

Rekomendacja nr 43/2020

z dnia 29 lipca 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vizimpro (dakomitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 – C 34)”

Prezes Agencji nie rekomenduje 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;

w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 – C 34)” na dotychczas proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono porównanie bezpośrednie dakomitynibu z gefitynibem na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego ARCHER 1050 oraz metaanalizę sieciową umożliwiającą porównanie ocenianej interwencji z afatynibem i erlotynibem. W punkcie końcowym dotyczącym przeżycia całkowitego, dakomitynib wykazano istotną statystycznie korzyść w porównaniu do gefitynibu, jednak w przypadku pozostałych porównań nie wykazano różnic istotnych statystycznie. W zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego przez niezależny komitet wykazano istotną statystycznie przewagę dakomitynibu nad gefitynibem i afatynibem, ale nie odnotowano różnic istotnych statystycznie względem erlotynibu (wyniki analizy podstawowej). W zakresie bezpieczeństwa przedstawiono zestawienie jakościowe zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych. 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).

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej wynikające z rozbieżności między kryteriami kwalifikacji do badań a proponowanym programem lekowym, małą liczbę dowodów dla ocenianej interwencji, jak również brak

możliwości bezpośredniego porównania z pozostałymi dwoma technologiami alternatywnymi.

Jednocześnie należy podkreślić, że oceniana interwencja

Analiza wpływu na budżet wykazała płatnika publicznego z tytułu objęcia refundacją dakomitynibu, przy czym oszacowanie dokładnego ich poziomu jest utrudnione, głównie z uwagi na niepewność dotyczącą przejęcia udziałów w rynku przez ocenianą technologię.

Ponadto, propozycja programu lekowego w aktualnej wersji zawiera zapisy pozwalające na włączenie do leczenia dakomitynibem chorych, którzy nie odpowiadają populacji włączonej do badania ARCHER 1050, a tym samym, w ocenie Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji, efekty obserwowane w praktyce klinicznej mogłyby nie odpowiadać tym obserwowanym w badaniu klinicznym. Jest to o tyle istotne, że nie odnaleziono badań skuteczności praktycznej dakomitynibu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją aktywującą w genie EGFR.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vizimpro (dakomitynib), dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi dla poszczególnych prezentacji:

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NDRP) to termin obejmujący grupę nowotworów złośliwych płuca, rozpoznawany w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc).

Podział NDRP powstał ze względu na odmienne cechy kliniczne i histologiczne drobnokomórkowego raka płuca (DRP), który nie wykazuje podobieństwa do pozostałych typów histologicznych raka płuca. Cechy te to między innymi:

- wysoka częstość proliferacji;
- krótki czas podwojenia masy guza;
- wysoka skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego;
- chemiowrażliwość oraz promieniowrażliwość.

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.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Rak płuca stanowi ok. 95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca. W Polsce rak płuca stanowi 20% wszystkich nowotworów u mężczyzn i 10% u kobiet i jest przyczyną 30% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi około 10%. W raku niedrobnokomórkowym najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Jedyną skuteczną formą leczenia pozostaje doszczętna resekcja mięszu płucnego, jednak tylko około 20% chorych kwalifikuje się do operacji. W tej grupie 5 lat przeżywa jedynie około 40% pacjentów. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi i opinią eksperta komparatorami dla ocenianej technologii są inne leki z grupy EGFR TKI tj. afatynib (AFA), erlotynib (ERL) i gefitynib (GEF). 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 (OZY) stanowi komparator dodatkowy, z uwagi zapisy odnalezionych wytycznych klinicznych rekomendujących jego zastosowanie w I linii leczenia NDRP z mutacją EGFR (ponadto wytyczne NCCN 2020 (6.2020) wskazują ozymertynib jako preferowaną (preferred) opcję leczenia chorych z mutacją EGFR w I linii, podczas gdy dakomitynib, erlotynib, afatynib i gefitynib zostały uznane za inne opcje rekomendowane (other recommended)). Należy jednak wskazać, że nie jest on aktualnie refundowany, ale w 2019 r. Agencja ukończyła ocenę tego leku w ramach I linii leczenia z wynikiem pozytywnym.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dakomitynib (DAK) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vizimpro, jest on wskazany do stosowania w monoterapii 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*).

Oceniane wskazanie, z uwagi na kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, jest zawężone względem zarejestrowanego wskazania dla NDRP.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

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

- 1 badanie bezpośrednio porównujące dakomitynib z gefitynibem (ARCHER 1050) - mediana czasu obserwacji wyniosła 31,3 miesiąca; liczba pacjentów: 452 (w tym dakomitynib: 227 i gefitynib: 225);
- 15 badań dotyczących komparatorów, wykorzystanych w metaanalizie sieciowej (ang. Network Metaanalysis, NMA), porównujących wybrane komparatory bezpośrednio lub dotyczące porównania tych komparatorów z chemioterapią:
 - 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).

