje kliniczne

- ASCO 2017** Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, Giaccone G, Hesketh PJ, Jaiyesimi I, Leighl NB, Riely GJ, Schiller JH, Schneider BJ, Smith TJ, Tashbar J, Biermann WA, Masters G. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 20;35(30):3484-3515.
- ASCO 2015** Gregory A. Masters, Sarah Temin, Christopher G. Azzoli, Giuseppe Giaccone, Sherman Baker Jr, Julie R. Brahmer, Peter M. Ellis, Ajeet Gajra, Nancy Rackear, Joan H. Schiller, Thomas J. Smith, John R. Strawn, David Trent, and David H. Johnson. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:30, 3488-3515.
- ESMO 2019** Planchard D, PopatS, Kerr K, Novello S, Smit E F, Fairvre-Finn C, Mok T S, Reck M, Van Schil P E, Hellmann, Peters S, ESMO Guidelines Committee; Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement_4, 1 October 2018, Published online 3 October 2018; updated 26 January 2019
- ESMO 2017** Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M., Senan S., Waller D.A., Vansteenkiste J., Escriu C., Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv1–iv21, 2017
- ESMO 2015** Eberhardt W.E.E., De Ruyscher D., Weder W., Le P echoux C., De Leyn P., Hoffmann H., Westeel V., Stahel R., Felip E., Peters S. & Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 26: 1573–1588, 2015
- ESMO 2014** Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicholson M, Paz-Ares L, Reck M, Smit EF, Syrigos K, Stahel R, Felip E, Peters S. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of Oncology* 25: 1475-1484, 2014.
- NCCN 2018** Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp MM, Dilling TJ, Dobelbower M, Doebele RC, Govindan R, Gubens MA, Hennon M, Horn L, Komaki R, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Leisch LJ, Lilenbaum R, Lin J, Loo BW Jr, Martins R, Otterson GA, Reckamp K, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Stevenson J, Swanson SJ, Tauer K, Yang SC, Gregory K, Hughes M. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
- NCI 2017** Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®). Stage IV NSCLC Treatment. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page11>. Data odczytu 27.05.2020
- NICE 2019** Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG122]. 28 March 2019.
- PTOK 2019** Krzakowski M., Jassem J. Nowotwory p lca i op lucnej oraz s rdpiersia. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja* 2019, tom 5, nr 1.
- SEOM 2018** Majem M., Juan O., Insa A., Reguart N., Trigo J.M., Carcereny E., Garc a-Campelo R., Garc a Y., Guirado M., Provencio M. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:3–17.
- SIGN 2014** SIGN 137. Management of lung cancer. A national clinical guideline. February 2014.

Rekomendacje finansowe

- AWMSG 2019** All Wales Medicines Strategy Group <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2264> (dostęp 1.06.2020 r.)
- CADTH 2019** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. pCODR Review Committee (pERC) Final Recommendation, Published: 31.05.2019 <https://www.cadth.ca/vizimpro-non-small-cell-lung-cancer-details> (dostęp 1.06.2020 r.)
- G-BA 2019** Gemeinsamer Bundesausschuss <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/460/> (dostęp 1.06.2020 r.)
- IQWiG 2019** Institut f r Qualit t und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Reports – Commission No. A19-39, Dacomitinib (non-small cell lung cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1 https://www.iqwig.de/download/A19-39_Dacomitinib_Extract-of-dossier-assessment_V1-0.pdf (dostęp 1.06.2020 r.)
- NCPE 2019** National Centre for Pharmacoeconomics <http://www.ncpe.ie/drugs/dacomitinib-vizimpro/> (dostęp 1.06.2020 r.)
- NICE 2019** The National Institute for Health and Care Excellence. Dacomitinib for untreated EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance. Published: 14.08.2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta595> (dostęp 1.06.2020 r.)
- SMC 2019** Scottish Medicine Consortium Advice on new medicines SMC2184, dacomitinib 15mg, 30mg and 45mg film-coated tablets (Vizimpro®), Pfizer Ltd. Published: 9.08.2019 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dacomitinib-vizimpro-full-smc2184/> (dostęp 1.06.2020 r.)

Pozostałe publikacje

- AWA OT.4331.7.2019** 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
- ChPL Vizimpro** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vizimpro (04.2020)
- Krawczyk 2014** Krawczyk P, Kałakucka K. Aktualizacja danych dotyczących skuteczności odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na NDRP z mutacjami aktywującymi genu EGFR z uwzględnieniem częstych i rzadkich mutacji. NOWOTWORY Journal of Oncology 2014; 64, 6: 504–510.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/> (dostęp 29.05.2020 r.).
- 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/>
- Szczeklik 2015** Jassem J. Nowotwory płuca i opłucnej. W: Gajewski P. red. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Kraków: Medycyna Praktyczna 2015.
- Szczeklik 2018** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>. (dostęp 25.05.2020 r.)

Analiza ekonomiczna

- Wu 2017** Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1454-1466.
- Chouaid 2013** Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJ, Lester JF, Vansteenkiste J, Finnern HW, Lungershausen J, Er ksson J, Kim K, Mitchell PL. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol.* 2013 Aug;8(8):997-1003.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku "Dakomitynib (Vizimpro) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR", [redacted], Warszawa, wrzesień 2019 r.,
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku "Dakomitynib (Vizimpro) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR", [redacted], Warszawa, wrzesień 2019 r.,
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku "Dakomitynib (Vizimpro) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR", [redacted] Warszawa, wrzesień 2019 r.,
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku "Dakomitynib (Vizimpro) I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR", [redacted] Warszawa, wrzesień 2019 r.,
- Załącznik 5. Uzupełnienie analiz uwzględnionych we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej względem minimalnych wymagań dla leku "Dakomitynib (Vizimpro) w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją w genie EGFR", [redacted], Warszawa, marzec 2020 r.