



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tagrisso (ozymertynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie niedrobnokomórkowego lub
drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.9.2022

Data ukończenia: 27 kwietnia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	Analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (ang. confidence interval)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. disease free survival)
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GGN	Górna granica normy
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health-related quality of life)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
ILD	Choroba śródmiąższowa płuc
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977 z późn. zm.)
MD	Różnica średnich (ang. mean difference)
Me	Mediana
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NC	Nieemożliwe do obliczenia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NR	Nie osiągnięto
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
OPA	Opinia Prezesa Agencji
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OZY	Ozymertynib
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RPA	Rekomendacja Prezesa Agencji
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
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)
TTD	Czas do pogorszenia (ang. time to deterioration)
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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41
4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	59
6.4.	Komentarz Agencji	59
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	60
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	61
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	63
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski	68
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	72
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	75
14.	Źródła.....	76
15.	Załączniki.....	78

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.02.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3302.2021.15.PBO
PLR.4500.3303.2021.16.PBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012065
 - Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012058
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego 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:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- zł (dla każdej z prezentacji)
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tagrisso, Tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012065 Tagrisso, Tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012058
Kod ATC	L01EB04
Substancja czynna	ozymertyn b
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”
Dawkowanie	Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę. Pacjenci otrzymujący produkt TAGRISSO w ramach leczenia uzupełniającego powinni otrzymywać ozymertyn b do czasu wznowy choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Terapia z wykorzystaniem produktu TAGRISSO w leczeniu uzupełniającym trwającym powyżej 3 lat nie była badana.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i> , TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptors</i> , EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI.

Źródło: ChPL Tagrisso

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	2.02.2016 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Tagrisso w monoterapii jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> – leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. EGFR). – leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR. – leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Tagrisso

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tagrisso był dotychczas oceniany w Agencji szesnastokrotnie, z czego trzykrotnie ocena dotyczyła wniosku o objęcie refundacją w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w ramach programu lekowego (2 pozytywne SRP i 2 pozytywne RPA, 1 negatywne SRP i 1 negatywna RPA), a trzynastokrotnie ocena dotyczyła finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – 11 razy w leczeniu gruczolowego raka płuca (w tym 8 ocen dotyczyło raka w stadium IV – 6 pozytywnych ORP

i ORA oraz 2 negatywne ORP i ORA; 1 ocena dotyczyła leczenia w 3. i kolejnych liniach – pozytywne ORP i ORA; 1 ocena dotyczyła leczenia w I. linii – negatywne ORP i ORA, 1 ocena dotyczyła leczenia u pacjentów z tamponadą serca – pozytywne ORP i ORA), 1 raz w leczeniu płaskonabłonkowego raka płuca (negatywne ORP i ORA), 1 raz w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca z rozsiewem do kości (pozytywna ORP, negatywna ORA). Żadna z dotychczasowych ocen nie dotyczyła stosowania ozymertynibu w leczeniu adjuwantowym. Szczegółowe uzasadnienie decyzji dotyczących wniosków o objęcie refundacją znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2021 z dnia 10 maja 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012058, • Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012065, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa, że [redacted]. Konieczne jest opracowanie kompleksowej analizy dostępu do terapii onkologicznej u pacjentów z rakiem płuca, w różnych stopniach zaawansowania, z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia, pozwalającej optymalnie zaplanować priorytety wdrażania poszczególnych form terapii.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dwie wcześniejsze pozytywne opinie Agencji dla zastosowania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu w ramach RDTL; <p>Znamienne wydłużenie PFS.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 53/2021 z dnia 13 maja 2021 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” i wydawanie go bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej – 1169.0, Ozymertynib pod warunkiem [redacted].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii [redacted].</p> <p>Analizę kliniczną oparto o randomizowane badanie kliniczne III fazy, porównujące ozymertynib z docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem w III linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR (Nie 2018) oraz zestawienie wyników dwóch jednoramiennych badań klinicznych II fazy (AURA2 i AURAext), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M EGFR, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującej stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI – ang. <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>) EGFR.</p> <p>Zgodnie z przedstawionymi wynikami odnoszonymi się randomizowanego badania wykazano, że stosowanie ozymertynibu względem schematu zawierającego docetaksel i bewacyzumab wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji o 7,25 miesiąca (10,20 msc vs 2,95 msc). Obiektywną odpowiedź na leczenie odnotowano u 61,6% vs 8,3% (odpowiednio ozymertynib vs kontrola, różnica istotna statystycznie).</p> <p>[redacted]. Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badania porównującego wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem, brak dojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego) oraz obecność efektu cross-over (w badaniu pacjenci stosujący chemioterapię mieli możliwość po wystąpieniu progresji przejść na terapię ozymertynibem).</p> <p>Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, w tym 2 pozytywne, 3 pozytywne warunkowe oraz 1 negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniu klinicznym przewagę ozymertynibu względem chemioterapii dwulekowej, zwłaszcza w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Warunkiem większości rekomendacji pozytywnych było wcześniejsze stosowanie TKI EGFR i/lub poprawa efektywności kosztowej. Z kolei stanowisko negatywne zostało wydane do czasu aż zostanie zapewniona kosztowa efektywność leku.</p> <p>Prezes Agencji mając na względzie dowody naukowe oraz zapewnienie dostępu do ozymertynibu wszystkim pacjentom z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR, ale jednocześnie ograniczenia płynące z przedstawionych analiz (brak bezpośredniego porównania z komparatorem, brak dowodów na wydłużenie przeżycia całkowitego, nieznaną wielkość populacji), uważa za zasadne finansowanie terapii ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu, jednakże pod warunkiem [redacted].</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2019 z dnia 13 maja 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058, • Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065, <p>w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] i zwiększenie populacji pacjentów poddanych terapii w I linii leczenia, należy rozważyć wprowadzenie [redacted] mechanizmów RSS - [redacted] obniżenia kosztu leku i wprowadzenia mechanizmu cappingu.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leku Tagrisso (ozymertynib) przy braku nasilenia objawów ubocznych. Zastosowanie ozymertynibu, w porównaniu do aktualnie dostępnej terapii, powoduje redukcję ryzyka progresji o 54% oraz wydłużenia mediany czasu do progresji o 8,7 miesiąca (18,9 vs 10,2 miesiąca) w populacji ogólnej. Zaobserwowano również redukcję ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 37%. Dodatkowo, w subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, odnotowano istotnie statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 5,6 miesiąca oraz redukcję ryzyka progresji o 53% w grupie ozymertyn bu. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest jednak [redacted].</p> <p>W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Tagrisso (ozymertynib) konieczne wydaje się [redacted] obniżenie ceny leku.</p> <p>Uwaga Rady:</p> <p>Rada stoi na stanowisku, że należy rozważyć możliwość utworzenia wspólnej grupy limitowej dla wszystkich leków ukierunkowanych molekularnie u chorych z mutacją w genie EGFR, stosowanych w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTM nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego "B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)" pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne porównujące ozymertynib z refundowanymi komparatorami (EGFR-TKI). Wyniki wskazują na wyższą skuteczność wnioskowanej terapii m.in. w zakresie dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, mniejszego ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu, mniejszego ryzyka zgonu. Podstawowym ograniczeniem badania jest niedojrzałość danych dot. przeżycia całkowitego i tym samym brak danych długookresowych. Dodatkowo w badaniu w ramieniu komparatorów uwzględniono gefitynib i erlotyn b, brak jest zaś afatynibu, który obecnie także refundowany jest w Polsce w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo wyniki dla komparatora przedstawiono zbiorczo dla obu substancji.</p> <p>Przeprowadzona analiza ekonomiczna wnioskodawcy wskazuje, że wnioskowana jest [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Wyn ki analizy wpływu na budżet (inkrementalny koszt całkowity refundacji ozymertynibu w I i II linii leczenia) [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Należy podkreślić, że dane dot. wie kości populacji uwzględnione w modelu mogą być niedoszacowane, zaś koszty dot. komparatorów ([redacted]) nie uwzględniają potencjalnych RSS. Obliczenia własne Agencji w tym zakresie (uwzględniające również rzeczywiste dane komparatorów) wskazują, że [redacted]</p> <p>[redacted]</p>
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2017 i 49/2017 z dnia 22 maja 2017 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib), tabl. powl. 40 mg, 30 tabl. powl., kod EAN 5000456012058, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C34.0)”.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib), tabl. powl. 80 mg, 30 tabl. powl., kod EAN 5000456012065, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C34.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Ozymertynib (OZM) wydłużał statystycznie znamiennie czas przeżycia wolnego od progresji w stosunku do dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (P-CTH) i poprawiał jakość życia, ale dotychczas nie udowodniono wydłużenia przeżycia całkowitego. Objawy niepożądane występowały podobnie często, jak w grupie porównawczej, ale śródmiąższowa choroba płuc i wydłużenia odcinka QT były stwierdzane częściej w grupie OZM niż P-CTH. U 3% pacjentów w grupie OZM stwierdzono niewydolność serca, bez wskazania stopnia nasilenia i związku z leczeniem, takich pacjentów nie było natomiast w grupie P-CTH. (...)</p> <p>Na 5 instytucji, na stronie których odnaleziono informacje na temat oceny zasadności finansowania ozymertynibu w leczeniu raka płuca 3 agencje (brytyjska – NICE, szkocka – SMC i kanadyjska – CADTH) wydały w 2016 i 2017 r. rekomendacje pozytywne z ograniczeniami, przy czym rekomendacja NICE dotyczy stosowania w ramach Cancer Drugs Fund, gdyż lek nie spełnia kryteriów refundacji rutynowej. Lek jest refundowany tylko w jednym kraju o podobnym do Polski PKB (Grecja).</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe dane, Rada uważa, że pomimo obiecujących danych, jest przedwczesnie, by rekomendować refundację ozymertynibu.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTM nr 30/2017 z dnia 26 maja 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł., • Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 80 mg, 30 tabl. powł. <p>w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wykazały, że stosowanie ozymertynibu może zmniejszać ryzyko wystąpienia progresji choroby. Należy jednak zauważyć, że brak jest aktualnie wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów stosujących wnioskowaną terapię.</p> <p>Wnioskowanie dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii oparto o 1 niezaślepienie badanie randomizowane, w którym większą część pacjentów stanowiły osoby pochodzenia azjatyckiego. Należy przy tym zaznaczyć, że na podstawie przedstawionych wyników można wnioskować o zależności skuteczności terapii od rasy uczestnika. Ponadto, brak jest danych z grupy komparatora po przejściu do grupy aktywnie leczonej, co byłoby istotne w kontekście interpretacji wyników.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka (RSS). Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się ograniczeniami związanymi z wiarygodnością kliniczną wymodelowanego odsetka przeżyć odległych w ramieniu ozymertynibu. Ekstrapolacja danych poza horyzont badania sugeruje wysoką skuteczność ozymertynibu, co jest założeniem niepewnym biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne oraz opinie ekspertów.</p> <p>Zgodnie z analizą wpływu na budżet, objęcie refundacją wnioskowanej technologii wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu państwa publicznego w wysokości 45,5 mln zł i 79,4 mln zł w 2-ych kolejnych latach bez zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Istotne jest także ograniczenie analizy związane z oszacowaniem populacji docelowej, które obarczone jest niepewnością i może nie odzwierciedlać rzeczywistej sytuacji.</p> <p>Podkreślić należy fakt, iż RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację wnioskowanej technologii i nie uwzględnia niepewności związanej ze skutecznością ocenianej technologii w dłuższym okresie czasu. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	■■■■■
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	■■■■■
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa „1169.0. Ozymertynib”

--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1.1. Patomorfologiczne rozpoznanie pooperacyjne gruczolowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka;</p> <p>1.2. Obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor - EGFR) – delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. – potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>1.3. Zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku;</p> <p>1.4. Chorzy poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej;</p> <p>1.5. Wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>1.6. Sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>1.7. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wywiad polimorficznego częstoskurczu komorowego oraz inne przeciwwskazanie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego);</p> <p>1.8. Czynność układu krwiotwórczego, nerek, wątroby, umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.9. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów).</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, których leczenie było prowadzone w ramach innych sposobów finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Do programu włącza się pacjentów leczonych ozymertynibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), o ile nie zachodzą przeciwwskazania do kontynuowania terapii.</p>
Określenie czasu leczenia	<p>2.1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii określonymi w punktach 2.1.1., 2.1.2., 2.1.3. oraz z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.</p> <p>2.1.1. Stosowanie ozymertynibu jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 36 miesięcy. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia w przypadkach wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w sekcji 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>2.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):</p> <p>a) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</p> <p>b) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania – 14 dni).</p> <p>2.1.3. Badania obrazowe obejmują wykonanie minimum:</p> <p>a) badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>3.1. Wystąpienie nawrotu choroby potwierdzonej w badaniu obrazowym;</p> <p>3.2. Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnej klasyfikacji CTC-AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE);</p> <p>3.3. Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>3.4. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>3.5. Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p>

Dawkowanie leku w programie	<p>1.1. Dawkowanie ozymertynibu w programie i modyfikowanie leczenia powinno być zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>1.2. Zaleca się rozpoczęcie leczenia:</p> <p>a) do 10 tygodni po zakończonym leczeniu chirurgicznym w przypadku pacjentów bez wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej,</p> <p>b) do 26 tygodni po zakończonym leczeniu chirurgicznym w przypadku pacjentów otrzymujących wcześniejszą chemioterapię uzupełniającą.</p> <p>2. Całkowity czas aktywnej terapii uzupełniającej ozymertynibem trwa maksymalnie 36 miesięcy.</p>
------------------------------------	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest szersze od wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Tagrisso. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, produkt leczniczy Tagrisso miałby być stosowany we wskazaniu off-label w populacji pacjentów w stadium zaawansowania IIIB i IIIC. Wnioskodawca uzasadnia, że część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB. W związku z powyższym, w świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należałoby przyjąć, że badanie ADAURA objęło swoim zakresem stadium III, co znalazło swoje odzwierciedlenie w propozycji programu lekowego.

Jednak zgodnie z obowiązującą 8. edycją klasyfikacji, stadium IIIC obejmuje parametry T3, T4, N3 i M0, natomiast żadne ze stadiów, które były akceptowane w badaniu ADAURA nie zawierało parametru N wyższego niż N2 (w połączeniu z T3, M0).

Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT z dnia 21.03.2022 r., znak OT.4231.9.2022.ZS.2 ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych.

W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że *nadrzędnym kryterium względem stopnia zaawansowania jest kwalifikacja do zabiegu radykalnej resekcji. Tylko pacjent, u którego zostanie przeprowadzony zabieg może być następnie włączony do leczenia uzupełniającego, w związku z czym stadium zaawansowania jest tu kryterium drugorzędnym a nawet zbędnym i zostało w programie lekowym umieszczone jako zwyczajowe kryterium w większości programów lekowych w terapii nowotworów litych.*

W świetle wytycznych klinicznych zabieg resekcji jest możliwy:

- u chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja miąższu płucnego;
- u chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe — resekcję miąższu płucnego można rozważać jedynie u wybranych chorych pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii (CHT) i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK i mediastinoskopii. (...)

Mając na uwadze konieczność zakwalifikowania chorego do zabiegu radykalnej resekcji, jak również zmianę systemu klasyfikacji nowotworów należy uznać, że zasadnym byłoby doprecyzowanie kryterium stadium zaawansowania do stadium IB-IIIB. W oparciu o powyższą argumentację należy przyjąć, że takie doprecyzowanie nie wpłynie na zakres analiz.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produkt leczniczy Tagrisso ma być refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1169.0, Ozymertynib”.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, w przypadku wydania pozytywnej decyzji, produkt leczniczy Tagrissoma być dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Definicja

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

Typy histologiczne raka płuca

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczolowy (45% - wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

W przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku możliwości określenia typu NDRP na podstawie morfologii nowotworu, badań IHC i wskaźników neuroendokrynności, można rozpoznać raka nieokreślonego (NOS, not otherwise specified), który jednak nie powinien stanowić więcej niż 10% wszystkich rozpoznań NDRP.

Klasyfikacja

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- **płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnekowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miększu płucnym; komórki raka złączają się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczolowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogennego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.

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

Etiologia i patogenez

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy w największym stopniu od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (czynne i bierne palenie) oraz — w mniejszym stopniu — od niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) i genetycznych (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnianiu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA).

Nowotwory płuca, opłucnej i tchawicy w bardzo wczesnych stadiach zaawansowania zazwyczaj nie powodują objawów i bywają czasami wykrywane w badaniach radiologicznych wykonanych z innych przyczyn.

Do typowych objawów nowotworów klatki piersiowej należy ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie lub częste zapalenia płuc. Ten ostatni objaw wynika z gorszej drożności dużych oskrzeli i tendencji do zalegania wydzieliny, która łatwo ulega infekcjom.

Dla guzów zlokalizowanych w górnej części płuca (nowotworów szczytu płuca) charakterystycznym objawem są bóle barku promieniujące do palców ręki po tej samej stronie. U niektórych osób pierwszym objawem nowotworu jest powodujący duszność płyn w jamie opłucnej – jest to najczęstszy objaw u chorych na międzybłoniaka opłucnej, ale występuje również względnie często u chorych na raka płuca.

Charakterystycznym objawem guzów zlokalizowanych po lewej stronie może być chrypka wynikająca z uszkodzenia nerwu krtaniowego. W guzach zlokalizowanych centralnie może dojść do tzw. zespołu żyły głównej górnej, objawiającego się obrzękiem głowy i szyi, czasami również kończyny górnej, oraz obfitym systemem naczyń żylnych uwidaczniających się na skórze klatki piersiowej. Wszystkie powyższe objawy nie są charakterystyczne wyłącznie dla nowotworów klatki piersiowej i mogą występować również w innych chorobach, w tym nienowotworowych.

Epidemiologia

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach - odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak niedrobnokomórkowy stanowił 88% spośród typów morfologicznych u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016.

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.

Rokowanie

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku. Rak drobnokomórkowy: odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną wynosi ~20%, a u chorych z postacią rozsiałą długotrwałe przeżycia należą do rzadkości.