Ocena jakości badań pierwotnych z wykorzystaniem narzędzia Cochrane Collaboration 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).

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

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie – dakomitynib vs gefitynib

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS)

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 (ang. *hazard ratio*, HR) 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.

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS)

Podobne wnioski, jak w przypadku OS dotyczą przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (IRC), stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy, jak i badacza - hazard względny (HR) 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.

Odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 75% pacjentów w grupie dakomitynibu oraz 72% w grupie gefitynibu, przy czym różnice nie osiągnęły istotności statystycznej, 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 wynosiła 14,8 mies. w grupie dakomitynibu oraz 8,3 mies. w grupie gefitynibu i różnica była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Jakość życia

W zakresie oceny jakości życia, 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 różniły się pomiędzy ramionami.

Odnotowano również statystycznie istotną różnicę w globalnej jakości życia między ocenianą interwencją a komparatorem na niekorzyść dakomitynibu, jednak nie była ona istotna klinicznie przy wskazanym progu zmiany (≥ 10 punktów).

Metaanaliza sieciowa

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS)

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej wnioskodawcy, w zakresie OS dakomitynib wykazuje istotną statystycznie wyższość w porównaniu do gefitynibu. W przypadku pozostałych porównań nie wykazano istotności statystycznej różnic (dotyczy zarówno analizy podstawowej, jak i analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę).

W analizie podstawowej prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą technologią wśród porównywanych opcji terapii w zakresie OS wynosi ok. 82% (przed afatynibem – ok. 16%, erlotynibem – ok. 2% oraz gefitynibem – poniżej 1%).

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS)

Wyniki metaanalizy w wariantach podstawowym wskazują w zakresie PFS w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (IRC) na istotną statystycznie wyższość terapii dakomitynibem w porównaniu z gefitynibem i afatynibem. Dla porównania dakomitynibu z erlotynibem nie wykazano istotności

statystycznej różnic. Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazuje natomiast wyższość dakomitynibu nad wszystkimi komparatorami (różnice istotne statystycznie). 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 zarówno w wariancie podstawowym analizy jak i w analizie wrażliwości.

W analizie podstawowej prawdopodobieństwo, że dakomitynib jest najlepszą technologią wśród porównywanych opcji w przypadku PFS, wynosiło 96% dla punktu końcowego ocenianego przez niezależny komitet (IRC) i 78% dla punktu końcowego ocenianego przez badaczy (erlotynib uplasował się na pozycji drugiej, afatynib na pozycji trzeciej, zaś gefitynib na pozycji czwartej z odsetkami wynoszącymi zero).

Odpowiedź na leczenie

Wyniki metaanalizy w zakresie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) nie wykazały statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi technologiami. W analizie podstawowej prawdopodobieństwo tego, że dakomitynib jest technologią najskuteczniejszą wśród porównywanych opcji w zakresie ORR wynosi 8,7% (najwyższe prawdopodobieństwo odnotowano dla erlotynibu – ok. 91%). Analiza wrażliwości wykazała spadek ww. prawdopodobieństwa do poziomu ok. 4%, jednocześnie wykazując duży wpływ na wyniki dot. afatynibu, który uplasował się wówczas na pierwszej pozycji (ok. 52%) i erlotynibu (ok. 44%, druga pozycja).

Bezpieczeństwo

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.

Zdarzenia niepożądane ogółem i ≥ 3 stopnia nasilenia

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).

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).

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. Z uwagi na wspomnianą wcześniej heterogeniczność przedstawiono wyłącznie zestawienie jakościowe danych.

Zgony

Zgony w badaniu ARCHER 1050 zarejestrowane przez badaczy jako zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22 (10%) pacjentów w grupie dakomitynibu i były spowodowane: postęпами choroby (osiem),

zapaleniem płuc (dwa), niewydolnością oddechową (dwa) i jednym z aspergilozą oskrzelowo-płucną, zawałem mózgu, śmiercią (odnotowane jako takie w formularzu opisu przypadku), biegunka, zakażenie płuc, przerzuty do opon mózgowych, zespół dysfunkcji wielu narządów, przedawkowanie z powodu diazepamu, zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych. W grupie gefitynibu zgony odnotowane przez badaczy jako zdarzenia niepożądane wystąpiły u 20 (9%) pacjentów i były postęпами choroby (11), dusznością (dwa) 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 nieleczoną 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).

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]).

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 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)

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę, zmniejszenie dawki skutkuje zmniejszeniem częstości działań niepożądanych, przy podobnych efektach w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Vizimpro, najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących dakomitynib były: biegunka (88,6%), wysypka (79,2%), zapalenie jamy ustnej (71,8%), choroby paznokci (65,5%), suchość skóry (33,3%), zmniejszone łaknienie (31,8%), zapalenie spojówek (24,7%), zmniejszenie masy ciała (24,3%), łysienie (23,1%), świąd (22,4%), zwiększona aktywność aminotransferaz (22,0%) i nudności (20,4%).

Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 6,7% pacjentów leczonych dakomitynibem. Najczęściej zgłaszanymi (≥ 1%) ciężkimi działaniami niepożądanymi u tych osób były: biegunka (2,0%), śródmiąższowa choroba płuc (1,2%), wysypka (1,2%) i zmniejszenie łaknienia (1,2%).

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 zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA. Najczęściej raportowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (19) i zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (16).

Ograniczenia

- Ocena wnioskowanej technologii opiera się na jednym badaniu RCT (ARCHER 1050) porównującym dakomitynib z gefitynibem. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych porównujących bezpośrednio dakomitynib z afatynibem bądź z erlotynibem we wnioskowanej populacji. Jak wskazuje wnioskodawca, ze względu na umiarkowaną jakość badania CTONG0901, stanowiącego porównanie erlotynibu z gefitynibem, zdecydowano się na poszerzenie analizy dodatkowo o badania porównujące erlotynib i gefitynib z chemioterapią, 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 analizy.
- Włączone badania zostały przeprowadzone głównie na populacji azjatyckiej, zaś zgodnie z odnalezionymi informacjami pochodzenie etniczne może wpływać na wyniki leczenia. 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.
- Rozbieżności względem kryteriów kwalifikacji do badań klinicznych włączonych do analizy a proponowanym programem lekowym:
 - W przypadku części badań włączani byli pacjenci z przerzutami do mózgu, przy czym nie dotyczy to badania dla dakomitynibu (ARCHER 1050), w którym przerzuty do mózgu stanowiły kryterium wykluczenia, natomiast program lekowy umożliwia włączenie pacjentów [REDAKTOWANE]
 - W badaniach występował węższy panel mutacji (delecja w eksonie 19 oraz swoista mutacja punktowa w eksonie 21 kodonu 858) w stosunku do panelu mutacji testowanych w ramach diagnostyki molekularnej w programie lekowym. Ponadto w części uwzględnionych w analizie badań 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.
 - Istniały również rozbieżności między badaniami a programem lekowym w kryteriach włączenia dot. stanu sprawności według WHO lub ECOG, większość badań dopuszczała stan sprawności w zakresie 0-1 (w tym ARCHER 1050), nieliczne badania dopuszczały zakres 0-2, [REDAKTOWANE]
- W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie tabelaryczne zestawienie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, co było spowodowane

heterogenicznością badań, wynikającą z różnych czasów ekspozycji na leczenie oraz różnego zakresu uwzględnianych zdarzeń niepożądanych. Należy jednak zauważyć, że w oparciu o te same badania wnioskodawca przeprowadził metaanalizę dla punktów końcowych z zakresu skuteczności i dla analizy skuteczności klinicznej nie przedstawiono informacji o istniejącej heterogeniczności. 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). 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 uprawnione”.

- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej technologii.
- 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 są ograniczone. Ponadto 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Vizimpro (dakomitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP oraz aktywującą mutacją w genie EGFR, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia farmakologicznego w stadium uogólnienia lub miejscowego zaawansowania, wnioskowaną technologię porównano z erlotynibem, gefitynibem oraz afatynibem. Zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA), a obliczenia przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (wynoszącym 15 lat) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przeprowadzono oszacowań z perspektywy wspólnej, gdyż w ocenianym przypadku uznano je za praktycznie tożsame.

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 ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano parametry mające największy wpływ na stabilność wyników, tj. dyskontowanie, horyzont czasowy analizy, parametry z zakresu skuteczności leczenia (tj. źródło danych odnośnie do analizy skuteczności, sposób oceny PFS, alternatywne modele parametryczne dla krzywej OS i PFS) oraz wartości użyteczności.