Źródło: AWA OT.4231.6.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Wskazanie	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
rak płuca (C34 wg ICD-10) u osób dorosłych	± 23 000	KRN	22 271	KRN 2019 i dane własne	ok. 22 500	Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny
pierwotny niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)	± 19 500 (± 85% wszystkich raków płuca)	KRN	(-15%) 18 931	jw.	ok. 18 500	Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny
NDRP o histologii z przewagą niepłaskonabłonkowej	± 12 500 (± 65% wszystkich NDRP)	KRN	(50%) 9 465	jw.	11 100	Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015

Wskazanie	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
						<i>Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny</i>
<i>NDRP o histologii z przewagą niepłaskonabłonkowej z mutacją w genie kodującym EGFR</i>	± 1250 ($\pm 10\%$ wszystkich niepłaskonabłonkowych raków płuca)	<i>Oszacowania własne</i>	<i>(12%) 1 135</i>	<i>jw.</i>	<i>ok. 1110</i>	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny</i>
<i>NDRP o histologii z przewagą niepłaskonabłonkowej w stopniu IB</i>	± 600 ($\pm 7\%$ wszystkich niepłaskonabłonkowych raków płuca)	<i>Rejestr Krajowego Konsultanta w dziedzinie chirurgii klatki piersiowej</i>	<i>(2,5%) 236</i>	<i>jw.</i>	<i>ok. 110</i>	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny</i>
<i>w tym z mutacją w genie kodującym EGFR kwalifikujący się do resekcji</i>	± 60 ($\pm 10\%$ chorych na niepłaskonabłonkowego raka płuca w stopniu IB)	<i>Oszacowania własne</i>	<i>(12%) 28</i>	<i>jw.</i>	<i>ok. 25</i>	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny</i>

Wskazanie	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
w tym z mutacją w genie kodującym EGFR, po resekcji, u których stosuje się ChT	± 60 (chemioterapia nie jest wskazana w stopniu zaawansowania IB)	Oszacowania własne	0-5	jw.	ok. 15	Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny
NDRP o histologii z przewagą nieplaskonabłonkowej w stopniu II	± 1000 (± 10% wszystkich nieplaskonabłonkowych raków płuca)	Rejestr Krajowego Konsultanta w dziedzinie chirurgii klatki piersiowej	(7%) 662	jw.	ok. 220	Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny
w tym z mutacją w genie kodującym EGFR kwalifikujący się do resekcji	± 1000 (± 10% wszystkich nieplaskonabłonkowych raków płuca w stopniu zaawansowania II)	Oszacowania własne	(12%) 80	jw.	ok. 45	Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny
w tym z mutacją w genie kodującym	± 70 (± 10% wszystkich nieplaskonabłonkowych raków płuca w stopniu	Oszacowania własne	60	jw.	ok. 45	Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa

Wskazanie	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<i>EGFR, po resekcji, u których stosuje się ChT</i>	<i>zaawansowania II oraz po odjęciu chorych z przeciwwskazaniami do chemioterapii</i>					<i>Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny</i>
<i>NDRP o histologii z przewagą niepłaskonabłonkowej w stopniu IIIA</i>	<i>± 2000 (± 15% wszystkich niepłaskonabłonkowych raków płuca w stopniu zaawansowania IIIA)</i>	<i>Rejestr Krajowego Konsultanta w dziedzinie chirurgii klatki piersiowej</i>	<i>(5,5%) 520</i>	<i>jw.</i>	<i>ok. 80</i>	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny</i>
<i>w tym z mutacją w genie kodującym EGFR kwalifikujący się do resekcji</i>	<i>± 2000 (± 10% wszystkich niepłaskonabłonkowych raków płuca w stopniu zaawansowania IIIA)</i>	<i>Oszacowania własne</i>	<i>(12%) 62</i>	<i>jw.</i>	<i>ok. 40</i>	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny</i>
<i>w tym z mutacją w genie kodującym EGFR, po resekcji, u których stosuje się ChT</i>	<i>± 170 (± 10% wszystkich niepłaskonabłonkowych raków płuca w stopniu zaawansowania IIIA z mutacją EGFR oraz po odjęciu chorych z</i>	<i>Oszacowania własne</i>	<i>55</i>	<i>jw.</i>	<i>ok. 40</i>	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015</i>

Wskazanie	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	<i>przeciwwskazaniami do chemioterapii)</i>					<i>Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny</i>
<i>NDRP o histologii z przewagą niepłaskonabłonkowej w stopniu IIIB</i>	± 1800 ($\pm 10\%$ wszystkich niepłaskonabłonkowych raków płuca w stopniu zaawansowania IIIB)	<i>Oszacowania własne</i>	10	<i>jw.</i>	ok. 100	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny</i>
<i>w tym z mutacją w genie kodującym EGFR kwalifikujący się do resekcji</i>	± 180 ($\pm 10\%$ wszystkich niepłaskonabłonkowych raków płuca w stopniu zaawansowania IIIB)	<i>Oszacowania własne</i>	1	<i>jw.</i>	ok. 50	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6 szacunek własny</i>
<i>w tym z mutacją w genie kodującym EGFR, po resekcji, u których stosuje się ChT</i>	± 90 ($\pm 50\%$ wszystkich niepłaskonabłonkowych raków płuca w stopniu zaawansowania IIIB z mutacją EGFR)	<i>Oszacowania własne</i>	1	<i>jw.</i>	ok. 50	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów-INIO Warszawa Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowskiego 2015 Oncology Nov 2005,19(13): 1671-6</i>

Wskazanie	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej		Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	
	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Obecna liczba chorych	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
						<i>szacunek własny</i>
<i>pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego</i>	400	<i>Oszacowania własne</i>	<i>(70%) 120</i>	<i>jw.</i>	-	-
<i>Liczba osób, u których ocenią technologię byłaby stosowana po objęciu jej refundacją</i>	400	<i>Oszacowania własne</i>	-	-	-	-

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/guidelines/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), www.asco.org
- National Guideline Clearinghouse (NGC), www.guideline.gov

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (wykorzystano słowa kluczowe: non small cell lung cancer, guideline, management, recommendation, consensus). Wyszukiwanie przeprowadzono 19.04.2022 r. We wnioskowanym wskazaniu ozymertynib został zarejestrowany przez EMA do stosowania w Unii Europejskiej w dniu 28 kwietnia 2021 roku, w związku z czym uwzględniono wytyczne kliniczne opublikowane po 2020 r.

Standardem postępowania u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III jest resekcja guza pierwotnego z pooperacyjną chemioterapią. W wytycznych NCCN 2022, NCI 2021 oraz ESMO 2017 z aktualizacją w 2021 r. rekomenduje się ozymertynib u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa z mutacją w genie EGFR i po całkowitej resekcji guza.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	<p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach zaawansowania I–II oraz IIIA (chorzy potencjalnie kwalifikujący się do resekcji)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Resekcja mięszu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wneki i śródpiersia jest postępowaniem z wyboru u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniach I–II i IIIA z cechą N1 (I, A). • Preferowaną metodą resekcji mięszu płucnego jest lobektomia. Pneumonektomię można wykonać wyłącznie w sytuacji, kiedy lobektomia nie zapewnia doszczętności resekcji (II, A). • U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu I i u części chorych w stopniu II zalecaną metodą jest lobektomia wideotorakoskopowa (I, A). • U chorych z rozpoznaniem raka płuca przed planowanym leczeniem chirurgicznym konieczna jest rehabilitacja (II, A). • U chorych po resekcji mięszu płucnego niezbędna jest wczesna rehabilitacja (II, A). • U chorych na położonego obwodowo niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą T1 lub T2 i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna (II, A). • W przypadku chorych w stopniach I–IIIa, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A). • Pooperacyjna radioterapia uzupełniająca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą pN0, pN1 lub pN2 nie jest uzasadniona (I, A) z wyjątkiem chorych po niedoszczętej resekcji (III, B). • Radioterapię pooperacyjną należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji; można ją rozpocząć równocześnie z chemioterapią (III, B). • Chemioterapia pooperacyjna (cisplatyna i winorelbina 3–4 cykle) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca jest zalecana w przypadku stopnia zaawansowania pII i pIII (I, A). • Chemioterapię przedoperacyjną (schematy zawierające 2 leki; w tym cisplatyna) można zastosować u wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2 (I, B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Warunkiem zakwalifikowania do leczenia chirurgicznego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z cechą N2 jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na chemioterapię, które zostało potwierdzone w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej i mediastinoskopii (II, B). U chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca o umiejscowieniu w górnym otworze klatki piersiowej, kwalifikujących się potencjalnie do leczenia operacyjnego, należy zastosować przedoperacyjną radioterapię lub radiochemioterapię (II, A). <p>Chemioterapia pooperacyjna</p> <p>W badaniu III fazy ADAURA porównano wartość pooperacyjnego leczenia ozymertynibem trwającego 3 lata i stosowania placebo u chorych na NDRP w stopniach IB–IIIA z mutacją aktywującą w genie EGFR (delecja w eksonie 19 lub substytucja w eksonie 21.), którzy przebyli resekcję mięszu płucnego (dopuszczalne było stosowanie CHT, którą otrzymało 60% chorych). U chorych w stopniach zaawansowania II i IIIA wykazano zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 60%. Względne ryzyko nawrotu choroby lub zgonu u chorych stosujących ozymertynib w stopniach II i IIIA było mniejsze o 83%, podczas gdy w całej badanej populacji (zaawansowanie IB–IIIA) — o 80%. Korzyści były niezależne od zastosowania CHT uzupełniającej. Działania niepożądane w grupie chorych otrzymujących ozymertynib występowały nieznacznie częściej, co nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia. W przypadku pozytywnej decyzji rejestracyjnej wyniki badania ADAURA będą uzasadnieniem dla wykonywania badań stanu genu EGFR u chorych poddawanych resekcji mięszu płucnego.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u></p> <p>I: Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II: Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III: Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV: Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A: Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B: Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C: Wskazania określone indywidualnie</p>
<p>NCCN 2022 (wersja 3.2022) (USA)</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I-III</p> <p><u>Stadium IA (T1abc, N0):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana obserwacja - pozytywny margines chirurgiczny (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) lub radioterapia (kategoria 2B) <p><u>Stadium IB (T2a, N0):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana obserwacja lub chemioterapia (dla grupy wysokiego ryzyka) i ozymertynib (pacjenci z mutacją genu EGFR – delecja w eksonie 19 lub substytucja L858R) - pozytywny margines chirurgiczny (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) ± chemioterapia lub radioterapia <p><u>Stadium IIA (T2b, N0):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana obserwacja lub chemioterapia (dla grupy wysokiego ryzyka) i atezolizumab lub ozymertynib (pacjenci z mutacją genu EGFR – delecja w eksonie 19 lub substytucja L858R) - pozytywny margines chirurgiczny (R1, R2) – rekomendowana re-resekcja (preferowana) ± chemioterapia lub radioterapia ± chemioterapia <p><u>Stadium IIB (T1abc-T2a, N1)/ stadium IIB (T3, N0; T2b, N1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana chemioterapia (kategoria 1) i atezolizumab lub ozymertynib (pacjenci z mutacją genu EGFR – delecja w eksonie 19 lub substytucja L858R) - pozytywny margines chirurgiczny (R1) – rekomendowana re-resekcja + chemioterapia lub radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) - pozytywny margines chirurgiczny (R2) – rekomendowana re-resekcja + chemioterapia lub równoległa radiochemioterapia <p><u>Stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1)/ stadium IIIB (T3, N2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - negatywny margines chirurgiczny (R0) – rekomendowana chemioterapia (kategoria 1) i atezolizumab lub ozymertynib (pacjenci z mutacją genu EGFR – delecja w eksonie 19 lub substytucja L858R) lub sekwencyjna chemioterapia i radioterapia do rozważenia - pozytywny margines chirurgiczny (R1) – rekomendowana radiochemioterapia (sekwencyjna lub równoległa) - pozytywny margines chirurgiczny (R2) – rekomendowana równoległa radiochemioterapia. <p><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji 3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>
<p>ESMO 2017[^] (eUpdate 2021) (Europa)</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca we wczesnych stadiach zaawansowania (stopień I oraz II)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preferowaną opcją leczenia u wszystkich pacjentów z nowotworem w stadium I oraz II jest zabieg chirurgiczny [III, A]. • Pooperacyjna (adjuwantowa) chemioterapia powinna być stosowana u pacjentów po resekcji nowotworu w stadium II oraz III [I, A] oraz może być rozważona u chorych po resekcji w stadium IB przy wielkości guza >4 cm [II, B]. • W ramach chemioterapii adjuwantowej rekomendowane jest stosowanie cisplatyny w skojarzeniu z drugim lekiem [I, A]. Najlepiej przebadany jest schemat cisplatyna + winorebina. • W momencie opublikowania wytycznych (2017 rok) wskazano, że wybór chemioterapii adjuwantowej nie powinien być oparty na analizie profilu molekularnego nowotworu [IV, B], a leki ukierunkowane molekularnie nie powinny być stosowane w ramach leczenia adjuwantowego [II, A]. • Ozymertynib jest wskazany w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa z mutacją genu EGFR (delecja w eksonie 19 lub substytucja L858R) po całkowitej resekcji guza [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A]. <p>Leczenie nowotworu w stadium zaawansowania miejscowego (stopień III) – chorzy operacyjni</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia z intencją wyleczenia powinna obejmować chemioterapię opartą na związkach platyny (preferencyjnie – cisplatyna). <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>I: Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II: Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III: Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV: Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>V: Badania bez grupy kontrolnej, raporty przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p><i>A: Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną; mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B: Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; generalnie rekomendowany.</i></p> <p><i>C: Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższającą ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty itp.); opcjonalnie rekomendowany.</i></p> <p><i>D: Umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; generalnie nie rekomendowany.</i></p> <p><i>E: Silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki; nigdy nie rekomendowany.</i></p>
<p>NCI 2021[^] (USA)</p>	<p>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania I-III</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie adjuwantowej chemioterapii u chorych z nowotworem w stadium I po całkowitej resekcji guza nie jest rekomendowane (z wyjątkiem udziału w badaniu klinicznym) [1iiA]. • U pacjentów z nowotworem w stadium IIA oraz IIB po doszczętnej resekcji, rekomendowane jest pooperacyjna chemioterapia oparta na cisplatynie [1iiA]. Dowody naukowe wskazują, że adjuwantowa terapia zawierająca cisplatynę wpływa na istotną poprawę przeżywalności pacjentów. • Chorzy z nowotworem w stadium IIIA, w przypadku, gdy całkowita resekcja guza oraz węzłów chłonnych jest możliwa, mogą odnieść korzyści kliniczne z zabiegu chirurgicznego i pooperacyjnej chemioterapii [1iiA]. • Zastosowanie chemioradioterapii wraz z zabiegiem chirurgicznym u chorych w stadium IIIA nie wpływa na poprawę przeżycia całkowitego, ale wydłuża przeżycie wolne od progresji [1iiDii]. • Pacjenci z nowotworem w stadium IIIA po całkowitej resekcji mogą odnieść korzyści kliniczne z pooperacyjnej chemioterapii opartej na cisplatynie [1iiA]. <p>W wytycznych opracowanych przez NCI podkreślono, że chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-IIIa z mutacją w genie EGFR i po całkowitej resekcji guza poddani leczeniu adjuwantowemu za pomocą ozymertynibu odnoszą korzyści kliniczne w postaci istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od choroby [1iDii].</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych</u></p> <p><i>1. randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT)</i></p> <p><i>i. podwójnie zamaskowane</i></p> <p><i>ii. niezamaskowane</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2. nierandomizowane, kontrolowane badania kliniczne</p> <p>3. serie przypadków oraz inne badania obserwacyjne</p> <p>i. populacyjne, kolejne serie przypadków</p> <p>ii. kolejne serie przypadków (nie oparte na populacji)</p> <p>iii. nienastępujące po sobie serie przypadków lub inne badania obserwacyjne (badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe).</p> <p><u>Istotność punktów końcowych</u></p> <p>A. całkowita śmiertelność lub czas przeżycia od określonego punktu czasowego</p> <p>B. śmiertelność specyficzna dla przyczyn</p> <p>C. ocena jakości życia</p> <p>D. pośrednie surogaty</p> <p>i. przeżycie wolne od zdarzenia</p> <p>ii. przeżycie wolne od choroby</p> <p>iii. przeżycie wolne od progresji</p> <p>iv. wskaźnik odpowiedzi guza.</p>

^ na podstawie APD wnioskodawcy (rozdz. 2.10, tab. 16)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które 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	Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Obecnie nie istnieje żadna metoda pooperacyjnego leczenia chorych z mutacjami aktywującymi w genie EGFR poddawanych resekcji mięszu płucnego (chemioterapia jest stosowana niezależnie od stanu genu EGFR).	II, IIIA – dublet oparty o pochodną platyny i najczęściej navablinę.	DDP+Nav Durwalumab w III konsolidacja Ozymertynib
Technologia najtańsza			DDP+Nav
Technologia najskuteczniejsza			Ozymertynib
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Nie istnieje metoda pooperacyjnego leczenia chorych z mutacjami aktywującymi w genie EGFR poddawanych resekcji mięszu płucnego (chemioterapia jest stosowana niezależnie od stanu genu EGFR i nie zwiększa korzyści w wymienionej grupie chorych).	Współpraca torakochirurgiczna z onkologiem/pulmonologiem. Brak obowiązkowego kierowania pacjenta po leczeniu operacyjnym raka płuca II i III stopień do leczenia uzupełniającego.	Brak sensownej opcji w uzupełnieniu terapii w IB i w II.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Poprawienie rokowania chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca jest możliwe w związku z znacznie większym wykorzystaniem możliwości profilaktyki (wyeliminowanie narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego i zwiększenie wykorzystania programu wczesnego wykrywania raka płuca) oraz przyspieszeniem diagnostyki i większym wykorzystaniem badań predykcyjnych czynników genetycznych lub/i molekularnych.	Edukacja onkologiczna dla torakochirurgów.	Wprowadzenie Programu Lekowego z lekiem Ozymetrynib.

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Nie identyfikuję zagrożeń.</i>	<i>Konieczność oceny obecności mutacji EGFR w materiale operacyjnym. Torakochirurg powinien zlecać badanie i po stwierdzeniu obecności mutacji kierować pacjenta do leczenia onkologicznego. Konieczność edukacji onkologicznej dla torakochirurgów.</i>	<i>Nie widzę problemów w związku z jasno określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia w kwalifikacji do Programu Lekowego.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie identyfikuję nieprawidłowości.</i>	<i>Przy spełnieniu programowych kryteriów włączenia i wyłączenia z leczenia, nadużycia nie powinny mieć miejsca.</i>	<i>W jasno określonych kryteriach włączenia chorego do Programu Lekowego nie ma możliwości nadużyć.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie.</i>	<i>Pacjenci w II i IIIA stopniu zaawansowania choroby.</i>	<i>Największą korzyść z w/w leczenia odnoszą chorzy w stopniu III a z 2 letnim odsetkiem DFS wynoszącym 88% v 32% w stosunku do placebo.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie.</i>	<i>Mniejsza korzyść dla pacjentów w stopniu zaawansowania IB.</i>	<i>W każdej z podgrup choroby odnoszą korzyść.</i>
Inne uwagi	-	-	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r., ogólnie we wskazaniu C34 obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”:
 - inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGFR: afatynib, ozymertynib, dakomytynib, lorlatynib;
 - inhibitory ALK/ROS1 (kryzotynib, alektynib, cerytynib, brygatynib), przeciwciała monoklonalne będące inhibitorem receptora programowanej śmierci typu 1 [PD-1] (pembrolizumab, niwolumab, durwalumab) lub inhibitorem ligandu PD-1 (atezolizumab), a także inhibitor angiogenezy (nintedanib).
- w ramach katalogu chemioterapii:
 - karpoblatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, okreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina;
 - pemetreksed (załącznik C.49) we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych;
 - inhibitory TKI EGFR pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib (załącznik C.81 i C.80) w leczeniu NRDP w terapii pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem

wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
obserwacja / placebo	<p>W badaniu ADAURA chemioterapia adjuwantowa przeprowadzana była u wszystkich pacjentów, u których była ona wskazana. U części pacjentów z grupy badanej oraz grupy kontrolnej leczenie podtrzymujące ozymertynibem poprzedzone było chemioterapią adjuwantową. W protokole badania ADAURA występuje stwierdzenie „With or Without Adjuvant Chemotherapy” jako definiujące stan kliniczny będący przedmiotem badania w momencie. Uczestnicy badania poddawani byli randomizacji dopiero po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej.</p> <p>Rozpatrywane wskazanie do stosowania leku Tagrisso zostało zarejestrowane na podstawie wyników badania ADAURA. Tym samym należy przyjąć, że odnosi się wyłącznie do stanu klinicznego określającego zakończenie wszystkich zalecanych i niezbędnych terapii przeprowadzanych po zabiegu resekcji chirurgicznej, w tym również chemioterapii adjuwantowej u chorych, u których jest ona wymagana.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, należy przyjąć, że w obu ramionach badania u wszystkich chorych, u których zasadne było podjęcie leczenia uzupełniającego z zastosowaniem chemioterapii, zostało ono już podjęte, a chemioterapia adjuwantowa jest wyłącznie składnikiem standardowej opieki medycznej wśród niektórych pacjentów po zabiegu resekcji chirurgicznej, która jest przeprowadzana przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego ozymertynibem, co dyskwalifikuje tym samym chemioterapię z roli potencjalnego komparatora dla ozymertynibu w przedkładanych analizach.</p> <p>Należy dodatkowo zwrócić uwagę na fakt, iż wytyczne kliniczne (m.in. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oraz European Society of Medical Oncology (ESMO) nie odnoszą się do stosowania leczenia podtrzymującego ozymertynibem w kontekście zastępowania chemioterapii adjuwantowej. Obydwa aspekty standardowej opieki pacjenta z NDRP i mutacjami w genie EGFR są wyraźnie rozdzielone. Co więcej brak jest dowodów naukowych odnośnie skuteczności schematu terapeutycznego wykluczającego w swojej sekwencji chemioterapię adjuwantową w sytuacji gdy jest to nieuzasadnione klinicznie, w związku z czym takie podejście byłoby całkowicie nieuprawnione.</p> <p>Należy podkreślić, że dotychczas brak było zarejestrowanych terapii ukierunkowanych molekularnie wskazanych w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem płuca i mutacją w genie EGFR, a ozymertynib stanowi pierwszy i zarazem jedyny zarejestrowany preparat tego rodzaju w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Podsumowując, najbardziej odpowiednią interwencją alternatywną (komparatorem) do porównania z produktem leczniczym Tagrisso (ozymertynib) stosowanym we wnioskowanym wskazaniu w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej będzie placebo/ obserwacja.</p>	<p>Jak wskazano w piśmie AOTMiT z dnia 21.03.2022 r., znak OT.4231.9.2022.ZS.2 ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych: (...) zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej po resekcji guza zalecane jest stosowanie chemioterapii uzupełniającej opartej na cisplatynie(...), a założenie wnioskodawcy o wykluczeniu z grona komparatorów chemioterapii nie znajduje jednak odzwierciedlenia w zapisach wnioskowanego programu lekowego – zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia ozymertynibem kwalifikowani mają być chorzy poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej (brak ograniczenia do pacjentów leczonych uprzednio chemioterapią lub u których przeciwwskazane jest jej zastosowanie). Tym samym chemioterapia uzupełniająca stanowi komparator dla wnioskowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że nieuwzględnienie w roli komparatora chemioterapii adjuwantowej ma swoje uzasadnienie w metodyce badania ADAURA, wytycznych klinicznych i praktyce klinicznej, a także w dotychczasowych ocenach agencji HTA dla ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym.</p> <p>Celem badania ADAURA było wykazanie korzyści z dodania ozymertynibu do standardu leczenia jakim jest zabieg chirurgiczny, a następnie zastosowanie bądź nie chemioterapii adjuwantowej.</p> <p>Zapisy Programu lekowego, mówiące o kwalifikacji do leczenia ozymertynibem po radykalnym leczeniu chirurgicznym “niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej” odzwierciedlają w 100% kryteria protokołu badania ADAURA (...), a u wszystkich chorych w badaniu ADAURA, u których zasadne było podjęcie leczenia uzupełniającego z zastosowaniem chemioterapii, zostało ono już podjęte, co dyskwalifikuje chemioterapię z roli alternatywy dla ozymertynibu (...).</p> <p>Wybór komparatora uznano za prawidłowy, jednak w opinii analityków Agencji, biorąc pod uwagę argumentację przedstawioną przez wnioskodawcę w zakresie nieuwzględnienia w analizach chemioterapii jako komparatora dla ozymertynibu, zasadnym wydaje się doprecyzowanie w tym zakresie zapisów wnioskowanego programu lekowego (szczegóły: rozdz. 8).</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwa) ozymertynibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR (ang. epidermal growth factor receptor; EGFR).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III, po radykalnej resekcji guza, z obecnością mutacji w genie EGFR (typu Ex19del lub L858R).	Pacjenci w wieku poniżej 18. roku życia.	Ze względu na zmiany w klasyfikacji AJCC/UICC istnieją rozbieżności w populacji wnioskowanej (której dotyczy projekt programu lekowego) a populacji włączonej do badania ADAURA. Wątpliwości dotyczące pacjentów w stadium III opisano w rozdziałach 4.1.4 i 8.
Interwencja	Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso; tabletki powlekane) w monoterapii, w dawce 80 mg/dzień, w ramach leczenia uzupełniającego (adjuwantowego).	Ozymertyn b podawany: <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu wskazań/ chorób innych niż niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium IB-III; po pełnej resekcji zmian nowotworowych; w drugiej i kolejnych liniach leczenia (w leczeniu innym niż adjuwantowe). 	-
Komparatory	Placebo/ obserwacja (brak zastosowania aktywnego leczenia).	-	Patrz rozdz. 3.6 oraz 8.
Punkty końcowe	Z zakresu skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od choroby (ang. disease-free survival; DFS), - wskaźnik przeżyć wolnych od choroby w określonych punktach czasowych okresu obserwacji, - czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival; OS), - czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (ang. time to first subsequent therapy; TFST), - czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (ang. time to second subsequent therapy; TSST), - rodzaj nawrotu choroby (lokalny/regionalny lub odległy), - umiejscowienie zmian nawrotowych, - rodzaj kolejnych terapii (w tym, zabieg chirurgiczny, radioterapia, zastosowanie leków przeciwnowotworowych), 	Wyniki: <ul style="list-style-type: none"> dotyczące właściwości farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych; dotyczące analizy mechanizmów rozwoju oporności na EGFR-TKI; dotyczące porównania efektywności różnych metod pomiaru/oceny występujących u chorych mutacji. 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> - stan sprawności ogólnej według klasyfikacji WHO, - czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression-free survival; PFS), - zgon z jakichkolwiek przyczyn. - zmiana jakości życia. Z zakresu profilu bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> - działania/zdarzenia niepożądane ogółem, - poszczególne działania/zdarzenia niepożądane, - ciężkie (ang. serious) działania/zdarzenia niepożądane, - działania/zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. treatment-related adverse events), - działania/zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (≥3 stopnia), - rezygnacja z udziału w badaniu lub zmiana sposobu dawkowania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, - zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych. 		
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.	Badania: <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzone na zdrowych ochotnikach; • przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych; • oceniające efektywność kosztową; • przeprowadzone w warunkach in vitro. Opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publ kacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).	-
Inne kryteria	Badania w języku: angielskim oraz polskim.	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library. Ponadto przeszukano strony urzędów i instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (m.in. EMA, FDA, URPL). Jako datę wyszukiwania podano 24-25.06.2021 r (aktualizacja 28.03.2022 r.).

Selekcja badań została przeprowadzona niezależnie przez dwie osoby, w przypadku braku zgody decyzję podejmowano na drodze konsensusu z udziałem trzeciego analityka.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Collaboration z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 22.04.2022 r.

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją ADAURA, dotyczące zastosowania ozymertynibu (OZY) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji AJCC) z obecnością mutacji w genie EGFR.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ADAURA 2015-000662-65/ NCT02511106 (Wu 2020, Wu 2018) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<ul style="list-style-type: none"> - międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie (210 ośrodków); - badanie dwuramienne, III fazy; - podwójnie zaślepienie (pacjenci mogli zostać odślepieni w przypadku nawrotu choroby oraz nagłych wypadkach medycznych); - randomizowane w stosunku 1:1, z wykorzystaniem <i>Interactive Voice Response System (IVRS)</i>/ <i>Interactive Web Response System (IWRS)</i>, przeprowadzone w układzie grup równoległych; pacjenci straty kowani wg stadium (IB vs II vs IIIa), typu mutacji (delecja w egzonie 19 vs substytucja L858R ± inne mutacje EGFR), pochodzenia etnicznego (azjatyckie vs nie-azjatyckie); - hipoteza superiority; - czas trwania: 21.10.2015-17.01.2020 (data odcięcia zbierania danych dotychczas opublikowanych); - okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> - ocena bezpieczeństwa: wyjściowo, po 2, 4 i 12 tyg., następnie co 12 tyg. do zakończenia lub przerwania leczenia, - ocena wystąpienia nawrotu: przed nawrotem po 12 i 24 tyg., następnie co 24 tyg. do 5 lat, następnie corocznie; po nawrocie choroby (ocena pod kątem przeżycia całkowitego): co 24 tyg. do 5 lat, następnie corocznie - wszyscy pacjenci musieli odbyć wizytę kontrolną po zakończeniu leczenia (4 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki); - okres leczenia: rozpoczęcie leczenia do 2 dni po randomizacji, do nawrotu choroby, przerwania lub zakończenia leczenia, nie dłużej niż 3 lata - interwencja: grupa badana: OZY 80 mg, raz na dobę, grupa kontrolna: placebo (PLC), raz na dobę 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli w wieku co najmniej 18 lat; pacjenci z Japonii/Tajwanu w wieku co najmniej 20 lat; - histologicznie potwierdzone rozpoznanie pierwotnego niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii głównie niepłaskonabłonkowej; - MRI lub CT mózgu wykonane przed operacją; pacjenci, u których nie wykonano badań przed zabiegiem chirurgicznym, nadal mogli zostać zakwalifikowani, jeśli przed randomizacją wykona się odpowiednie obrazowanie, tj. MRI lub CT mózgu; - rak w stadium zaawansowania IB, II lub IIIa według 7. edycji klasyfikacji AJCC; - jedna z 2 powszechnych mutacji EGFR, o których wiadomo, że są związane z wrażliwością na EGFR-TKI (Ex19del, L858R), samodzielnie lub w połączeniu z innymi mutacjami EGFR, w tym T790M, potwierdzone w laboratorium centralnym; - całkowita resekcja chirurgiczna pierwotnej zmiany nowotworowej, z wszystkimi marginesami chirurgicznymi resekcji negatywnymi dla obecności tkanki nowotworowej; resekcja może być wykonana tradycyjnie, lub z wykorzystaniem technik Video Associated Thoracic Surgery; - całkowite wyzdrowienie po operacji i standardowej terapii pooperacyjnej (jeśli dotyczy) w momencie randomizacji, przy czym leczenie nie można rozpocząć w ciągu pierwszych 4 tyg. po zabiegu, między zabiegiem chirurgicznym a randomizacją nie mogło upłynąć więcej niż 10 tyg. w przypadku chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii adjuwantowej i nie więcej niż 26 tyg. w przypadku pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię adjuwantową; - całkowite wygojenie rany pooperacyjnej po jakimkolwiek zabiegu chirurgicznym; - w przypadku pacjentów, którzy otrzymali pooperacyjną chemioterapię uzupełniającą opartą na platynie, a musiało upłynąć minimum 2 tyg. (ale nie więcej niż 10 tyg.) od ostatniego podania chemioterapii do dnia randomizacji; - całkowity powrót do zdrowia po wszystkich zdarzeniach niepożądanych zaistniałych podczas wcześniejszej terapii (stopień CTCAE >1 w momencie rozpoczęcia leczenia w ramach badania, z wyjątkiem łysienia oraz neuropatii stopnia 2 związanej z terapią związkami platyny); - stan sprawności wg WHO 0-1; - pacjentki powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne, nie powinny karmić piersią oraz musiały mieć ujemny wynik testu ciążowego przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; lub pacjentki musiały mieć dowód na to, że nie mogą zajść w ciążę; - mężczyźni stosujący antykoncepcję barierową, tj. prezerwatywy; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease free survival</i>, DFS) w populacji z rakiem w stadium II-IIIa oceniane przez badacza, definiowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby (określony za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub patologii zaobserwowanej w biopsji lub połączenia wymienionych metod) lub zgonu z dowolnej przyczyny <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DFS oceniane w populacji ogólnej badania (stadium zaawansowania IB-IIIa) oraz wskaźnik DFS oceniany po okresie 2, 3 i 5 lat; - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu (z dowolnego powodu) lub do dnia, w którym po raz ostatni wiadomo było, że pacjent żyje; wskaźnik OS po 5 latach; - zmiany w ogólnym HRQoL (kwestionariusz SF-36); - profil bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane (ocenione według CTCAE v4)

		<p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie za pomocą któregoś z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - przedoperacyjna, pooperacyjna lub planowana radioterapia w leczeniu obecnego raka płuca; - przedoperacyjna (neoadjuwantowa) chemioterapia oparta na platynie lub inna chemioterapia; - dowolna wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, w tym leczenie eksperymentalne, w leczeniu NDRP inne niż standardowa dwuskładnikowa pooperacyjna chemioterapia adjuwantowa na bazie platyny; - wcześniejsze leczenie neoadjuwantowym lub adjuwantowym EGFR-TKI; - duży zabieg chirurgiczny (w tym operacja guza pierwotnego, z wyłączeniem dostępu naczyniowego) w ciągu 4 tyg. od pierwszej dawki badanego leku; - historia innych nowotworów złośliwych, z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego terapeutycznie raka in situ lub innych guzów łitych leczonych terapeutycznie, bez objawów choroby przez ponad 5 lat po zakończeniu leczenia i które w opinii lekarza prowadzącego nie niosą ze sobą istotnego ryzyka nawrotu przebytego nowotworu; - wsze kie dowody na ciężkie lub niekontrolowane choroby ogólnoustrojowe, w tym niekontrolowane nadciśnienie tętnicze i aktywne skazy krwotoczne, które w ocenie badacza uniemożliwiają udział pacjenta w badaniu lub zagrażają przestrzeganiu protokołu; - aktywne zakażenie HBV, HCV i HIV; aktywna infekcja odnotowywana jest u wszystkich pacjentów otrzymujących dożylnie leczenie infekcji (aktywne zakażenie HBV oznacza wszystkich pacjentów z dodatnim antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B (HbsAg dodatni) na podstawie oceny serologicznej); - dowolne z następujących kryteriów kardiologicznych: <ul style="list-style-type: none"> - średni skorygowany spoczynkowy odstęp QT (QTc) >470 ms, uzyskany z 3 EKG, przy użyciu wartości QTcF uzyskanej maszynowo w klinice przesiewowej EKG; - wsze kie klinicznie istotne nieprawidłowości w rytmie, przewodzeniu lub morfologii spoczynkowego EKG, np. całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca III stopnia, blok serca II stopnia; - wsze kie czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia odstępu QTc lub ryzyko zaburzeń rytmu serca, takie jak niewydolność serca, hipokaliemia, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, zespół wydłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym lub niewyjaśniony nagły zgon w wieku poniżej 40 lat u krewnych pierwszego stopnia lub jakiegokolwiek inne leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT; - historiaILD,ILD polekowej, popromiennego zapalenia płuc wymagającego leczenia sterydami lub jakiegokolwiek dowody klinicznie aktywnejILD; - niewystarczająca rezerwa szp ku kostnego lub nieprawidłowa czynność narządu, wykazana przez którąkolwiek z poniższych wartości laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> - bezwzględna liczba neutrofilii <1,5 x 10⁹/l; - liczba płytek krwi <100 x 10⁹/l; - hemoglobina <90 g/l; - aminotransferaza alaninowa >2,5x GGN; - aminotransferaza asparaginianowa >2,5xGGN; 	
--	--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> - bilirubina całkowita >1,5xGGN lub >3xGGN w obecności udokumentowanego zespołu Gilberta; - kreatynina >1,5xGGN jednocześnie z klirens kreatyniny <50 ml/min; potwierdzenie klirens kreatyniny jest wymagane tylko wtedy, gdy kreatynina przekracza 1,5 x GGN; - kobiety karmiące piersią; <p>Liczba pacjentów: 682 Grupa badana: 339 Grupa kontrolna: 343</p>	
--	--	--	--

Skróty: CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; GGN – górna granica normy; HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*); ILD – choroba śródmiąższowa płuc; OZY – ozymertynib

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziałach 5. i 14.4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanego badania ADAURA zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznych opisaną w Cochrane Handbook. Zgodnie z tą oceną badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznych w każdej z domen. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędów badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
ADAURA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Ograniczenia badania ADAURA:

- *wyniki dotyczące całkowitego przeżycia były niedojrzałe w czasie przeprowadzenia analizy; co ważne, pacjenci i badacze pozostają zaślepieni względem przydziału do grup badania, a obserwacja jest w toku, w celu przygotowania raportu obejmującego bardziej dojrzałą ocenę przeżycia całkowitego;*

Komentarz analityka:

Ze względu na decyzję niezależnego komitetu monitorującego zalecającą wcześniejsze (o około 2 lata) ujawnienie wyników badania, opublikowane dane cechuje niska dojrzałość. Oznacza to, że zebrane do momentu odcięcia dane nie są wystarczające do uzyskania mocy testu zaplanowanej w protokole badania ADAURA, co przekłada się na wiarygodność przedstawionych w analizie klinicznej wyników. W momencie odcięcia danych dla analizy pierwotnej dotyczącej przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease free survival*, DFS) osiągnięto 33% dojrzałość danych w subpopulacji w stadium choroby II-IIIa (156/470 zdarzeń – nawrót choroby lub zgon, w tym 26 w grupie stosującej OZY, 11% dojrzałość danych) oraz 29% dojrzałość danych w populacji ogólnej (196/682 zdarzeń, w tym 37 pacjentów w grupie stosującej OZY, 11% dojrzałość danych). Dla przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) osiągnięto jedynie 5% dojrzałość, na co zwrócono uwagę w ocenie NICE 2022 – nie wiadomo w jakim stopniu DFS przekłada się na OS, dlatego ważne będą wyniki analizy po zakończeniu badania, również w kwestii występowania nawrotów i przerzutów po zakończeniu leczenia.

- *64% pacjentów uwzględnionych w każdym z ramion badania stanowili chorzy o pochodzeniu azjatyckim;*
- *(...) skuteczność ozymertynibu obserwowana w badaniu ADAURA spowodowała, iż niezależny komitet monitorowania danych zlecił ujawnienie jego rezultatów dwa lata wcześniej niż było to pierwotnie planowane; co ważne, pacjenci i badacze pozostają jednak zaślepieni w zakresie indywidualnego przydziału leczenia, dlatego przyszłe wyniki nadal będą pochodzić z zaślepionego badania klinicznego; oznacza to także, iż przedwczesne odślepienie badania nie ma negatywnego wpływu na wiarygodność jego wyników.*

Ograniczenia opracowań (badań) wtórnych

- *badanie Jie i wsp., 2020 przedstawione zostało jedynie w formie abstraktu konferencyjnego.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń poza wskazanymi powyżej.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- *brak dostępnych badań o niższej wiarygodności (nierandomizowanych) uwzględniających zastosowanie ozymertynibu w analizowanej populacji;*
- *brak dostępnych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej uwzględniających zastosowanie ozymertynibu w analizowanej populacji;*
- *brak dostępnych badań nieopublikowanych/ w toku uwzględniających zastosowanie ozymertynibu w analizowanej populacji.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Zgodnie z zapisami zaakceptowanego projektu programu lekowego:

- część pacjentów wykluczonych z badania ADAURA mogłaby zostać zakwalifikowana do leczenia w ramach programu lekowego. W kryteriach wykluczenia z programu lekowego nie ma zapisów dot. stosowania radioterapii na jakimkolwiek etapie leczenia, przedoperacyjnej chemioterapii, wcześniejszego stosowania innych terapii przeciwnowotworowych, wcześniejszego stosowania leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego EGFR-TKI, dużych zabiegów chirurgicznych, historii innych nowotworów złośliwych, aktywnych zakażeń HBV, HCV i HIV (w projekcie PL nie ma zapisu o badaniach diagnostycznych). Ponadto zapisy PL nie odnoszą się do stanu rany pooperacyjnej.
- produkt leczniczy Tagrisso miałby być stosowany w populacji pacjentów w stadium zaawansowania IIIB i IIIC (według 8. edycji klasyfikacji AJCC), co stanowi wskazanie off-label. W trakcie trwania badania ADAURA zaktualizowano klasyfikację AJCC, co spowodowało różne interpretacje zakresów stadiów między 7. a 8. edycją klasyfikacji. Jako że stadium IIIC obejmuje parametry T3, T4, N3 i M0, natomiast żadne ze stadiów, które były akceptowane w badaniu ADAURA nie zawierało parametru N wyższego niż N2 (w połączeniu z T3, M0), takie stadium zaawansowania choroby nie powinno być włączone do PL. Wnioskodawca uzasadnia, że część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB. Należy jednak zwrócić uwagę, że najnowsze wytyczne PTOK 2022 (opierające się na 8. edycji klasyfikacji AJCC) wskazują stadium IIIB jako niekwalifikujące się do leczenia chirurgicznego (ewentualnie po zastosowaniu chemio- lub radioterapii przedoperacyjnej, co stanowiło jedno z kryteriów wykluczenia w badaniu ADAURA) (patrz rozdz. 3.1.2.3. oraz 8.).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Głównym punktem końcowym w badaniu ADAURA było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*, DFS) definiowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby (określony za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub patologii zaobserwowanej w biopsji lub połączenia wymienionych metod) lub zgonu z dowolnej przyczyny.

Przedstawiono wyniki w populacji ogólnej oraz w subpopulacji pacjentów z NDRP w stadium II-IIIa (pierwszorzędowy punkt końcowy) w ocenie badacza.

Tabela 13. Czas przeżycia wolny od choroby dla porównania OZY vs PLC w populacji ogólnej oraz subpopulacji II-III A

Punkt końcowy	Populacja	OZY			PLC			HR [#] (CI) [*] wartość p [*]	NNT (95% CI)
		Me czasu obserwacji [mies.]	n	Me (95% CI) [mies.]	Me czasu obserwacji [mies.]	n	Me (95% CI) [mies.]		
DFS	ogólna	22,1	339	NR (NC; NC)	16,6	343	27,5 (22,0; 35,0)	0,20 (99,12% CI) (0,14; 0,30) p<0,001	3 (3; 4) [^]
	II-III A	22,1	233	NR (38,8; NC)	14,9	237	19,6 (16,6; 24,5)	0,17 (99,06% CI) (0,11; 0,26) p<0,001	3 (2; 3) ^{^^}

* wartości pochodzą z publikacji Wu 2020, Herbst 2020, John 2020

HR dla ryzyka nawrotu choroby lub zgonu

[^] obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy, w oparciu o liczbę zdarzeń (nawrót choroby lub śmierć) w 24. mies. badania (OZY n=26; PLC n=130), Wu 2020

^{^^} obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy, w oparciu o liczbę zdarzeń (nawrót choroby lub śmierć) w 24. mies. badania (OZY n=37; PLC n=159), Wu 2020

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*); HR – iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*); Me – mediana; NC – niemożliwe do obliczenia; NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); NR – nie osiągnięto; OZY – ozymertynib; PLC – placebo

Tabela 14. Odsetek pacjentów wolnych od choroby po 12, 24 i 36 miesiącach, dla porównania OZY vs PLC w populacji ogólnej oraz subpopulacji II-III A.

Punkt końcowy	Populacja	OZY [*]		PLC [*]		HR (95% CI) [^] #	wartość p [^]	NNT (95% CI) [^]
		% (95% CI)	n	% (95% CI)	n			
DFS po 12 mies.	ogólna	97 (95; 99)	272	69 (63; 73)	207	0,1 (0,04; 0,18)	<0,05	4 (4; 5)
	II-III A	97 (94; 99)	189	61 (54; 67)	127	0,08 (0,04; 0,16)	<0,05	3 (3; 4)
DFS po 24 mies.	ogólna	89 (85; 92)	138	52 (46; 58)	88	0,23 (0,16; 0,31)	<0,05	3 (3; 4)
	II-III A	90 (84; 93)	97	44 (37; 51)	51	0,18 (0,12; 0,26)	<0,05	3 (2; 3)
DFS po 36 mies.	ogólna	79 (69; 86)	27	40 (32; 48)	20	0,37 (0,17; 0,78)	<0,05	3 (2; 11)
	II-III A	78 (65; 87)	18	28 (19; 38)	9	0,68 (0,21; 2,21)	>0,05	-

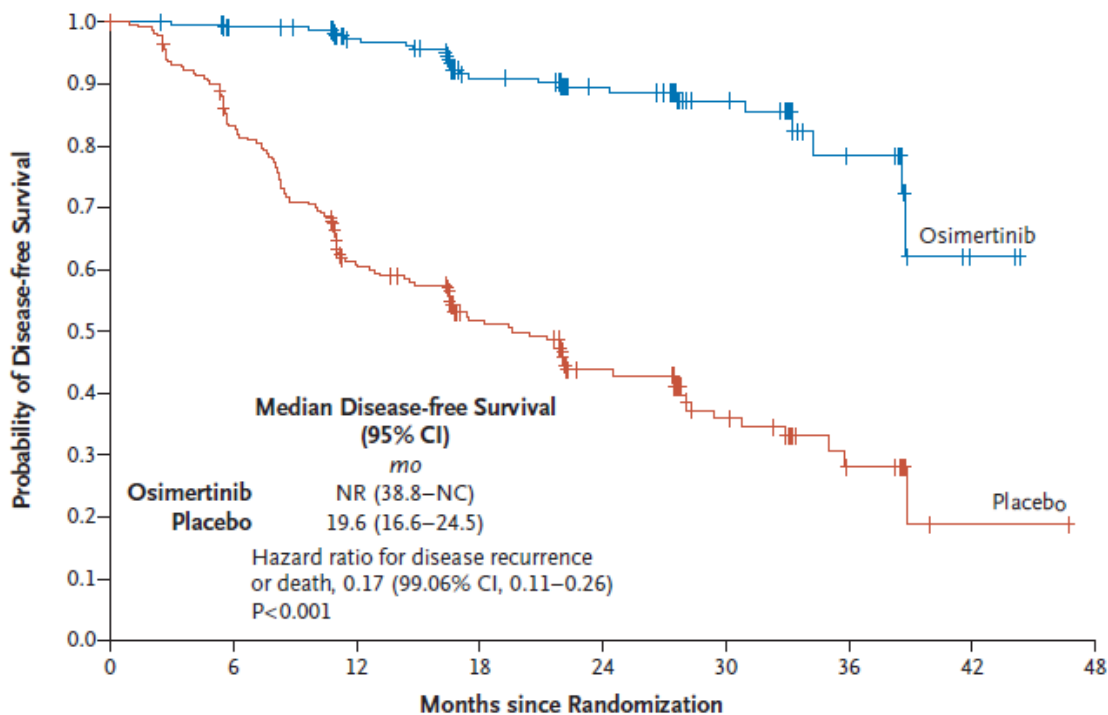
* wartości pochodzą z publikacji Wu 2020

[^] obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy; parametry odnoszą się do ryzyka wystąpienia zdarzeń zw. z nawrotem choroby (nawrót lub zgon), na podst. wskaźników DFS w poszczególnych punktach czasowych z ChPL Tagrisso

HR dla ryzyka nawrotu choroby lub zgonu

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*); HR – iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*); NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); OZY – ozymertynib; PLC – placebo

A Patients with Stage II to IIIA Disease

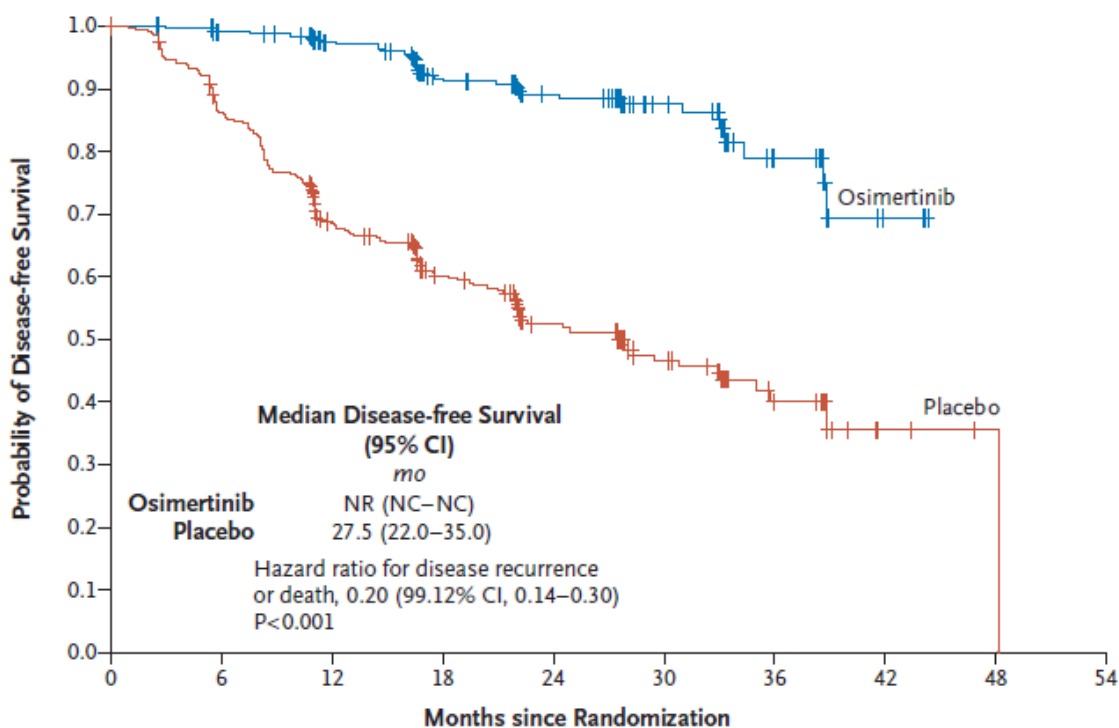


No. at Risk

Osimertinib	233	219	189	137	97	52	18	2	0
Placebo	237	190	127	82	51	27	9	1	0

Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla DFS w subpopulacji pacjentów z chorobą w stadium II-IIIa, Wu 2020.

B Patients with Stage IB to IIIA Disease



No. at Risk

Osimertinib	339	313	272	208	138	74	27	5	0
Placebo	343	287	207	148	88	53	20	3	1

Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla DFS w populacji ogólnej, Wu 2020.

Przeprowadzona analiza wykazała IS dłuższe DFS w grupie stosującej OZY względem grupy stosującej PLC zarówno w subpopulacji chorych w stadium choroby II-IIIa, jaki i w populacji ogólnej (odpowiednio HR (95% CI) = 0,20 (0,14; 0,30) oraz HR (95% CI) = 0,17 (0,11; 0,26)). Nie osiągnięto mediany DFS dla grupy stosującej OZY w żadnej z analizowanych populacji, dla grupy stosującej PLC mediana DFS wyniosła 27,5 miesiąca w populacji ogólnej oraz 19,6 miesiąca w subpopulacji chorych w stadium choroby II-IIIa.

Po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii wykazano IS niższe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu w grupie stosującej OZY względem grupy stosującej PLC w populacji ogólnej, jaki i w subpopulacji chorych w stadium choroby II-IIIa (odpowiednio HR (95% CI) = 0,1 (0,04; 0,18) oraz HR (95% CI) = 0,08 (0,04; 0,16)). Analogiczne wyniki uzyskano po 24 miesiącach, choć ryzyko wzrosło dwukrotnie (odpowiednio HR (95% CI) = 0,23 (0,16; 0,31) oraz HR (95% CI) = 0,18 (0,12; 0,26)). Po 36 miesiącach wykazano IS redukcję ryzyka wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu w grupie stosującej OZY względem grupy stosującej PLC w populacji ogólnej (HR (95% CI) = 0,37 (0,17; 0,78)), ale nie w subpopulacji chorych w stadium choroby II-IIIa (HR (95% CI) = 0,68 (0,21; 2,21)). Należy zwrócić uwagę na niską liczebność grup w 36 miesiącu, co mogło wpłynąć na otrzymane wyniki.

W momencie odcięcia danych 205 z 337 pacjentów (61%) z grupy OZY oraz 136 z 343 pacjentów (40%) z grupy PLC kontynuowało leczenie zgodnie z randomizacją.

Tabela 15. Odsetek pacjentów wolnych od choroby w 24 miesiącu dla porównania OZY vs PLC w wybranych podgrupach, Wu 2020.

Podgrupa		Liczba pacjentów	OZY % (95% CI)	PLC % (95% CI)	HR (95% CI) [#]	wartość p
Stadium	IB	212	88 (78; 94)	71 (60; 80)	0,39 (0,18; 0,76)	<0,05
	II	236	91 (82; 95)	56 (45; 65)	0,17 (0,08; 0,31)	<0,05
	IIIa	234	88 (79; 94)	32 (23; 41)	0,12 (0,07; 0,20)	<0,05
ChT adjuwantowa	Tak	410	89 (83; 93)	49 (41; 56)	0,16 (0,10; 0,26)	<0,05
	Nie	272	89 (81; 94)	58 (49; 67)	0,23 (0,13; 0,40)	<0,05
Mutacja EGFR	Ex19del	378	bd	bd	0,12 (0,07; 0,20)	<0,05
	L858R	304	bd	bd	0,31 (0,18; 0,49)	<0,05

[#] HR dla ryzyka nawrotu choroby lub zgonu

Skróty: ChT – chemioterapia; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*); OZY – ozymertynib; PLC – placebo

Przeprowadzono analizę DFS w 24 miesiącu dla wybranych podgrup pacjentów: w zależności od stadium choroby, uprzedniego stosowania chemioterapii adjuwantowej oraz rodzaju mutacji EGFR. We wszystkich analizowanych podgrupach wykazano IS niższe ryzyko nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów stosujących OZY w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC.

Tabela 16. Nawrót choroby lub zgon dla porównania OZY vs PLC w populacji ogólnej.

Punkt końcowy	OZY n/N (%) [*]	PLC n/N (%) [*]	RR (95% CI) ^{**}	wartość p ^{**}	NNT (95% CI) ^{**}
Nawrót [#]	37/339 (11)	157/343 (46)	0,24 (0,17; 0,33)	<0,05	3 (3; 4)
Zgon ^{#^}	0/339 (0)	2/343 (1)	0,137 (0,009; 2,187)	>0,05	-
Nawrót w obrębie OUN [#]	4/339 (1)	33/343 (10)	0,12 (0,05; 0,33)	<0,05	12 (9; 19)
Zgon ^{#^^}	2/339 (1)	6/343 (2)	0,34 (0,08; 1,45)	>0,05	-

^{*} wartości pochodzą z publikacji Wu 2020

^{**} obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy

[#] ocenzone (wykluczone z analizy) zostały zdarzenia, które nie wystąpiły w ciągu dwóch zaplanowanych wizyt (plus okienko wizyt) ostatniej dostępnej kontroli (lub randomizacji) podlegającej ocenie

[^] zgony niezwiązane z nawrotem choroby lub zgony występujące w ciągu dwóch wizyt w punkcie początkowym, gdy nie ma możliwych do oceny wyników lub danych wyjściowych dla danego pacjenta

^{^^} zgony związane z nawrotem choroby nie w obrębie OUN lub zgony występujące w ciągu dwóch wizyt w punkcie początkowym, gdy nie ma możliwych do oceny wyników lub danych wyjściowych dla danego pacjenta

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); NNT – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; OZY – ozymertynib; PLC – placebo; RR – ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*)

W momencie odcięcia danych w populacji ogólnej odnotowano IS niższe względne ryzyko wystąpienia nawrotu choroby (ogółem, RR (95% CI) = 0,24 (0,17; 0,33)) oraz nawrotu choroby w obrębie OUN (RR (95% CI) = 0,12

(0,05; 0,33)) w grupie stosującej OZY względem PLC. Nie stwierdzono zgonów niezwiązanych z nawrotem choroby w grupie stosującej OZY, odnotowano 2 zgonów niezwiązane z nawrotem choroby w grupie stosującej PLC. Stwierdzono 2 zgonów związane z nawrotem choroby (nie w obrębie OUN) w grupie stosującej OZY oraz 6 zgonów w grupie stosującej PLC. Ze względu na niską liczbę zdarzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla zgonów.

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Należy jednak podkreślić, że badanie ADAURA nie było zaprojektowane do oceny OS, dlatego wiarygodna ocena tego parametru będzie możliwa dopiero po zakończeniu badania i zebraniu wszystkich danych. Poniżej przedstawiono dane jakie pozyskano do momentu odcięcia danych dla subpopulacji pacjentów w stadium II-IIIa.

Tabela 17. Przeżycie całkowite OZY vs PLC w subpopulacji pacjentów w stadium II-IIIa, Wu 2020.

Punkt końcowy	OZY			PLC			HR (99,8% CI)
	Me czasu obserwacji [mies.]	n	Me (95% CI) [mies.]	Me czasu obserwacji [mies.]	n	Me (95% CI) [mies.]	
OS	26,1	233	NR (NC; NC)	24,6	237	NR (NC; NC)	0,40 (0,09; 1,83)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*); Me – mediana; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); OZY – ozymertyn b; PLC – placebo

Do momentu odcięcia danych nie było możliwości wyznaczenia mediany OS dla żadnej z grup (5% dojrzałość danych). Zmarło łącznie 29 pacjentów (na 682 włączonych do badania): w subpopulacji pacjentów w stadium II-IIIa odnotowano 8 zgonów w grupie stosującej OZY oraz 17 w grupie stosującej PLC. Cztery zgonów odnotowano w subpopulacji pacjentów w stadium IB (OZY=1, PLC=3).

Jakość życia

Jakość życia związaną ze zdrowiem mierzono za pomocą kwestionariusza SF-36, składającego się z ośmiu domen i dwóch wyników sumarycznych: komponentu zdrowia fizycznego (PCS) oraz komponentu zdrowia psychicznego (MCS). Pacjenci wypełniali ankietę na początku badania, w 12. i 24. tygodniu, a następnie co 24 tygodnie do zakończenia/przerwania leczenia. Poniżej przedstawiono wyniki dla komponentów zdrowia fizycznego (PCS) i psychicznego (MCS) w 96. tygodniu badania.

Tabela 18. Zmiana oceny jakości życia związanej ze zdrowiem mierzonej kwestionariuszem SF-36.

Punkt końcowy	Zmiana względem wartości wyjściowej w 96 tyg. badania [punkty]*				MD (95% CI) [punkty]*	Wartość p [^]	Definicja istotności klinicznej*
	OZY	n	PLC	n			
Komponent zdrowia fizycznego (PCS)	1,13	339	2,31	343	-1,18 (-2,02; -0,34)	<0,05	±2
Komponent zdrowia psychicznego (MCS)	1,34	339	2,68	343	-1,34 (-2,40; -0,28)	<0,05	±3

* wartości pochodzą z publikacji Majem 2021

[^] określone przez autorów AKL wnioskodawcy w oparciu o przedziały ufności podane w publikacji

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – Różnica średnich (ang. *mean difference*); OZY – ozymertyn b; PLC – placebo

Tabela 19. Czas do pogorszenia (TTD) w populacji ogólnej

Punkt końcowy	TTD				HR (95% CI)*	Wartość p [^]
	OZY	n	PLC	n		
Komponent zdrowia fizycznego (PCS)	bd	339	bd	343	1,17 (0,82; 1,67)	>0,05
Komponent zdrowia psychicznego (MCS)	bd	339	bd	343	0,98 (0,70; 1,39)	>0,05

* wartości pochodzą z publikacji Majem 2021

[^] określone przez autorów AKL wnioskodawcy w oparciu o przedziały ufności podane w publikacji

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*); OZY – ozymertyn b; PLC – placebo; TTD – czas do pogorszenia (ang. *time to deterioration*)

Wskaźniki stosowania się (ang. *compliance*) do konieczności wypełnienia ankiety dot. jakości życia związanej ze zdrowiem były wysokie (≥85%) na wszystkich wizytach, w obu badanych grupach. Wyjściowe wyniki były zbliżone w obu grupach, nieznacznie niższe od średnich wyników w populacji ogólnej USA. Odnotowano IS mniejszą średnią różnicę względem wyjściowych wartości punktowych w 96 tygodniu badania w ocenie jakości życia dla komponentu zdrowia fizycznego (PCS) i zdrowia psychicznego (MCS) w grupie stosującej OZY względem PLC

(dla PCS: MD (95% CI) = -1,18 (-2,02; -0,34); dla MCS: MD (95% CI) = -1,34 (-2,40; -0,28)), różnice nie osiągnęły wyznaczonej istotności klinicznej. Nie odnotowano IS zmian w zakresie czasu do pogorszenia dla PCS ani dla MCS.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę OZY lub PLC (łącznie 680 pacjentów: 337 w grupie OZY i 343 w grupie PLC).