Dakomitynib vs gefitynib

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dakomitynib vs afatynib

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dakomitynib vs erlotynib

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Ograniczenia

- Głównym źródłem danych wykorzystanych w modelu w zakresie porównania dakomitynibu z wyżej wymienionymi komparatorami, były wyniki porównania pośredniego, tym samym ograniczenia dot. analizy klinicznej mają przełożenie również na analizę ekonomiczną.
- Wnioskodawca odnalazł dwie analizy ekonomiczne (NICE 2019, CADTH 2019). W obu powyżej wymienionych analizach ekonomicznych uwzględniono model ekonomiczny, wykorzystany również w ramach aktualnej oceny. Model wykorzystany w kanadyjskiej submisji w zdecydowanej większości pokrywał się z założeniami modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. Kanadyjska agencja zaznaczyła, że krzywa OS z badania ARCHER 1050, 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem, tym samym w rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego 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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie przeprowadzono oszacowań z perspektywy wspólnej, gdyż w ocenianym przypadku uznano je za praktycznie tożsame. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano w pierwszym roku analizy [redacted] w drugim roku na [redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- [redacted]
- [redacted]
- Ekspert kliniczny (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał wysoki poziom przejścia udziałów w rynku przez ocenianą technologię (80%). [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Trudno jest jednak przewidzieć jak zmienią się udziały w rynku poszczególnych leków, gdyż jak wynika z opinii eksperckiej sporządzonej na potrzeby AWA OT.4331.7.2019, w tym przypadku wiele zależy od przyzwyczajenia lekarzy i ich biegłości w zarządzaniu działaniami niepożądanymi, a także od konstrukcji zamówień ze strony aptek szpitalnych, które często zawierają z hurtowniami umowę tylko na jeden TKI EGFR.

- Niepewność wynikająca z szacunków populacji docelowej w oparciu o dane NFZ zaczerpnięte z analizy weryfikacyjnej dla ozymertynibu (AWA OT.4331.7.2019) oraz przyjęcie prognozy bazującej na regresji opisanej funkcją logarytmiczną. Wnioskodawca wykorzystał dane 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 w wykonywaniu badań 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 leczenie 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.
- Ponadto, wykorzystanie w analizie wpływu na budżet (BIA) danych modelowanych w analizie ekonomicznej (AE) może wpływać na precyzję szacunków, a tym samym ograniczenia AE przekładają się również na BIA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

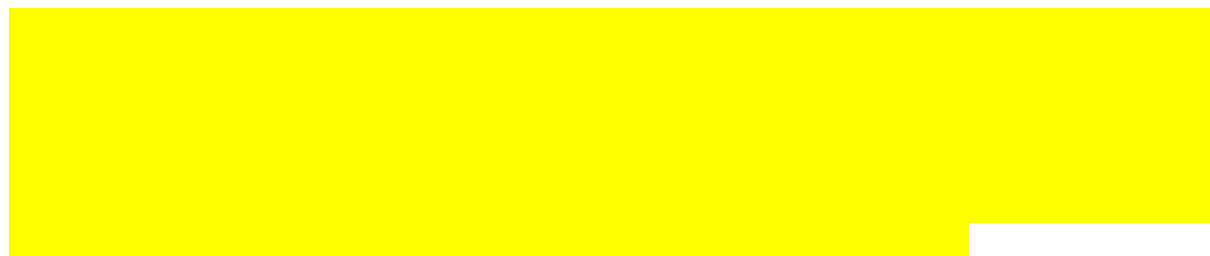
[Redacted]

Uwagi do programu lekowego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.



W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez następujące instytucje:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2019 (aktualizacja dokumentu z 2013 r.)
- European Society for Medical Oncology (Europa):
 - ESMO 2019 (aktualizacja dokumentu z 2016 r.)

- ESMO 2017 (aktualizacja dokumentu z 2015 r.)
- ESMO 2014
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2020 (wersja 6.2020) (USA)
- National Cancer Institute - NCI 2017 (USA)
- American Society of Clinical Oncology - ASCO 2017 (aktualizacja dokumentu z 2015 r.) (USA)
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2019 (Wielka Brytania)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2014 (Szkocja)
- Sociedad Española de Oncología Médica - SEOM 2018 (Hiszpania)

Dakomitynib jest zalecany do stosowania obok innych EGFR TKI w wytycznych NCCN 2020, 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 NDRP 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

- 4 rekomendacje pozytywne, w tym
 - 1 bez warunków: National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE 2019 (Irlandia)
 - 3 pozytywne warunkowe: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2019, NICE 2019, Scottish Medicine Consortium - SMC 2019)
- 1 rekomendację negatywną z Niemiec: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen / Gemeinsamer Bundesausschuss (IQWiG 2019 / G-BA 2019), 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).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.01.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1614.2019.12.PB, PLR.4600.1613.2019.13.PB, PLR.4600.1612.2019.12.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie 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; w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 – C 34)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Vizimpro (dakomitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 43/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Vizimpro (dakomitynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
2. Raport nr OT.4331.5.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Vizimpro (dakomitynib) w programie lekowym: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD- 10 – C 34)” Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 02.07.2020 r.