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa (wybrane punkty końcowe).

Punkt końcowy	OZY n/N (%) [*]	PLC n/N (%) [*]	RR (95% CI) [^]	wartość p [^]	NNH (95% CI) [^]	
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	329/337 (98)	306/343 (89)	1,09 (1,05; 1,14)	<0,05	11 (8; 20)	
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia	68/337 (20)	46/343 (13)	1,5 (1,07; 2,12)	<0,05	14 (8; 86)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	54/337 (16)	42/343 (12)	1,31 (0,9; 1,9)	>0,05	-	
Przerwy w dawkowaniu	80/337 (24)	37/343 (11)	2,2 (1,54; 3,15)	<0,05	7 (5; 13)	
Zmniejszenie dawki	29/337 (9)	3/343 (1)	9,84 (3,23; 30,22)	<0,05	12 (8; 20)	
Przerwanie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych	37/337 (11)	10/343 (3)	3,77 (1,93; 7,38)	<0,05	12 (8; 22)	
Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem [#]	biegunka	133/337 (39)	47/343 (14)	2,88 (2,15; 3,88)	<0,05	3 (3; 5)
	zanokcica	79/337 (23)	4/343 (1)	20,1 (1,78; 52,46)	<0,05	4 (3; 5)
	suchość skóry	69/337 (20)	16/343 (5)	4,39 (2,63; 7,38)	<0,05	6 (4; 9)
	świąd	56/337 (17)	23/343 (7)	2,48 (1,57; 3,92)	<0,05	10 (6; 19)
	zapalenie jamy ustnej	53/337 (16)	7/343 (2)	7,71 (3,64; 16,46)	<0,05	7 (5; 10)

^{*} wartości pochodzą z publikacji Wu 2020

[^] obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy

[#] wymieniono zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w dowolnej grupie

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*); OZY – ozymertynib; PLC – placebo; RR – ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*)

U większości pacjentów z obu grup wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (98% w grupie OZY, 89% w grupie PLC), stwierdzono IS większe ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w grupie stosującej OZY względem PLC. Stwierdzono również IS większe ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w stopniu nasilenia ≥ 3 w grupie stosującej OZY względem PLC, przy czym nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 4 . Nie odnotowano IS różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Ponadto stwierdzono IS większe ryzyko względne wystąpienia przerwy w dawkowaniu, zmniejszenia dawki oraz przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie stosującej OZY względem PLC. Wśród zdarzeń niepożądanych, które potencjalnie mogły być związane z zastosowanym leczeniem wymieniono biegunkę, zanokcicę, suchość skóry, świąd oraz zapalenie jamy ustnej – dla każdego z nich odnotowano IS większe ryzyko względne wystąpienia w grupie stosującej OZY względem PLC.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w populacji ogólnej.

Punkt końcowy	OZY n/N (%) [*]	PLC n/N (%) [*]	Peto OR (95% CI) [^]	wartość p [^]	NNH (95% CI) [^]
Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia					
Biegunka	8/337 (2)	1/343 (<1)	8,14 (1,33; 50,03)	<0,05	48 (22; 214)
Zanokcica	3/337 (1)	0/343 (0)	7,57 (0,78; 72,99)	>0,05	-
Suchość skóry	1/337 (<1)	0/343 (0)	7,52 (0,15; 379,13)	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	6/337 (2)	0/343 (0)	7,64 (1,53; 38,06)	<0,05	56 (26; 151)
Infekcja górnych dróg oddechowych	2/337 (1)	0/343 (0)	7,54 (0,47; 120,87)	>0,05	-

Punkt końcowy	OZY n/N (%) [*]	PLC n/N (%) [*]	Peto OR (95% CI) [^]	wartość p [^]	NNH (95% CI) [^]
Obniżenie apetytu	2/337 (1)	0/343 (0)	7,54 (0,47; 120,87)	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane[#]					
Zapalenie płuc	5/337 (1)	4/343 (1)	1,27 (0,37; 4,34)	>0,05	-
Zaćma	3/337 (1)	0/343 (0)	7,57 (0,78; 72,99)	>0,05	-
Złamanie kości udowej	2/337 (1)	1/343 (<1)	2,04 (0,27; 15,5)	>0,05	-
Biegunka	2/337 (1)	0/343 (0)	7,54 (0,47; 12,87)	>0,05	-
Ostre uszkodzenie nerek	2/337 (1)	0/343 (0)	7,54 (0,47; 12,87)	>0,05	-
Kamica moczowodowa	2/337 (1)	0/343 (0)	7,54 (0,47; 12,87)	>0,05	-

^{*} wartości pochodzą z publikacji Wu 2020

[^] obliczone przez autorów AKL wnioskodawcy

[#] wymieniono zdarzenia niepożądane występujące u >1 pacjenta w dowolnej grupie

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); OZY – ozymertyn b; PLC – placebo

Wśród zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 stwierdzono IS większą szansę wystąpienia biegunki oraz zapalenia jamy ustnej w grupie stosującej OZY względem PLC. Nie odnotowano IS wyników dla występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa OZY w analizowanym wskazaniu.

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

ChPL Tagrisso

Tabela 22. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych za ChPL Tagrisso

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Często
	Śródmiąższowa choroba płuc (śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc)	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Zapalenie jamy ustnej (owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej)	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka (trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wykwity polekowe, rumień, zapalenie mieszków włosowych, krosty, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę ze świądem, wysypkę pęcherzową, nadżerkę skórą)	Bardzo często
	Suchość skóry (suchą skórę, wyprysk skórny, pęknięcia skóry, skórę pergaminową, suchość skóry)	Bardzo często
	Zanokcica (zaburzenia łożyska paznokci, zakażenie łożyska paznokci, zapalenie łożyska paznokci, przebarwienie paznokci, zaburzenia paznokci, dystrofię paznokci, zakażenie paznokci, odbarwienie/przebarwienie paznokci, bruzdy paznokci, toksyczne	Bardzo często

	oddziaływanie na paznokcie, bolesność paznokci, łamliwość paznokci, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, odpadanie paznokci, rozmiękanie paznokci, zanokcicę)	
	Świąd (suchą skórę, wyprysk skórny, pęknięcia skóry, skórę pergaminową, suchość skóry)	Bardzo często
	Łysienie	Często
	Pokrzywka	Często
	Erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa (zespół ręka-stopą)	Często
Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby leukocytów	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby limfocytów	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Bardzo często

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił wstępne wyniki badania ADAURA. W badaniu oceniano efektywność kliniczną ozymertynibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-IIIa (według 7. edycji klasyfikacji AJCC), z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*, DFS), które jest często stosowanym punktem końcowym w badaniach terapii adjuwantowych. Przeprowadzona analiza wykazała IS dłuższe DFS w grupie stosującej OZY względem grupy stosującej PLC zarówno w subpopulacji chorych w stadium choroby II-IIIa, jak i w populacji ogólnej (odpowiednio HR (99,12% CI) = 0,20 (0,14; 0,30) oraz HR (99,06% CI) = 0,17 (0,11; 0,26)). Nie osiągnięto mediany DFS dla grupy stosującej OZY w żadnej z analizowanych populacji, dla grupy stosującej PLC mediana DFS wynosiła 27,5 miesiąca w populacji ogólnej oraz 19,6 miesiąca w subpopulacji chorych w stadium choroby II-IIIa.

W momencie odcięcia danych 205 z 337 pacjentów (61%) z grupy OZY oraz 136 z 343 pacjentów (40%) z grupy PLC kontynuowało leczenie zgodnie z randomizacją.

Przeprowadzono analizę DFS w 24 miesiącu dla wybranych podgrup pacjentów: w zależności od stadium choroby, poprzedniego stosowania chemioterapii adjuwantowej oraz rodzaju mutacji EGFR. We wszystkich analizowanych podgrupach wykazano IS niższe ryzyko nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów stosujących OZY w porównaniu z pacjentami stosującymi PLC.

W momencie odcięcia danych w populacji ogólnej odnotowano IS niższe względne ryzyko wystąpienia nawrotu choroby (ogółem, RR (95% CI) = 0,24 (0,17; 0,33)) oraz nawrotu choroby w obrębie OUN (RR (95% CI) = 0,12 (0,05; 0,33)) w grupie stosującej OZY względem PLC. Nie stwierdzono zgonów niezwiązanych z nawrotem choroby w grupie stosującej OZY, odnotowano 2 zgonu niezwiązane z nawrotem choroby w grupie stosującej PLC. Stwierdzono 2 zgonu związane z nawrotem choroby (nie w obrębie OUN) w grupie stosującej OZY oraz 6 zgonów w grupie stosującej PLC. Ze względu na niską liczbę zdarzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami dla zgonów.

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Należy jednak podkreślić, że badanie ADAURA nie było zaprojektowane do oceny OS, dlatego wiarygodna ocena tego parametru będzie możliwa dopiero po zakończeniu badania i zebraniu wszystkich danych. Do momentu odcięcia danych nie było możliwości wyznaczenia mediany OS dla żadnej z grup (5% dojrzałość danych). Zmarło łącznie 29 pacjentów (na 682 włączonych do badania): w subpopulacji pacjentów w stadium II-IIIa odnotowano 8 zgonów w grupie stosującej OZY oraz 17 w grupie stosującej PLC. Cztery zgonu odnotowano w subpopulacji pacjentów w stadium IB (OZY=1, PLC=3).

Jakość życia związaną ze zdrowiem mierzono za pomocą kwestionariusza SF-36, składającego się z ośmiu domen i dwóch wyników sumarycznych: komponentu zdrowia fizycznego (PCS) oraz komponentu zdrowia psychicznego (MCS). Pacjenci wypełniali ankietę na początku badania, w 12. i 24. tygodniu, a następnie co 24 tygodnie do zakończenia/przerwania leczenia. Wskaźniki stosowania się (ang. *compliance*) do konieczności wypełnienia ankiety dot. jakości życia związanej ze zdrowiem były wysokie ($\geq 85\%$) na wszystkich wizytach, w obu badanych grupach. Wyjściowe wyniki były zbliżone w obu grupach, nieznacznie niższe od średnich wyników w populacji ogólnej USA. Odnotowano IS mniejszą średnią różnicę względem wyjściowych wartości punktowych

w 96 tygodniu badania w ocenie jakości życia dla komponentu zdrowia fizycznego (PCS) i zdrowia psychicznego (MCS) w grupie stosującej OZY względem PLC (dla PCS: MD (95% CI) = -1,18 (-2,02; -0,34); dla MCS: MD (95% CI) = -1,34 (-2,40; -0,28)) - różnice nie osiągnęły wyznaczonej istotności klinicznej. Nie odnotowano IS zmian w zakresie czasu do pogorszenia dla PCS ani dla MCS.

U większości pacjentów z obu grup wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (98% w grupie OZY, 89% w grupie PLC); stwierdzono IS większe ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w grupie stosującej OZY względem PLC. Stwierdzono również IS większe ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w stopniu nasilenia ≥ 3 w grupie stosującej OZY względem PLC, przy czym nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 4 . Nie odnotowano IS różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Ponadto stwierdzono IS większe ryzyko względne wystąpienia przerwy w dawkowaniu, zmniejszenia dawki oraz przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie stosującej OZY względem PLC. Wśród zdarzeń niepożądanych, które potencjalnie mogły być związane z zastosowanym leczeniem wymieniono biegunkę, zanokcicę, suchość skóry, świąd oraz zapalenie jamy ustnej – dla każdego z nich odnotowano IS większe ryzyko względne wystąpienia w grupie stosującej OZY względem PLC.

Analiza kliniczna jest obciążona kilkoma ograniczeniami, które istotnie wpływają na wiarygodność przedstawionych wyników. Ze względu na decyzję niezależnego komitetu monitorującego zalecającą wcześniejsze (o około 2 lata) ujawnienie wyników badania, opublikowane dane cechuje niska dojrzałość. Oznacza to, że zebrane do momentu odcięcia dane nie są wystarczające do uzyskania mocy testu zaplanowanej w protokole badania ADAURA. W momencie odcięcia danych dla analizy pierwotnej dotyczącej DFS osiągnięto 33% dojrzałość danych w subpopulacji w stadium choroby II-III A (156/470 zdarzeń – nawrót choroby lub zgon, w tym 26 w grupie stosującej OZY, 11% dojrzałość danych) oraz 29% dojrzałość danych w populacji ogólnej (196/682 zdarzeń, w tym 37 pacjentów w grupie stosującej OZY, 11% dojrzałość danych). Dla OS osiągnięto jedynie 5% dojrzałość, na co zwrócono uwagę w ocenie NICE 2022 – nie wiadomo w jakim stopniu DFS przekłada się na OS, dlatego ważne będą wyniki analizy po zakończeniu badania, również w kwestii występowania nawrotów i przerzutów po zakończeniu leczenia. Chorzy pochodzenia azjatyckiego stanowili 64% pacjentów w obu ramionach badania.

Zgodnie z zapisami zaakceptowanego projektu programu lekowego produkt leczniczy Tagrisso miałby być stosowany w populacji pacjentów w stadium zaawansowania IIIB i IIIC (według 8. edycji klasyfikacji AJCC), co stanowi wskazanie off-label. W trakcie trwania badania ADAURA zaktualizowano klasyfikację AJCC, co spowodowało różne interpretacje zakresów stadiów między 7. a 8. edycją klasyfikacji. Jako że stadium IIIC obejmuje parametry T3, T4, N3 i M0, natomiast żadne ze stadiów, które były akceptowane w badaniu ADAURA nie zawierało parametru N wyższego niż N2 (w połączeniu z T3, M0), takie stadium zaawansowania choroby nie powinno być włączone do PL. Wnioskodawca uzasadnia, że część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB. Należy jednak zwrócić uwagę, że najnowsze wytyczne PTOK 2022 (opierające się na 8. edycji klasyfikacji AJCC) wskazują stadium IIIB jako niekwalifikujące się do leczenia chirurgicznego (ewentualnie po zastosowaniu chemo- lub radioterapii przedoperacyjnej, co stanowiło jedno z kryteriów wykluczenia w badaniu ADAURA) (patrz rozdz. 3.1.2.3. oraz 8.). Ponadto część pacjentów wykluczonych z badania ADAURA mogłaby zostać zakwalifikowana do leczenia w ramach programu lekowego. W kryteriach wykluczenia z programu lekowego nie ma zapisów dot. stosowania radioterapii na jakimkolwiek etapie leczenia, przedoperacyjnej chemioterapii, wcześniejszego stosowania innych terapii przeciwnowotworowych, wcześniejszego stosowania leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego EGFR-TKI, dużych zabiegów chirurgicznych, historii innych nowotworów złośliwych, aktywnych zakażeń HBV, HCV i HIV (w projekcie PL nie ma zapisu o badaniach diagnostycznych). Ponadto zapisy PL nie odnoszą się do stanu rany pooperacyjnej.

Zaprezentowane w ramach uzupełnienia analizy wyniki analizy post-hoc (Li 2021) sugerują, że ChT adjuwantowa u chorych z NDRP, którzy następnie stosowali OZY nie przynosi dodatkowych korzyści, ponadto wyniki przeglądu systematycznego Jie 2020 (opublikowanego jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, więc cechującego się bardzo niską wiarygodnością) wskazują na niższe ryzyko wystąpienia nawrotu lub zgonu dla porównania OZY z PLC niż OZY z ChT. Warto podkreślić, że te publikacje są oparte o dotychczas opublikowane, a więc niepełne dane z badania ADAURA, co dodatkowo obniża ich wiarygodność. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi stosowanie ChT jest zalecane u pacjentów po radykalnej resekcji nowotworu, a bardzo ograniczone wyniki dotyczące stosowania OZY w tej populacji pacjentów nie pozwalają ocenić efektywności OZY względem dotychczasowych metod leczenia. Wnioskodawca nie zakłada zastępowania chemioterapii stosowaniem OZY, w PL brak jednak jednoznacznego zapisu w tym zakresie (patrz rozdz. 3.6. i 8.).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.*

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z brakiem aktywnego leczenia, tj. *aktualnym postępowaniem terapeutycznym w Polsce opierającym się na obserwacji pacjentów, bez leczenia uzupełniającego (tj. rutynowe postępowanie kliniczne bez ozymertynibu) – BSC/placebo.*

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak wskazuje wnioskodawca: *z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Wariant ten jest zadowalającym przybliżeniem wyników z obydwu perspektyw – nie zidentyfikowano istotnych kosztów z perspektywy pacjenta.*

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni (37-letni) horyzont czasowy.

Dyskontowanie

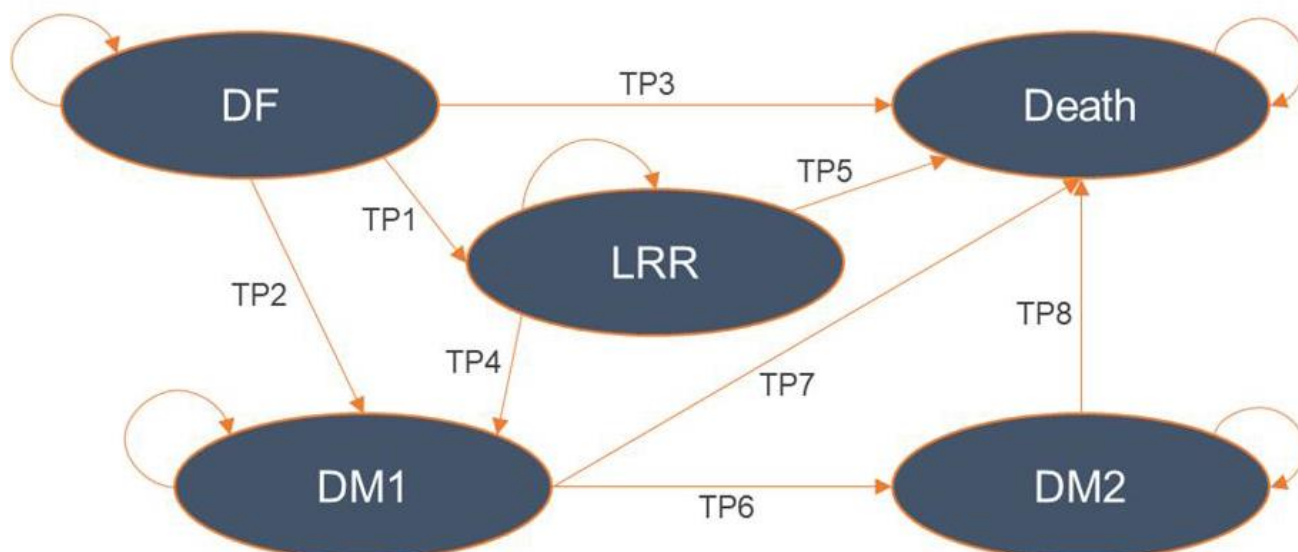
Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie wykorzystano globalny model ekonomiczny, wykonany w programie MS Excel, będący modelem Markova, dostosowany do warunków polskich. Wyodrębniono w nim 5 stanów:

- **DF** – pacjenci po radykalnej resekcji raka bez zdarzeń związanych z chorobą nowotworową, w trakcie obserwacji (brak leczenia aktywnego) lub leczenia uzupełniającego ozymertynibem, pacjenci po zakończeniu leczenia oraz pacjenci „wyleczeni”, u których nie występują już nawroty choroby;
- **LRR** – pacjenci z lokalnym/regionalnym nawrotem choroby, u których przeprowadzana jest chemoradioterapia i następnie obserwacja w trakcie dalszego życia bez zdarzeń związanych z chorobą do momentu zgonu lub progresji/nawrotu choroby;
- **DM1** – pacjenci z nawrotem odległym (metastatyczny NDRP) w trakcie I linii leczenia zaawansowanego raka;
- **DM2** – pacjenci z nawrotem odległym (metastatyczny NDRP) w trakcie kolejnej linii leczenia zaawansowanego raka;
- **Death** – stan absorbcyjny i uwzględniający pacjentów zmarłych ze wszystkich przyczyn.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.



Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy
 * TP1-TP8 – prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami modelu określono na podstawie badania ADAURA, FLAURA, amerykańskiego rejestru CancerLinQ oraz tablic trwania życia w Polsce, a wyznaczeniu prawdopodobieństw w przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym posłużyły krzywe parametryczne najlepiej dopasowane (tj. krzywe z najmniejszą wartością kryteriów AIC (kryterium informacyjne Akaikego, ang. *Akaike Information Criterion*) i BIC (Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartz, ang. *Bayesian Information Criterion*) przy założeniu spełnienia kryteriów oceny dopasowania wizualnego) do indywidualnych danych pacjentów z ww. źródeł (szczegóły: AE wnioskodawcy, rozdz. 3.5.1.):

- TP1 (DF→LRR) – badanie ADAURA; najlepiej dopasowana krzywa parametryczna – krzywa log-normalna;
- TP2 (DF→DM1) – badanie ADAURA; krzywa uogólniona gamma;
- TP3 (DF→Death) – tablice trwania życia;
- TP4 (LRR→DM1) – amerykański rejestr CancerLinQ; krzywa log-normalna;
- TP5 (LRR→Death) – tablice trwania życia;
- TP6 (DM1→DM2) – badanie FLAURA; krzywa Weibulla;
- TP7 (DM1→Death) – badanie FLAURA; krzywa wykładnicza (w przypadku ryzyka zgonu niższego, niż oszacowanego na podstawie tablic trwania życia przyjmowano wartości oszacowane na podst. tablic trwania życia);
- TP8 (DM2→Death) – badanie FLAURA, krzywa Weibulla.

Inne parametryczne funkcje przeżycia testowano w analizie wrażliwości.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc, zastosowano również korektę połowy cyklu (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.5).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych klinicznych dotyczących skuteczności OZY jest badanie ADAURA, dotyczące zastosowania ozymertynibu (OZY) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIa (wg 7. edycji klasyfikacji AJCC) z obecnością mutacji w genie EGFR (charakterystyka badania: rozdz. 4.1.3). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival, DFS*) w populacji z rakiem w stadium II-IIIa oceniane przez badacza, definiowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby (określony za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub patologii zaobserwowanej w biopsji lub połączenia wymienionych metod) lub zgonu z dowolnej przyczyny. Przeprowadzona analiza wykazała IS dłuższe DFS

w grupie stosującej OZY względem grupy stosującej PLC zarówno w subpopulacji chorych w stadium choroby II-IIIa, jaki i w populacji ogólnej (odpowiednio HR (99,12% CI) = 0,20 (0,14; 0,30) oraz HR (99,06% CI) = 0,17 (0,11; 0,26)). Nie osiągnięto mediany DFS dla grupy stosującej OZY w żadnej z analizowanych populacji, dla grupy stosującej PLC mediana DFS wynosiła 27,5 miesiąca w populacji ogólnej oraz 19,6 miesiąca w subpopulacji chorych w stadium choroby II-IIIa.

Szczegółowe wyniki badania ADAURA przedstawiono w rozdz. 4.2 niniejszej AWA. Należy przy tym wskazać, że wszystkie ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy (patrz: rozdz. 4.1.4.) stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 3.6):

- koszty wnioskowanej technologii i innych procedur medycznych;
- koszty specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych;
- koszty świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne).

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Tagrisso będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1169.0, Ozymertynib” – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 23. Koszty produktu leczniczego Tagrisso

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]
Tagrisso, tabl. powlekane, 40 mg, 30 tabl.					
Tagrisso, tabl. powlekane, 80 mg, 30 tabl.					

CZN – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności

Dawkowanie ozymertynibu przyjęto na podstawie ChPL, tj. 80 mg dziennie. Koszt jednej dawki

Koszt podania wnioskowanej technologii przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 29/2021/DGL, jako koszt świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (108,16 PLN) – przyjęto, że świadczenie będzie realizowane co miesiąc.

Roczny koszt monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia OZY w ramach wnioskowanego programu lekowego przyjęto jako koszt monitorowania i diagnostyki w programie lekowym B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” na podst. Zarządzenia Prezesa NFZ nr 29/2021/DGL (3 927 zł rocznie, 327,25 zł miesięcznie).

W analizie uwzględniono także koszty testów genetycznych na obecność mutacji EGFR, której potwierdzenie jest niezbędne do rozpoczęcia leczenia we wnioskowanym programie lekowym. Przyjęto, że badania te są rozliczane jako świadczenie „Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” wraz z hospitalizacją rozliczaną wg JGP grupą D28 – łączny koszt wynosi 5 127 zł. Dodatkowo wnioskodawca wskazuje, że około 10% pacjentów po radykalnej resekcji NDRP może mieć mutację EGFR. Tym samym, liczbę przeprowadzonych testów genetycznych w celu wykrycia 1 pacjenta spełniającego kryteria włączenia do programu lekowego określono na poziomie około 10. Ustalono, że wypadkowy koszt testów na obecność mutacji w genie EGFR wynosi 51 370 PLN.

W związku z brakiem szczegółowych danych dotyczących kosztów opieki nad pacjentami z NDRP w Polsce w analizie uwzględniono zużycie zasobów na podstawie badania Andreas 2018, które konsultowano z ekspertami klinicznymi w trakcie prac nad modelem globalnym. Średni koszt opieki standardowej w stanach DF, LRR oraz DM1 i DM2 wyniósł kolejno 687,90 zł, 1 232,69 zł i 2 103,31 zł (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.6.4.).

U pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby naliczany jest koszt leczenia kolejnych linii. W stanie LRR naliczany jest średni koszt radioterapii wynoszący 15 532,18 zł miesięcznie. W przypadku wystąpienia przerzutów odległych, tj. w stanach DM1 i DM2, naliczany jest średni miesięczny koszt farmakoterapii oraz koszt podania i monitorowania leczenia, wynoszący:

- Ozymertynib – koszt leku: [redacted] + koszt podania i monitorowania: [redacted]
- Erlotynib: 1 114,10 zł + 246,60 zł
- Gefitynib: 446,59 zł + 246,60 zł
- Afatynib: 5 427,97 zł z RSS, 9 060,48 zł bez RSS + 409,20 zł
- Pemetreksed + cisplatyna: 654,13 zł + 692,22 zł
- Docetaksel: 140,15 zł + 692,22 zł
- Pemetreksed: 559,38 zł + 692,22 zł
- Cisplatyna: 94,75 zł + 692,22 zł

Szczegóły powyższych oszacowań przedstawiono w rozdz. 3.6.3. AE wnioskodawcy.

W stanie Death naliczany jest koszt opieki końca życia (opieki terminalnej), przyjęty na podstawie AWA Opdivo nr OT.4351.16.2016, wynoszący 7 163,52 zł (po uwzględnieniu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono również koszt przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, które w badaniu ADAURA wystąpiły u 10,8% pacjentów z grupy OZY i u 21% pacjentów z grupy PLC, u których wystąpił nawrót choroby. Przyjęto, że koszt leczenia będzie stanowił koszt świadczenia „Teleradioterapia stereotaktyczna”, który wynosi 14 571 zł (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.6.6.).

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczono dla: paronichii/zanokicy (koszt leczenia epizodu: 557,02 zł), zmniejszonego apetytu (557,02 zł), biegunki (3 163,83 zł), zapalenia jamy ustnej (557,02 zł) i wydłużonego odstępu QT w EKG (557,02 zł) – szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.6.7.

Użyteczności stanów zdrowia

Przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wartości użyteczności oszacowano na podstawie danych z badania ADAURA (dla stanów DF i LRR) oraz badania FLAURA (dla stanów DM1 i DM2), przeprowadzając mapowanie kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach, tj. SF-36 w ADAURA i EORTC QLQ-LC13 we FLAURA, do formatu EQ-5D. W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania nie odnaleziono innych źródeł wartości użyteczności pacjentów z wnioskowanej populacji. W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności wykorzystane w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.5.3.).

Tabela 24. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Stan	Wartości użyteczności
DF	[redacted]
LRR	[redacted]
DM1	[redacted]
DM2	[redacted]

W analizie uwzględniono również okresowy spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w postaci paronichii/zanokicy, zmniejszonego apetytu, biegunki, zapalenia jamy ustnej i wydłużonego odstępu QT w EKG.

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	OZY	PLC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	8,48	6,27
Efekt inkrementalny [QALY]	2,21	
ICUR [zł/QALY]		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	8,48	6,27
Efekt inkrementalny [QALY]	2,21	
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce placebo (braku leczenia aktywnego) jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania OZY vs PLC wyniósł [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

W związku z brakiem refundowanego aktywnego leczenia w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej testowano łącznie 130 możliwych scenariuszy (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.8, rozdz. 4.2, uzupełnienie analiz s. 14-25), weryfikujących wpływ zmian wartości kluczowych parametrów i założeń, m.in.: długości horyzontu czasowego, charakterystyki wyjściowej pacjentów, alternatywnych wartości wag użyteczności, czasu redukcji efektu ozymertynibu, alternatywnych parametrycznych modeli przejść pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu, zmian wielkości kosztów uwzględnionych w analizie.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki podstawowej – terapia OZY jest terapią [redacted] od komparatora. [redacted]

¹ 166 758 zł/QALY

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR

Największy wpływ na spadek wartości ICUR

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej OZY w perspektywie płatnika publicznego wyniosło

Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.

Wykres 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (OZY vs. PLC) – perspektywa płatnika publicznego



Wykres 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (OZY vs. PLC) – perspektywa płatnika publicznego



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak wskazuje wnioskodawca: z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Wariant ten jest zadowalającym przybliżeniem wyników z obydwu perspektyw – nie zidentyfikowano istotnych kosztów z perspektywy pacjenta.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto horyzont dożywności (37-letni), natomiast w analizie wrażliwości dodatkowo testowano horyzont 20-letni i 40-letni.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie wykorzystane w analizie wartości użyteczności oszacowano na podstawie danych z badania ADAURA (dla stanów DF i LRR) oraz badania FLAURA (dla stanów DM1 i DM2), przeprowadzając mapowanie kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach, tj. SF-36 w ADAURA i EORTC QLQ-LC13 we FLAURA, do formatu EQ-5D
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości – jednokierunkową obejmującą 130 scenariuszy oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

1. *Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano brak dojrzałości danych z badania ADAURA dotyczących długoterminowych konsekwencji zdrowotnych wystąpienia nawrotów choroby. W analizie wpływ tego ograniczenia zredukowano poprzez uwzględnienie dojrzałych danych klinicznych z innych źródeł i przeprowadzenie modelowania opartego na procesach Markowa uwzględniających efekty kolejnych linii leczenia niezależnie od stosowanej interwencji przed wystąpieniem nawrotu choroby, tylko od rodzaju stosowanego leczenia kolejnych linii. Niemniej jednak, sam fakt wykorzystania danych z kilku źródeł stanowi ograniczenie analizy.*
2. *Niepewny jest również moment wyleczenia pacjenta z analizowanej populacji. Z tego powodu aspekty te testowano szeroko w analizie wrażliwości i wykazano, że uwzględnienie prognozy wyleczenia choroby w zakresie do 8 lat nie wpływa istotnie na wnioski z analizy. Wzrost odsetka wyleczonych pacjentów również nie był obserwowany w badaniu ADAURA. Niemniej jednak, przy tak wysokim dodatkowym efekcie wnioskowanej technologii pod postacią przedłużenia przeżycia wolnego od choroby jak obserwowano w badaniu ADAURA (efekt ten skłonił do wcześniejszego zakończenia badania) wzrost odsetka wyleczonych pacjentów (tj. pacjentów bez nawrotu choroby w długiej perspektywie czasowej) wydaje się naturalną konsekwencją wynikającą z zaobserwowanych wyników.*
Co więcej, nie odnaleziono informacji jednoznacznie wskazujących, że pacjent bez zdarzeń związanych z chorobą po resekcji raka płuca ma rokowania zbliżone do osób z populacji generalnej. Niemniej jednak, dostępne dane z badań klinicznych pod postacią niskiej liczby zgonów wśród pacjentów z analizowanej populacji w okresie przed nawrotem odległym choroby wydają się potwierdzać to założenie.

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z leczeniem NDRP w Polsce, w szczególności brakuje informacji na temat pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w analizowanym wskazaniu. Z tego powodu w analizie wrażliwości większość parametrów kosztowych testowano w szerokim zakresie – wykazano, że nie mają one istotnego wpływu na wnioski.

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu polegała na: wprowadzeniu wartości skrajnych i testowaniu powtarzalności otrzymywanych wyników przy równoważnych wartościach wejściowych. Dodatkowo, jak wskazuje wnioskodawca w niniejszym modelu uwzględniono metody analizy indywidualnych danych pacjentów w celu eliminacji zjawiska konkurencyjności zdarzeń opracowane przez Williams i wsp. 2017. Wygenerowane dane zostały później wykorzystane w ramach standardowego modelowania przeżycia i zaimplementowane do modelu utworzonego w MS Excel. Williams i wsp. 2017 podaje również kod pełnego modelu analizy przeżycia uwzględniającej zjawisko konkurencyjności zdarzeń na podstawie estymatorów Aalena-Johansena. W ramach walidacji odtworzono analizę opartą na estymatorach Aalena-Johansena dla danych z badania ADAURA i porównano jej wyniki z prognozami modelu Markowa. Stopień obsadzenia stanów klinicznych na podstawie modelu Markowa porównano ze stopniem obsadzenia stanów klinicznych na podstawie modelu R zaproponowanego przez Williams i wsp. 2017. Stwierdzono wysoką zgodność wyników obydwu analiz. (AE wnioskodawcy rozdz. 6.1). Za element walidacji wewnętrznej można uznać także przeprowadzoną analizę wrażliwości (szczegóły: rozdz. 5.2.3).

Walidacja konwergencji

Jak wskazuje wnioskodawca (AE wnioskodawcy rozdz. 6.2) w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (...) nie zidentyfikowano pełnotekstowych analiz uwzględniających analogiczny problem decyzyjny – zidentyfikowano wyłącznie wstępne dokumenty dotyczące wniosku o refundację ozymertynibu w warunkach brytyjskich zawierające ocenę modelu oryginalnego. Model oryginalny zaadaptowany do warunków polskich stanowi przedmiot procesu ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich (...)

(...). W opublikowanej w styczniu 2022 r. rekomendacji kanadyjskiej CADTH (patrz: rozdz. 12) wskazano, że ICER wynosi 328 026 \$/QALY dla porównania OZY z BSC/PLC we wskazaniu zgodnym z ocenianym.

Walidacja zewnętrzna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Niemniej jednak, poszczególne aspekty modelowania zostały wybrane i zweryfikowane z uwzględnieniem danych źródłowych uwzględnionych w modelowaniu. Jak wskazuje wnioskodawca (AE wnioskodawcy rozdz. 6.3): prognozy niniejszego modelu dla ramienia obserwacji zostały potwierdzone przez wyniki nieopublikowanego jeszcze badania z Kanady (badanie o akronimie POTENT, w trakcie publikacji). Badaniem objęto 106 pacjentów z NDRP po radykalnej resekcji guza i z obecnością mutacji EGFR; mediana okresu obserwacji wyniosła 60,7 miesiąca (...) Potwierdzeniem wyników niniejszego modelowania są również wyniki badania ANITA (...) W badaniu ANITA udział wzięli pacjenci przede wszystkim z rakiem płaskonabłonkowym (59%), bez informacji na temat mutacji EGFR poddawani uprzednio pneumonektomii (37%) lub lobektomii (58%). W badaniu ADAURA obserwowano pacjentów z gruczolakorakiem, mutacją EGFR i po zabiegu lobektomii (97%). Pomimo tych różnic w populacji pacjentów krzywe DFS pacjentów z badania ANITA przebiegają podobnie do krzywej ramienia obserwacji modelu. Wydaje się, że w badaniu ANITA większa liczba pacjentów doznała nawrotu choroby przed 2 rokiem po resekcji/operacji niż w badaniu ADAURA. Po 2 roku po resekcji/operacji trend ten się jednak odwrócił.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. 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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA, porównując stosowanie OZY z brakiem aktywnego leczenia/placebo, po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego

Tagrisso w miejsce wybranego komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] – ICUR [redacted]. Wartości te [redacted] progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).

W ramach analizy jednokierunkowej testowano łącznie 130 możliwych scenariuszy, weryfikujących wpływ zmian wartości wybranych parametrów, które potwierdziły wnioskowanie analizy podstawowej wykazując, iż [redacted]

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR [redacted]

Z kolei największy wpływ na spadek wartości [redacted]

ICUR [redacted]

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej OZY, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności, wyniosło [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była *ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej (tj. płatnika publicznego i pacjenta), bowiem *proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy. Co więcej wyniki analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego wskazują na nieistotny udział kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy w całkowitych kosztach medycznych pacjentów z analizowanej populacji.*

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 6-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca **w stadium IB-III**, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, aczkolwiek wnioskodawca wskazuje, że *niniejszy problem decyzyjny dotyczy pacjentów należących do populacji zgodnej z pierwszym z (...) zarejestrowanych wskazań*, tj. pacjentów po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) **w stadium zaawansowania IB-IIIa** z potwierdzoną mutacją delekcji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (AWB wnioskodawcy: rozdz. 2.5.1.).

Jak wskazano w rozdz. 3.1.2.3.: wnioskowane wskazanie jest szersze od wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Tagrisso. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, produkt leczniczy Tagrisso miałby być stosowany we wskazaniu off-label w populacji pacjentów w stadium zaawansowania IIIB i IIIC. Wnioskodawca uzasadnia, że *część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB. W związku z powyższym, w świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należałoby przyjąć, że badanie ADAURA objęło swoim zakresem stadium III, co znalazło swoje odzwierciedlenie w propozycji programu lekowego.*

Jednak zgodnie z obowiązującą 8. edycją klasyfikacji, stadium IIIC obejmuje parametry T3, T4, N3 i M0, natomiast żadne ze stadiów, które były akceptowane w badaniu ADAURA nie zawierało parametru N wyższego niż N2 (w połączeniu z T3, M0).

Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT z dnia 21.03.2022 r., znak OT.4231.9.2022.ZS.2 ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że *nadrzędnym kryterium względem stopnia zaawansowania jest kwalifikacja do zabiegu radykalnej resekcji. Tylko pacjent, u którego zostanie przeprowadzony zabieg może być następnie włączony do leczenia uzupełniającego, w związku z czym stadium zaawansowania jest tu kryterium drugorzędnym a nawet zbędnym i zostało w programie lekowym umieszczone jako zwyczajowe kryterium w większości programów lekowych w terapii nowotworów litych. W świetle wytycznych klinicznych zabieg resekcji jest możliwy:*

- *u chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja miąższu płucnego;*
- *u chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe — resekcję miąższu płucnego można rozważać jedynie u wybranych chorych pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii (CHT) i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK i mediastinoskopii. (...)*

Mając na uwadze konieczność zakwalifikowania chorego do zabiegu radykalnej resekcji, jak również zmianę systemu klasyfikacji nowotworów należy uznać, że zasadnym byłoby doprecyzowanie kryterium stadium zaawansowania do stadium IB-III B. W oparciu o powyższą argumentację należy przyjąć, że takie doprecyzowanie nie wpłynie na zakres analiz.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Tagrisso w rozważanej populacji docelowej.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Tagrisso w rozważanej populacji docelowej w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD -10 C 34)”.

W AWB wnioskodawcy wykorzystano model ekonomiczny, którego założenia opisano w rozdz. 5.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących m.in. liczby rozpoznania raka płuca każdego roku analizy, odsetka pacjentów z pierwotnym NDRP, odsetka pacjentów z NDRP o histologii z przewagą niepłaskonabłonkowej, charakterystyki wyjściowej pacjentów, czasu redukcji efektu ozymertynibu, alternatywnych parametrycznych modeli przejść pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu, zmian wielkości kosztów uwzględnionych w analizie. Przetestowano łącznie 98 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusze minimalny i maksymalny uwzględniające minimalne i maksymalne oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2 AWB wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.5. AWB wnioskodawcy.

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, tj. dorośli pacjenci po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca **w stadium IB-III**, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, określono na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz opinii ekspertów klinicznych. Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (AWB wnioskodawcy rozdz. 2.5.2.1.2.)

Liczba / odsetek		I. rok	II. rok	III. rok	IV. rok	V. rok	VI. rok	Źródło
A	liczba rozpoznania raka płuca u os. >15 r.ż.	22 419	22 547	22 674	22 801	22 929	23 056	prognoza na podst. danych KRN ('99-'18)
B	pierwotny NDRP	82,6%						KRN ('14-'16)
C		18 518	18 624	18 729	18 834	18 939	19 044	A × B
D	NDRP o histologii z przewagą niepłaskonabłonkowej	60,8%						KRN ('14-'16), eksperci
E		11 259	11 323	11 387	11 451	11 515	11 579	C × D
F								
G								
H								
I								
J								
K								
L								
Ł								

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.7.):

- koszty wnioskowanej technologii i innych procedur medycznych;
- koszty specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych;
- koszty świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne).

Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz: rozdz. 5.1.2.).

Udziały w rynku

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy w scenariuszu istniejącym żaden pacjent nie stosuje ozymertynibu w ocenianym wskazaniu, natomiast w scenariuszu nowym założono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego będą leczeni ozymertynibem - na podstawie opinii trzech ekspertów przyjęto, że będzie to 85% pacjentów z populacji docelowej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (scenariusz minimalny, scenariusz maksymalny)

Populacja	I. rok	II. rok	III. rok	IV. rok	V. rok	VI. rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku						
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana						
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym						

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib), spowoduje wydatków płatnika publicznego o w kolejnych sześciu latach refundacji oraz

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [w mln zł]

Kategoria kosztów	I. rok	II. rok	III. rok	IV. rok	V. rok	VI. rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						

Kategoria kosztów	I. rok	II. rok	III. rok	IV. rok	V. rok	VI. rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano 98 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano opinie ekspertów klinicznych. Niemniej jednak, wartość parametrów uzgodniona podczas spotkania uwzględniła również informacje z ośrodków medycznych ekspertów oraz przygotowane przed spotkaniem dane Polskiej Grupy Badań nad Rakiem Płuca. Tym samym, ograniczeniem wykorzystania uzyskanych danych jest jedynie brak ich wcześniejszej publikacji.

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Przetestowano łącznie 98 alternatywnych scenariuszy, w tym wariant minimalny i maksymalny (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.9 i rozdz. 3.3, uzupełnienie analiz s. 28-30), w których testowano zmienność wybranych parametrów, m.in. charakterystyki wyjściowej pacjentów, czasu redukcji efektu ozymertynibu, alternatywnych parametrycznych modeli przejść pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu, zmian wielkości kosztów uwzględnionych w analizie.

Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych w 6-letnim okresie analizy ma przyjęcie

Z kolei największy wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych ma przyjęcie

Szczegółowe wyniki analizy w wariacie minimalnym i maksymalnym przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w wariacie minimalnym i maksymalnym (w mln zł)

Kategoria kosztów	I. rok	II. rok	III. rok	IV. rok	V. rok	VI. rok
Analiza podstawowa						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Wariant minimalny						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Analiza podstawowa						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■

Kategoria kosztów	I. rok	II. rok	III. rok	IV. rok	V. rok	VI. rok
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Wariant minimalny						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Wariant maksymalny						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

6.3.3. 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.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Tagrisso o [redacted] w kolejnych sześciu latach refundacji [redacted] oraz [redacted]. Liczba pacjentów z populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę wynosi [redacted] pacjentów w kolejnych sześciu latach przyjętego horyzontu czasowego – w analizie założono, że wszyscy pacjenci będą leczeni OZY.

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą 98 scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny, w których testowano zmienność wybranych parametrów. [redacted]

[redacted] Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych w 6-letnim okresie analizy ma przyjęcie [redacted]

[redacted] Z kolei największy wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych ma przyjęcie [redacted]

[redacted] Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wielkość populacji docelowej w wariantcie minimalnym wynosi [redacted] pacjentów w kolejnych latach analizy, natomiast w wariantcie maksymalnym kolejno [redacted] pacjentów.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie składające się z dwóch elementów – z jednej strony polegające na redukcji kosztu leków zawierających sunitynib i lenalidomid na poziomie 15% (założono, że negocjacje cenowe odbędą się przed wygaśnięciem obecnego okresu refundacji dla wybranych leków, co związane będzie z przedłużeniem refundacji na kolejny okres bez tymczasowego wykluczenia leku z listy leków refundowanych), a z drugiej strony na objęciu refundacją wybranych leków biopodobnych lub leków „generycznych” po wygaśnięciu okresu ochrony patentowej i przy wynegocjowaniu cen tych leków zapewniających redukcję całkowitych wydatków z budżetu przeznaczonego na refundację cen leków oryginalnych – w obliczeniach uwzględniono produkty lecznicze zawierające certolizumab pegol, cetuximab i paliwizumab (szczegóły: AR wnioskodawcy rozdz. 2.5).

Zastosowanie powyższego rozwiązania pozwoli na wygenerowanie niemal [] oszczędności w okresie 6 lat ([]). Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane w wariantcie podstawowym koszty finansowania produktu leczniczego Tagrisso [], a także koszty oszacowane w scenariuszu maksymalnym [] (patrz: rozdz. 6.3.2.).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni, którzy przekazali swe opinie (patrz: rozdz. 3.4.2.) nie zgłosili uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego. W poniższej tabeli przedstawiono uwagi analityków Agencji dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tabela 32. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u> Chorzy poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej</p>	<p>ChPL Tagrisso w punkcie „Wskazania do stosowania” nie odnosi się do stosowania chemioterapii uzupełniającej</p>	<p>Jak wskazano w rozdz. 3.6. w opinii analityków Agencji konieczne jest doprecyzowanie zapisów wnioskowanego programu lekowego, dotyczących wcześniejszego stosowania chemioterapii uzupełniającej – chorzy poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu po zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej lub w przypadku przeciwwskazań do jej zastosowania. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT z dnia 21.03.2022 r., znak OT.4231.9.2022.ZS.2 ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych.</p> <p>W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że próba doprecyzowania programu lekowego poprzez wskazywanie podgrup pacjentów, w przypadku których należy zastosować chemioterapię adjuwantową oraz podgrup w których nie należy, mogłaby zbytnio ingerować w praktykę postępowania nie przynosząc przy tym korzyści pacjentom. Innymi słowy program lekowy definiowałby podgrupy pacjentów, w przypadku których należy zastosować chemioterapię pozbawiając decyzji lekarza, a jak widać po charakterystyce pacjentów w badaniu ADAURA w praktyce klinicznej jest wiele niejednoznacznych przypadków, kiedy to kluczowa jest ocena onkologa. Należy jednak wskazać, że ograniczenia takie funkcjonują w innych programach lekowych, np. w programie B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” wśród kryteriów włączenia do leczenia trzeciej lub czwartej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem terapii skojarzonej triflurydyną oraz typiracylem znajduje się kryterium 7) udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod. Podobnie w programie lekowym B.56 w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego dichlorkiem radu Ra-223 dopuszcza się możliwość jego zastosowania bez zastosowania wcześniejszych dwóch linii leczenia systemowego pod warunkiem braku możliwości zastosowania innej metody leczenia systemowego, co oznacza obecność przeciwwskazań medycznych.</p> <p>Wnioskodawca argumentuje także, że jak wskazuje charakterystyka wejściowa badania ADAURA 40% pacjentów w obu ramionach badania nie otrzymało chemioterapii uzupełniającej po resekcji radykalnej. Przyczyną tego jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w głównej mierze kryterium stopnia zaawansowania pacjentów kwalifikowanych do ADAURA → ~30% pacjentów to populacja IB, dla której to grupy chemioterapia adjuwantowa nie jest standardem postępowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ w stadium IB zaledwie 26% pacjentów otrzymało chemioterapię adjuwantową; ○ w stadium II i IIIA jest zdecydowana większość chorych, tj. 76%; • fakt, że dla części pacjentów ze względu na ich stan sprawności, funkcję nerek, a także znaczną toksyczność chemioterapii, wdrożenie takiego schematu było przeciwwskazane. <p>W opinii analityków Agencji opisane powyżej doprecyzowanie, podobnie jak zastosowane w programach B.4 i B.56, nie będzie pozbawiać lekarza decyzji w zakresie wyboru ścieżki terapeutycznej pacjenta i powodować – jak wskazuje wnioskodawca – leczenia pacjentów wbrew aktualnym wytycznym postępowania klinicznego.</p>

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u> Zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB – III według klasyfikacji UICC z 2016 roku</p>	<p>Wskazania do stosowania Produktu leczniczego Tagrisso w monoterapii jest wskazany w: leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-III A z potwierdzoną mutacją delekcji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnik wzrostu (ang. EGFR)</p>	<p>Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, produkt leczniczy Tagrisso miałby być stosowany w wskazaniu off-label w populacji pacjentów w stadium zaawansowania IIIB i IIIC. Wnioskodawca uzasadnia, że część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB. W związku z powyższym, w świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należałoby przyjąć, że badanie ADAURA objęło swoim zakresem stadium III, co znalazło swoje odzwierciedlenie w propozycji programu lekowego.</p> <p>Jednak zgodnie z obowiązującą 8. edycją klasyfikacji, stadium IIIC obejmuje parametry T3, T4, N3 i M0, natomiast żadne ze stadiów, które były akceptowane w badaniu ADAURA nie zawierało parametru N wyższego niż N2 (w połączeniu z T3, M0).</p> <p>Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMIT z dnia 21.03.2022 r., znak OT.4231.9.2022.ZS.2 ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych.</p> <p>W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że nadrzędnym kryterium względem stopnia zaawansowania jest kwalifikacja do zabiegu radykalnej resekcji. Tylko pacjent, u którego zostanie przeprowadzony zabieg może być następnie włączony do leczenia uzupełniającego, w związku z czym stadium zaawansowania jest tu kryterium drugorzędnym a nawet zbędnym i zostało w programie lekowym umieszczone jako zwyczajowe kryterium w większości programów lekowych w terapii nowotworów łitych.</p> <p>W świetle wytycznych klinicznych zabieg resekcji jest możliwy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych na NDRP w stopniach I i II oraz u wybranych chorych w stopniu IIIA (bez cechy N2) leczeniem z wyboru jest doszczętna resekcja mięszu płucnego; • u chorych w stopniu IIIA z obecnością cechy N2 wyniki pierwotnego leczenia chirurgicznego są złe — resekcję mięszu płucnego można rozważać jedynie u wybranych chorych pod warunkiem zastosowania wstępnej chemioterapii (CHT) i uzyskania całkowitej odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych, potwierdzonej w badaniu PET-TK i mediastinoskopii. (...) <p>Mając na uwadze konieczność zakwalifikowania chorego do zabiegu radykalnej resekcji, jak również zmianę systemu klasyfikacji nowotworów należy uznać, że zasadnym byłoby doprecyzowanie kryterium stadium zaawansowania do stadium IB-IIIB. W oparciu o powyższą argumentację należy przyjąć, że takie doprecyzowanie nie wpłynie na zakres analiz.</p>

Należy również wskazać, że część pacjentów wykluczonych z badania ADAURA mogłaby zostać zakwalifikowana do leczenia w ramach programu lekowego – w kryteriach wykluczenia z programu lekowego nie ma zapisów dot. stosowania radioterapii na jakimkolwiek etapie leczenia, przedoperacyjnej chemioterapii, wcześniejszego stosowania innych terapii przeciwnowotworowych, wcześniejszego stosowania leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego EGFR-TKI, dużych zabiegów chirurgicznych, historii innych nowotworów złośliwych, aktywnych zakażeń HBV, HCV i HIV (w projekcie PL nie ma zapisu o badaniach diagnostycznych). Ponadto zapisy PL nie odnoszą się do stanu rany pooperacyjnej.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: leczenie uzupełniające po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną 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 11.04.2022 przy zastosowaniu słowa kluczowego tagrisso, osimetrinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w których zwraca się uwagę na dłuższe przeżycie bez choroby u pacjentów stosujących ozymertynib w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022	NDRP w stadium IB-IIIa* po doszczętej resekcji guza z mutacjami w genie EGFR typu delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso we wskazanym wskazaniu, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – rozpoczęcia leczenia ozymertynibem w ciągu 10 tygodni od resekcji u pacjentów, u których nie stosowano adjuwantowej chemioterapii lub w ciągu 26 tygodni u pacjentów, u których stosowano chemioterapię adjuwantową; – stanu sprawności 0-1 wg ECOG; – stosowania przez okres maksymalnie 3 lat u pacjentów, u których: leczenie przynosi kliniczne korzyści, nie doszło do nawrotu choroby, nie występuje nieakceptowalna toksyczność; – stałego monitorowania stanu pacjentów; – ordynacji leczenia przez lekarza onkologa mającego doświadczenie w leczeniu NDRP; – redukcji ceny. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody z 1 badania klinicznego wykazały, że stosowanie ozymertynibu wiąże się z dłuższym okresem przeżycia bez choroby w porównaniu z placebo. Ponadto Tagrisso charakteryzuje się pozytywnym profilem toksyczności.</p> <p>Na podstawie przeprowadzonej oceny ekonomicznej uznano, że wymagana jest 82% obniżka ceny.</p>
NICE 2022	leczenie adjuwantowe u chorych po całkowitej resekcji NDRP z mutacją w genie EGFR	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>finansowanie ze środków publicznych u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium IB-IIIa po doszczętej resekcji guza z mutacjami w genie EGFR typu delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R), pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ograniczenia czasu leczenia do 3 lat lub wcześniejszego jego zakończenia w przypadku nawrotu choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności – producent będzie dostarczał lek zgodnie z porozumieniem o kontrolowanym dostępie <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Obecnie w Anglii nie są dostępne ukierunkowane terapie adjuwantowe (w tym te specyficzne dla mutacji EGFR) dla NDRP po całkowitej resekcji guza.</p> <p>Wyniki aktualnych badań klinicznych pokazują, że w porównaniu z aktywnym monitorowaniem leczenie ozymertynibem zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, może</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>również obniżyć ryzyko zgonu, jednak dane z badania są niedojrzałe, przez co wnioskowanie jest niepewne.</p> <p>Z tego powodu szacunki opłacalności ozymertyn bu również są niepewne – ozymertynib może być technologią opłacalną w analizowanym wskazaniu, jednak niezbędne są kolejne dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, zanim będzie można go rekomendować do rutynowego stosowania.</p>
HAS 2022	<p>NDRP w stadium IB-IIIa po doszczętej resekcji guza z mutacjami w genie EGFR typu delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W opinii podkreślono, że pacjenci mogą być leczeni ozymertynibem do czasu nawrotu choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, ale nie dłużej niż 3 lata. Ponadto, Komitet oczekuje na dane dotyczące przeżycia całkowitego z badania ADAURA (przewidywana data udostępnienia wyników 2023)</p>
SMC 2021	<p>NDRP w stadium IB-IIIa po doszczętej resekcji guza z mutacjami w genie EGFR typu delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>finansowanie ze środków publicznych przez okres nieprzekraczający 3 lat.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>znaczące wydłużenie czasu przeżycia bez choroby (DFS) u pacjentów po resekcji NDRP z mutacją EGFR.</p>

* w rekomendacji wskazano, że równoważnymi do stadiów IB-IIIa wg 7. edycji klasyfikacji AJCC są stadia IIA-IIIB

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria		[Redacted]	■
Belgia		[Redacted]	■
Bułgaria	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Chorwacja	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Cypr		[Redacted]	■
Czechy		[Redacted]	■
Dania		[Redacted]	■
Estonia		[Redacted]	■
Finlandia		[Redacted]	■
Francja		[Redacted]	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Grecja			■
Hiszpania			■
Holandia	■	■	■
Irlandia			■
Islandia			■
Liechtenstein			■
Litwa			■
Luksemburg			■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy			■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Norwegia	I	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja	I	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	I	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	I	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wielka Brytania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tagrisso [REDACTED] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 24.02.2022 r., znaki PLR.4500.3302.2021.15.PBO, PLR.4500.3303.2021.16.PBO (data wpływu do AOTMiT 24.02.2022 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012065
- Tagrisso, osimertinibum, tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05000456012058

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.03.2022 r., znak OT.4231.9.2022.ZS.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6.04.2022 r.

Problem zdrowotny

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. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne: rak gruczołowy (45% - wzrost częstości w ostatnim okresie); rak płaskonabłonkowy (30%); rak drobnokomórkowy (15%); rak wielkokomórkowy (10%).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

W przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku możliwości określenia typu NDRP na podstawie morfologii nowotworu, badań IHC i wskaźników neuroendokrynności, można rozpoznać raka nieokreślonego (NOS, not otherwise specified), który jednak nie powinien stanowić więcej niż 10% wszystkich rozpoznań NDRP.

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

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy w największym stopniu od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (czynne i bierne palenie) oraz — w mniejszym stopniu — od niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) i genetycznych (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnianiu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA).

Nowotwory płuca, opłucnej i tchawicy w bardzo wczesnych stadiach zaawansowania zazwyczaj nie powodują objawów i bywają czasami wykrywane w badaniach radiologicznych wykonanych z innych przyczyn.

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach - odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak niedrobnokomórkowy stanowił 88% spośród typów morfologicznych u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016.

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).

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał, iż (...) *najbardziej odpowiednią interwencją alternatywną (komparatorem) do porównania z produktem leczniczym Tagrisso (ozymertynib) stosowanym we wnioskowanym wskazaniu w ramach analizy klinicznej, analizy wpływu na budżet płatnika publicznego oraz analizy ekonomicznej będzie placebo/ obserwacja.*

Jak wskazano w piśmie AOTMiT z dnia 21.03.2022 r., znak OT.4231.9.2022.ZS.2 ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych: (...) *zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej po resekcji guza zalecane jest stosowanie chemioterapii uzupełniającej opartej na cisplatynie(...), a założenie wnioskodawcy o wykluczeniu z grona komparatorów chemioterapii nie znajduje jednak odzwierciedlenia w zapisach wnioskowanego programu lekowego – zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia ozymertynibem kwalifikowani mają być chorzy poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej (brak ograniczenia do pacjentów leczonych uprzednio chemioterapią lub u których przeciwwskazane jest jej zastosowanie). Tym samym chemioterapia uzupełniająca stanowi komparator dla wnioskowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.*

W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że *nieuwzględnienie w roli komparatora chemioterapii adjuwantowej ma swoje uzasadnienie w metodyce badania ADAURA, wytycznych klinicznych i praktyce klinicznej, a także w dotychczasowych ocenach agencji HTA dla ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym.*

Celem badania ADAURA było wykazanie korzyści z dodania ozymertynibu do standardu leczenia jakim jest zabieg chirurgiczny, a następnie zastosowanie bądź nie chemioterapii adjuwantowej.

Zapisy Programu lekowego, mówiące o kwalifikacji do leczenia ozymertynibem po radykalnym leczeniu chirurgicznym "niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej" odzwierciedlają w 100% kryteria protokołu badania ADAURA (...), a u wszystkich chorych w badaniu ADAURA, u których zasadne było podjęcie leczenia uzupełniającego z zastosowaniem chemioterapii, zostało ono już podjęte, co dyskwalifikuje chemioterapię z roli alternatywy dla ozymertynibu (...).

Wybór komparatora uznano za prawidłowy, jednak w opinii analityków Agencji, biorąc pod uwagę argumentację przedstawioną przez wnioskodawcę w zakresie nieuwzględnienia w analizach chemioterapii jako komparatora dla ozymertynibu, zasadnym wydaje się doprecyzowanie w tym zakresie zapisów wnioskowanego programu lekowego (szczegół: rozdz. 8).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił wstępne wyniki badania ADAURA. W badaniu oceniano efektywność kliniczną ozymertynibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III A (według 7. edycji klasyfikacji AJCC), z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*, DFS), które jest często stosowanym punktem końcowym w badaniach terapii adjuwantowych. Przeprowadzona analiza wykazała IS dłuższe DFS w grupie stosującej OZY względem grupy stosującej PLC zarówno w subpopulacji chorych w stadium choroby II-III A, jaki i w populacji ogólnej (odpowiednio HR (99,12% CI) = 0,20 (0,14; 0,30) oraz HR (99,06% CI) = 0,17 (0,11; 0,26)). Nie osiągnięto mediany DFS dla grupy stosującej OZY w żadnej z analizowanych populacji, dla grupy stosującej PLC mediana DFS wynosiła 27,5 miesiąca w populacji ogólnej oraz 19,6 miesiąca w subpopulacji chorych w stadium choroby II-III A.

W momencie odcięcia danych 205 z 337 pacjentów (61%) z grupy OZY oraz 136 z 343 pacjentów (40%) z grupy PLC kontynuowało leczenie zgodnie z randomizacją.

Przeprowadzono analizę DFS w 24 miesiącu dla wybranych podgrup pacjentów: w zależności od stadium choroby, uprzedniego stosowania chemioterapii adjuwantowej oraz rodzaju mutacji EGFR. We wszystkich analizowanych podgrupach wykazano IS niższe ryzyko nawrotu choroby lub zgonu wśród pacjentów stosujących OZY niż PLC.

W momencie odcięcia danych w populacji ogólnej odnotowano IS niższe względne ryzyko wystąpienia nawrotu choroby (ogółem, RR (95% CI) = 0,24 (0,17; 0,33)) oraz nawrotu choroby w obrębie OUN (RR (95% CI) = 0,12 (0,05; 0,33)) w grupie stosującej OZY względem PLC. Nie stwierdzono zgonów niezwiązanych z nawrotem choroby w grupie stosującej OZY, odnotowano 2 zgony niezwiązane z nawrotem choroby w grupie stosującej PLC. Stwierdzono 2 zgony związane z nawrotem choroby (nie w obrębie OUN) w grupie stosującej OZY oraz 6

zgonów w grupie stosującej PLC. Ze względu na niską liczbę zdarzeń nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla zgonów.

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Należy jednak podkreślić, że badanie ADAURA nie było zaprojektowane do oceny OS, dlatego wiarygodna ocena tego parametru będzie możliwa dopiero po zakończeniu badania i zebraniu wszystkich danych. Do momentu odcięcia danych nie było możliwości wyznaczenia mediany OS dla żadnej z grup (5% dojrzałość danych). Zmarło łącznie 29 pacjentów (na 682 włączonych do badania): w subpopulacji pacjentów w stadium II-IIIa odnotowano 8 zgonów w grupie stosującej OZY oraz 17 w grupie stosującej PLC. Cztery zgony odnotowano w subpopulacji pacjentów w stadium IB (OZY=1, PLC=3).

Ze względu na decyzję niezależnego komitetu monitorującego zalecającą wcześniejsze (o około 2 lata) ujawnienie wyników badania, opublikowane dane cechuje niska dojrzałość. Oznacza to, że zebrane do momentu odcięcia dane nie są wystarczające do uzyskania mocy testu zaplanowanej w protokole badania ADAURA. W momencie odcięcia danych dla analizy pierwotnej dotyczącej DFS osiągnięto 33% dojrzałość danych w subpopulacji w stadium choroby II-IIIa (156/470 zdarzeń – nawrót choroby lub zgon, w tym 26 w grupie stosującej OZY, 11% dojrzałość danych) oraz 29% dojrzałość danych w populacji ogólnej (196/682 zdarzeń, w tym 37 pacjentów w grupie stosującej OZY, 11% dojrzałość danych). Dla OS osiągnięto jedynie 5% dojrzałość, na co zwrócono uwagę w ocenie NICE 2022 – nie wiadomo w jakim stopniu DFS przekłada się na OS, dlatego ważne będą wyniki analizy po zakończeniu badania, również w kwestii występowania nawrotów i przerzutów po zakończeniu leczenia.

Analiza bezpieczeństwa

U większości pacjentów z obu grup wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (98% w grupie OZY, 89% w grupie PLC), stwierdzono IS większe ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w grupie stosującej OZY względem PLC. Stwierdzono również IS większe ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w stopniu nasilenia ≥ 3 w grupie stosującej OZY względem PLC, przy czym nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 4 . Nie odnotowano IS różnicy w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Ponadto stwierdzono IS większe ryzyko względne wystąpienia przerwy w dawkowaniu, zmniejszenia dawki oraz przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie stosującej OZY względem PLC. Wśród zdarzeń niepożądanych, które potencjalnie mogły być związane z zastosowanym leczeniem wymieniono biegunkę, zanokcicę, suchość skóry, świąd oraz zapalenie jamy ustnej – dla każdego z nich odnotowano IS większe ryzyko względne wystąpienia w grupie stosującej OZY względem PLC.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA, porównując stosowanie OZY z brakiem aktywnego leczenia/placebo, po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Tagrisso w miejsce wybranego komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] – ICUR [redacted]. Wartości te [redacted] progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem refundowanego aktywnego leczenia w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W ramach analizy jednokierunkowej testowano łącznie 130 możliwych scenariuszy, weryfikujących wpływ zmian wartości wybranych parametrów, które potwierdziły wnioskowanie analizy podstawowej wykazując, iż [redacted].

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR

² 166 758 zł/QALY

Z kolei największy wpływ na spadek wartości

ICUR

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej OZY, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności, wyniosło

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Tagrisso o w kolejnych sześciu latach refundacji oraz

. Liczba pacjentów z populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę wynosi pacjentów w kolejnych sześciu latach przyjętego horyzontu czasowego – w analizie założono, że wszyscy pacjenci będą leczeni OZY.

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą 98 scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny, w których testowano zmienność wybranych parametrów.

Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych w 6-letnim okresie analizy ma przyjęcie

Z kolei największy wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych ma przyjęcie

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wielkość populacji docelowej w wariancie minimalnym wynosi pacjentów w kolejnych latach analizy, natomiast w wariancie maksymalnym kolejno pacjentów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni, którzy przekazali swe opinie nie zgłosili uwag do zapisów wnioskowanego programu lekowego. Uwagi analityków Agencji dotyczą wnioskowanego wskazania – niedoprecyzowania zapisów dotyczących stosowania chemioterapii oraz wątpliwości związanych z klasyfikacją pacjentów zgodnie z kryteriami AJCC/UICC.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (CADTH 2022, NICE 2022, HAS 2022, SMC 2021), w których zwraca się uwagę na dłuższe przeżycie bez choroby u pacjentów stosujących ozymertynib w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>W analizach wnioskodawcy jako komparator dla ozymertynibu stosowanego w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor; EGFR) wskazano placebo/obserwację, natomiast zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej po resekcji guza zalecane jest stosowanie chemioterapii uzupełniającej opartej na cisplatynie. W APD wskazano, że w przypadku badania rejestracyjnego ADAURA należy przyjąć, że w obu ramionach badania u wszystkich chorych, u których zasadne było podjęcie leczenia uzupełniającego z zastosowaniem chemioterapii, zostało ono już podjęte, co dyskwalifikuje tym samym chemioterapię z roli potencjalnego komparatora dla ozymertynibu w przedkładanych analizach, a zatem ozymertynib stosowano u pacjentów po chemioterapii i w przypadku przeciwwskazań do jej zastosowania. Założenie to nie znajduje jednak odzwierciedlenia w zapisach wnioskowanego programu lekowego – zgodnie z kryteriami włączenia do leczenia ozymertynibem kwalifikowani mają być chorzy poddani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej (brak ograniczenia do pacjentów leczonych uprzednio chemioterapią lub u których przeciwwskazane jest jej zastosowanie). Tym samym chemioterapia uzupełniająca stanowi komparator dla wnioskowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK/NIE	Wnioskodawca przedstawił dodatkową argumentację dotyczącą braku zasadności uznania chemioterapii za adekwatny komparator – wybór komparatora uznano za prawidłowy, jednak w opinii analityków Agencji konieczne jest doprecyzowanie zapisów programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia (patrz: rozdz. 3.6 i rozdz. 8).
<p>2. Zgodnie z ChPL Tagrisso ozymertynib jest zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIa z potwierdzoną mutacją delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. EGFR). Natomiast, jak wskazano powyżej, zapisy wnioskowanego programu lekowego przewidują, że produkt leczniczy Tagrisso będzie stosowany u pacjentów z NDRP w stadium IB-III.</p> <p>Zgodnie z informacjami podanymi w analizach stanowiących załączniki do wniosków, do badania ADAURA byli włączani pacjenci z nowotworami w stadium zaawansowania IB, II, IIIA, zgodnie z kryteriami 7. edycji klasyfikacji nowotworów American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC), natomiast obecnie obowiązuje 8. edycja (opublikowana w roku 2016). W APD wskazano, że część pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowania IIIA w momencie włączenia do badania ADAURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB.</p>	TAK/NIE	Wnioskodawca przedstawił dodatkową argumentację dotyczącą zasadności stosowania ozymertynibu u wybranych pacjentów NDRP w stopniu zaawansowania IIIB (patrz: rozdz. 8).

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W związku z powyższym, w świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należałoby przyjąć, że badanie ADAURA objęło swoim zakresem stadium III, co znalazło swoje odzwierciedlenie w propozycji programu lekowego. Jednak zgodnie z obowiązującą 8. edycją klasyfikacji, stadium IIIC obejmuje parametry T3, T4, N3 i M0, natomiast żadne ze stadiów, które były akceptowane w badaniu ADAURA nie zawierało parametru N wyższego niż N2 (w połączeniu z T3, M0).</p> <p>Zmiany wprowadzone w 8. edycji klasyfikacji dotyczą także dotychczasowego stopnia IB, który obecnie określany jest jako stopień IIA. Opisywane zmiany znalazły odzwierciedlenie w rekomendacji kanadyjskiej agencji CADTH – wskazano, że wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Tagrisso dotyczył stadiów IB-IIIA według 7. edycji, co przekłada się na stadia IIA-IIIB w nowej, 8. edycji.</p> <p>W związku z powyższym dla wskazania obejmującego pacjentów w stadium IIIC (wskazanie off-label) oraz IIIB wg 7. edycji albo IB wg 8. edycji klasyfikacji nowotworów, na którą powołuje się wnioskodawca i wg której ma być dokonywana ocena stopnia zaawansowania nowotworu zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>		
<p>3. Wnioskowany program lekowy pierwotnie zakładał włączanie pacjentów z mutacjami w genie EGFR, bez wskazania konkretnych mutacji, co nie jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem (za ChPL: Produkt leczniczy TAGRISSE w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium zaawansowania IB-IIIA z potwierdzoną mutacją delecji w egzonie 19 lub substytucji w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. EGFR)), co uzasadniono stwierdzeniem: do badania będącego podstawą rejestracji ozymertynibu w leczeniu adjuwantowym, tj. badania ADAURA kwalifikowano pacjentów z mutacją Ex19del lub L858R, także w połączeniu z innymi mutacjami EGFR. Należy jednak zwrócić uwagę, że inne mutacje w genie EGFR występowały w połączeniu z delecją w egzonie 19 lub substytucją w egzonie 21 (L858R) w genie kodującym EGFR, a nie niezależnie (w kryteriach włączenia do badania ADAURA widnieje zapis: jedna z 2 powszechnych mutacji EGFR, o których wiadomo, że są związane z wrażliwością na EGFR-TKI (Ex19del, L858R), samodzielnie lub w połączeniu z innymi mutacjami EGFR, w tym T790M, potwierdzone w laboratorium centralnym). Po konsultacjach treści wnioskowanego programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia, zostały wprowadzone zmiany doprowadzając do jego zgodności z ChPL Tagrisso w ww. zakresie, natomiast przedłożone wraz z wnioskiem analizy nie są zgodne z treścią zaakceptowanego programu lekowego i nie spełniają następujących wymagań:</p> <p>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	TAK	-
<p>II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:</p> <p>4. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p> <p>Przedłożone analizy zawierają nieaktualne na dzień złożenia wniosku (30.09.2021 r.) dane, m.in. w analizach powołano się na nieaktualne na dzień złożenia wniosku Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dn. 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r., w analizie klinicznej wyszukiwanie opracowań</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w dn. 24-25.06.2021 r., zagraniczne rekomendacje finansowe dla ocenianej interwencji oraz wytyczne praktyki klinicznej przedstawiono wg stanu na czerwiec 2021 r.</p>		
<p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):</p> <p>5. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem), analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>b) oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>c) kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem – chemioterapią adjuwantową. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów).</p>	TAK/NIE	<p>Wnioskodawca przedstawił dodatkową argumentację dotyczącą braku zasadności uznania chemioterapii za adekwatny komparator – wybór komparatora uznano za prawidłowy, w związku z czym nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.</p>
<p>IV. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>6. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>W przedłożonych analizach występują odwołania do opinii ekspertów klinicznych, jednak nie zawierają one treści tych opinii.</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Wu YL, Tsuboi M, He J i wsp. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2027071?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.

Wu YL, Herbst RS, Mann H i wsp. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in *EGFR* Mutation-positive Early-stage NDRP After Complete Surgical Resection. *Clin Lung Cancer*. 2018 Jul;19(4):e533-e536. doi: 10.1016/j.clcc.2018.04.004. [https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304\(18\)30086-X/fulltext](https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304(18)30086-X/fulltext).

Herbst R, Wu Y., Mann H i wsp. P2. 04-006 ADAURA: PhIII, Double-Blind, Randomized Study of Osimertinib vs Placebo in *EGFR* Mutation-Positive NDRP Post-Tumor Resection. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(11):S2399-S2400.

Wu Y, John T, Grohe C i wsp. OA06. 04 Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes from ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected *EGFR* Mutated NDRP. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S113-S114. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)00334-8/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)00334-8/abstract).

Tsuboi M, Wu YL, He J i wsp. 356MO Osimertinib adjuvant therapy in patients (pts) with resected *EGFR*-mutated (*EGFRm*) NDRP (ADAURA): Central nervous system (CNS) disease recurrence. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1378. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)42840-6/abstract](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42840-6/abstract).

Badanie ADAURA

Tsuboi M, Wu YL, He J i wsp. LBA1 Osimertinib adjuvant therapy in patients (pts) with resected *EGFR* mutated (*EGFRm*) NDRP (ADAURA): Central nervous system (CNS) disease recurrence. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1142-S1215. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/osimertinib-adjuvant-therapy-in-patients-pts-with-resected-EGFR-mutated-EGFRm-NDRP-adaura-central-nervous-system-cns-disease-recurrence>.

Herbst RS, Tsuboi M, John T. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA *EGFR* mutation positive (*EGFRm*) NDRP after complete tumor resection: ADAURA. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(18_suppl). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA5.

John T, Herbst R, Tsuboi M i wsp. Osimertinib as adjuvant therapy in patients with stage IB–IIIA *EGFR* mutation-positive (*EGFRm*) NDRP after complete tumour resection: ADAURA. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2020;16(S8), 58–107.

Majem M, Goldman J, John T, Grohe C i wsp. OA06. 03 Patient-Reported Outcomes from ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy in Patients with Resected *EGFR* Mutated (*EGFRm*) NDRP. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S112-S113. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)00333-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)00333-6/fulltext).

Li F, Zhao Y, Zhong R, Cai X, Liu J, He J, Liang W. No benefit of chemotherapy in Osimertinib-treated postoperative non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Aug;10(8):3689-3693. doi: 10.21037/tlcr-21-640. PMID: 34584867; PMCID: PMC8435392.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2022	CADTH Reimbursement recommendation. Osimertinib (Tagrisso). January 2022.
NICE 2022	NICE. Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection. Technology appraisal guidance Published: 19 January 2022; www.nice.org.uk/guidance/ta761 ,
HAS 2022	HAS. Commission de la Transparence. Osimertinib. Synthèse D'Avis 19 Janvier 2022.
SMC 2021	SMC No: SMC2383. Medicine: osimertinib (brand name: Tagrisso). November 2021.
PTOK 2022	Krzakowski, Maciej, et al. "Nowotwory klatki piersiowej." <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> (2021).
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer, version 3.2022 – March 16, 2022
ESMO 2017	Postmus, P. E., et al. "Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." <i>Annals of Oncology</i> 28 (2017): iv1-iv21. eUpdate: https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2 [dostęp: 26.04.2022]

NCI 2021 National Cancer Institute, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ)–Health Professional Version, [https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq# 4](https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_4) [dostęp: 26.04.2022]

Pozostałe publikacje

ChPL Tagrisso Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (ozymertynib). (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 7.04.2022 r.)

Jie 2020 Jie GL, Lu HL, Liu SY i wsp. 359P The role of adjuvant targeted therapy for postoperative *EGFR* mutant non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1379. <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2942843-1>.

Raport nr OT.4231.6.2021 Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” (nr w BIP 40/2021) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7311-40-2021-zlc>

15. Załączniki

- Zał. 1. Tagrisso (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie EGFR. Analiza problemu decyzyjnego (APD), [REDACTED], Kraków, 2022 r.
- Zał. 2. Produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, [REDACTED], Kraków, 2022 r.
- Zał. 3. Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Kraków, 2021 r.
- Zał. 4. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED], Kraków, 2021 r.
- Zał. 5. Tagrisso (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IB-III, z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Kraków, 2021 r.
- Zał. 6. Tagrisso (ozymertynib) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie EGFR. Uzupełnienie, Kraków, 2022 r.
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego