



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Rybrevant (amiwantamab)
we wskazaniu:**

leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym
niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP)
z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20
w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika
wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej
na pochodnych platyny

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.37.2022

Data ukończenia: 16.11.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.

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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2022 r., poz. 902) 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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
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 (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
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. 2014 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 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):
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
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. 2022 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. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	11
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.4.1. Opinie organizacji pacjenckich	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38
4.3.	Komentarz Agencji	42
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
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.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	52
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	59
6.3.2.	Wyniki analizy wrażliwości	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	62
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	64
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	65
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	66
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	67
11.	Kluczowe informacje i wnioski	68
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	70
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	71
14.	Źródła.....	72
15.	Załączniki.....	74

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 5.09.2022 r.
PLR.4500.1225.2022.17.MSO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rybrevant, *amivantamabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol. 7 ml, kod GTIN: 05413868120646,
 - 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:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- 
-

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca:

Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.
Polska, 02-135, Warszawa,
ul. Iłżecka, 24

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 5.09.2022, znak PLR.4500.1225.2022.17.MSO (data wpływu do AOTMiT 5.09.2022 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Rybrevant, *amivantamabum*, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol. 7 ml, kod GTIN: 05413868120646,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.09. 2022 r., znak OT.4231.37.2022.BT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.10.2022 pismem znak JC/MEA/100/10/2022 z dnia 20.10.2022.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Rybrevant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; analiza problemu decyzyjnego; wersja 1.2; [REDACTED]; Warszawa, 2022.
- Rybrevant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; analiza ekonomiczna; wersja 1.2; [REDACTED]; Warszawa, 2022.
- Rybrevant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; analiza kliniczna; wersja 1.2; [REDACTED]; Warszawa, 2022.
- Rybrevant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; analiza wpływu na system ochrony zdrowia; wersja 1.2; [REDACTED]; Warszawa, 2022.
- Rybrevant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; analiza racjonalizacyjna; wersja 1.1; [REDACTED]; Warszawa, 2022.

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	Rybrewant, <i>amivantamabum</i> , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol. 7 ml, kod GTIN: 05413868120646,	
Kod ATC	L01FX18	
Substancja czynna	amiwantamab	
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”	
Dawkowanie	Tabela 2. Zalecana dawka produktu Rybrewant	
	Masa ciała pacjenta (w punkcie początkowym)	Zalecana dawka
	Poniżej 80 kg	1050 mg
	80 kg lub więcej	1400 mg
Dawkowanie	Tabela 3. Schemat dawkowania produktu Rybrewant	
	Schemat	Tygodnie
	Tygodnie od 1 do 4	Raz na tydzień (łącznie 4 dawki)
	Od tygodnia 5.	Co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5.
Zaleca się, aby leczenie produktem Rybrewant było kontynuowane aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.		
Droga podania	Dożylnie	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Amiwantamab to w pełni ludzkie dwuswoiste przeciwciało na bazie IgG1 przeciwko EGFR-MET, o niskiej zawartości fukozy, o działaniu ukierunkowanym komórki odpornościowe na guzy z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 genu kodującego EGFR. Amiwantamab wiąże się z domenami zewnątrzkomórkowymi EGFR i MET.	

Źródło: ChPL Rybrewant

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2021 (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Rybrewant w monoterapii wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.
Status leku sierociego	–
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy Rybrewant został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności Charakterystyka Produktu Leczniczego zostanie zaktualizowana.

Źródło: ChPL Rybrewant

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Produkt leczniczy Rybrevant nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

3.1.2.1. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

	[Redacted]
--	------------

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie zgodne jest ze wskazaniem rejestracyjnym.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Rybrewant w ocenianym wskazaniu do nowej grupy limitowej. Wnioskowanie o utworzenie nowej grupy limitowej jest w opinii Analityków Agencji zasadne, ponieważ produkt nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji.

Kategoria refundacyjna

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

Proponowana cena oraz instrument podziału ryzyka

Produkt Rybrewant nie jest aktualnie refundowany. [Redacted]

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 mięszu 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 (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym; komórki raka złuszcza się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczołowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolaka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolak 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 płuca.

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

Etiologia i patogeneza

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 płuca. 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 kraniowego. 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 doszczętnej 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 rozsianą długotrwałe przeżycia należą do rzadkości.

Źródło: AWA OT.4231.6.2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane przedstawione w tabelach poniżej dotyczą wszystkich pacjentów leczonych w programie lekowych B.6.

Tabela 7. Liczba unikalnych numerów PESEL sprawozdanych w ramach Programu Lekowego B.6 ogółem w latach 2014 - 2021

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba pacjentów	1561	1412	1443	1600	1264	3251	4152	5980

Tabela 8. Liczba unikalnych numerów PESEL sprawozdanych w ramach Programu Lekowego B.6 ogółem w latach 2014 – 2021 w podziale na produkty jednostkowe

Produkt jednostkowy	Rok							
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
AFATYNIBUM - P.O. 1 MG	-	-	-	-	-	261	398	279
ALECTINIBUM - P.O. 1 MG	-	-	-	-	-	57	138	186
ATEZOLIZUMABUM - INJ. 1 MG	-	-	-	-	-	692	1019	1157
BRIGATINIB - P.O. 1 MG	-	-	-	-	-	-	5	14
CERITINIBUM - P.O. 1 MG	-	-	-	-	-	-	1	2
CRIZOTINIBUM - P.O. 1 MG	-	-	4	60	75	132	104	85
DOCETAXELUM - INJ. 1 MG	273	-	-	-	-	-	-	-
DURVALUMABUM - INJ. 1 MG	-	-	-	-	-	-	-	336
ERLOTINIBUM - P.O. 1 MG	223	236	231	236	265	268	216	-
GEFITYNIBUM - P.O. 1 MG	124	127	140	165	188	185	117	-
LORLATINIBUM - P.O. 1 MG	-	-	-	-	-	-	-	35
NINTEDANIBUM - P.O. 1 MG	-	-	-	-	-	85	153	126
NIVOLUMABUM - INJ. 1 MG	-	-	-	-	442	866	932	1068
OSIMERTINIBUM - P.O. 1 MG	-	-	-	17	108	162	201	471
PEMBROLIZUMABUM - INJ. 1 MG	-	-	-	-	228	627	976	2335
PEMETREKSEDUM - INJ. 1 MG	967	1061	1077	1154	-	-	-	-

Tabela 9. Wielkość populacji zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
	Dorośli chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z insercją w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny			
Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	„Ok 45 pacjentów”	„Dane 2019 r. Pacjenci z NDRP n18930, nieoperacyjni n15090, rak gruczolowy n6036, z mutacją EGFR 604, z insercjami w eksonie 20 – 30 pacjentów, po niepowodzeniu terapii I linii – około 20 pacjentów”	„50% – z powodu złego stanu sprawności po 1 linii leczenia”	„Krajowy Rejestr Nowotworów – dane 2019 r. Oraz szacunki własne”
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„200”	„500”	„30%”	„Oszacowanie własne”
Dr n. med. Katarzyna Stencel Specjalista onkologii klinicznej	„50”	„~220”	„90%”	„Własne dane szacunkowe”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>),
- ECRI (<https://www.ecri.org/library/>),
- European Society of Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>),
- National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/guidelines/>),
- American Society of Medical Oncology (<https://www.asco.org/>);

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.10.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2021* (Polska)	<p>II. linia leczenia systemowego NDRP stopnia IV</p> <p>Postępowanie w II linii leczenia chorych na NDRP zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed) • docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem • inhibitorów EGFR u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii

	<ul style="list-style-type: none"> • ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami <i>EGFR</i> pierwszej lub drugiej generacji • inhibitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu <i>ALK</i>) • immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab) • paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego [IA]. <p><i>Chemioterapia</i></p> <p>U wybranych chorych <u>bez zaburzeń genów <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> i <i>ROS1</i></u> oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHT, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć zastosowanie w drugiej linii leczenia docetakselu lub pemetreksedu. Leczenie drugiej linii można stosować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej CHT.</p> <p><i>Leczenie ukierunkowane molekularnie</i></p> <p>Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> w drugiej linii leczenia po wcześniejszej CHT jest uzasadnione jedynie u chorych, którzy mimo obecności zaburzeń molekularnych nie otrzymali tego leczenia w pierwszej linii.</p> <p>U chorych z mutacją genu <i>EGFR</i>, u których w ramach pierwszej linii leczenia stosowano jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> (afatynib, erlotynib lub gefitynib) i po okresie remisji doszło do progresji choroby, należy wykonać badanie w kierunku obecności mutacji T790 w eksonie 20 genu <i>EGFR</i>.</p> <p><i>Immunoterapia</i></p> <p>Leki anty-PD-1 (niwolumab i pembrolizumab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab) stosowane w drugiej linii leczenia chorych na NDRP (rak płaskonabłonkowy i raki niepłaskonabłonkowe) są skuteczniejsze od docetakselu.</p>
<p>NCCN 2022* (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia ogólne w NDRP stopnia IV</p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i>, <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>, immunoterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu.</p> <p>Wytyczne wskazują również, że u chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. genu <i>EGFR</i>, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>.</p> <p>W celu kwalifikowania chorych na raki płaskonabłonkowe i niepłaskonabłonkowe do immunoterapii określa się ekspresję PD-L1 za pomocą walidowanej metody IHC (w przypadku rozpoznania raków niepłaskonabłonkowych określenie ekspresji PD-L1 powinno być poprzedzone oceną stanu genów <i>EGFR</i> i <i>ALK</i>).</p> <p>U chorych z progresją w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> konieczne jest ponowne pobranie materiału do badań molekularnych w celu oceny mechanizmu oporności (ewentualna obecność mutacji T790M).</p> <p>Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> jest postępowaniem z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i>. <i>EGFR</i> pierwszej (erlotyn b 150 mg dziennie lub gefitynib 250 mg dziennie) lub drugiej generacji (afatynib 40 mg dziennie) mają bardzo podobną skuteczność, a różnice dotyczą jedynie działań niepożądanych.</p> <p>II. i kolejne linie leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego NDRP z mutacjami inserycyjnymi w eksonie 20 w obrębie genu <i>EGFR</i></p> <p>Po progresji I. linii leczenia zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amiwantamab [2A]; • Mobocertynib [2A]. <p>W przypadku progresji po leczeniu amiwantamabem lub mobocertynibem (jeśli nie były stosowane wcześniej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amiwantamab [2A]; • Mobocertynib [2A]; • Leczenie systemowe, kolejne [2A]: <u>Typ nowotworu:</u> gruczolakorak, wielkomórkowy, nieokreślony [ECOG=0-2] <ul style="list-style-type: none"> • preferowane inhibitory punktów końcowych (gdy niestosowano wcześniej IO): <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab [1] • Pembrolizumab [1] • Atezolizumab [1] • inne zalecane opcje (gdy niestosowano/stosowano wcześniej IO): <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel [2A] • Pemetreksed [2A] • Gemcytabina [2A]

	<ul style="list-style-type: none"> • Ramucyrumab / docetaksel [2A] • Paklitaksel związany z a buminą [2A] <p><u>Typ nowotworu:</u> gruczolakorak, wielkokomórkowy, nieokreślony [ECOG=3-4]</p> <ul style="list-style-type: none"> • najlepsze leczenie wspomagające (BSC) [2A] <p><u>Typ nowotworu:</u> płaskonabłonkowy [ECOG=0-2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane inhibitory punktów końcowych (gdy niestosowano wcześniej IO): <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab [1] • Pembrolizumab [1] • Atezolizumab [1] • inne zalecane opcje (gdy niestosowano/stosowano wcześniej IO): <ul style="list-style-type: none"> • Docetaksel [2A] • Gemcytabina [2A] • Ramucyrumab / docetaksel [2A] • Paklitaksel związany z a buminą [2A] <p>W przypadku kolejnej progresji zaleca się kolejne leczenie systemowe [2A]:</p> <p><u>Typ nowotworu:</u> gruczolakorak, wielkokomórkowy, nieokreślony:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [ECOG=0-2]: niwolumab, pembrolizumab, lub atezolizumab, docetaksel [2B], pemetreksed [2B], gemcytabina [2B], ramucyrumab / docetaksel [2B], lub paklitaksel związany z albuminą [2B] – jeśli nie były stosowane. • [ECOG=3-4]: BSC [2A] <p><u>Typ nowotworu:</u> płaskonabłonkowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [ECOG=0-2]: niwolumab, pembrolizumab, lub atezolizumab, docetaksel [2B], gemcytabina [2B], ramucyrumab / docetaksel [2B], lub paklitaksel związany z albuminą [2B] – jeśli nie były stosowane. • [ECOG=3-4]: BSC [2A] <p>Opcje terapeutyczne w przypadku dalszej progresji obejmują BSC lub udział w badaniu klinicznym [2A].</p>
<p>ASCO i CCO 2021* ASCO i CCO 2019* (Stany Zjednoczone)</p>	<p>II linia leczenia NDRP stopnia IV ze zmianami EGFR</p> <ul style="list-style-type: none"> • W II linii leczenia u chorych, którzy nie otrzymywali ozymertynybu oraz u których stwierdzono mutację <i>T790M</i> w momencie progresji choroby należy rozważyć ozymertynib [jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna]. • W II linii u chorych z jakąkolwiek mutacją <i>EGFR</i> bez mutacji <i>T790M</i>, u których doszło do progresji podczas stosowania TKI lub po podaniu ozymertynybu zaleca się leczenie takie jak w wytycznych ASCO i CCO dot. leczenia chorych bez mutacji [rodzaj: nieformalny konsensus; jakość dowodów: niska; siła zalecenia: umiarkowana]. <p>Leczenie zalecane w II linii u chorych ze zmianami EGFR z jakąkolwiek mutacją EGFR bez mutacji T790M, u których doszło do progresji podczas stosowania TKI lub po podaniu ozymertynybu à Wytyczne odwołują się do zaleceń dot. leczenia chorych bez mutacji:</p> <p>W przypadku chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS ≥50%) i rakiem typu niepłaskonabłonkowego, przy braku przeciwwskazań do immunoterapii, opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli PS ≤1, pembrolizumab w monoterapii [mocna / wysoka]; • jeśli PS ≤1, pembrolizumab / karboplatyna / pemetreksed [mocna / wysoka]; • jeśli PS ≤1, atezolizumab / karboplatyna / paklitaksel / bewacyzumab przy braku przeciwwskazań do bewacyzumabu [umiarkowana / pośrednia]; • jeśli PS ≤1, atezolizumab / karboplatyna / nab-paklitaksel [słaba / niska]. <p>Brak jest wystarczających danych pozwalających na rekomendację innych leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi inhibitorami punktów końcowych lub z chemioterapią w II linii leczenia [mocna / wysoka].</p> <p>W przypadku chorych z brakiem lub niską ekspresją PD-L1 (TPS 1% - 49%) i rakiem typu niepłaskonabłonkowego, przy braku przeciwwskazań do immunoterapii inhibitorami punktów końcowych, opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli PS ≤1 chorzy kwalifikują się do chemioterapii i leczenia pembrolizumabem: pembrolizumab / karboplatynę / pemetreksed [mocna / wysoka]; • jeśli PS ≤1, atezolizumab / karboplatyna / paklitaksel / bewacyzumab przy braku przeciwwskazań do bewacyzumabu (umiarkowana / pośrednia) [umiarkowana / pośrednia]; • jeśli PS ≤1, atezolizumab / karboplatyna / nab-paklitaksel (umiarkowana / pośrednia) [umiarkowana / pośrednia]; • jeśli PS ≤1 i chorzy mają przeciwwskazania do immunoterapii lub odmawiają jej stosowania: standardową chemioterapię z kombinacją dwóch leków na bazie platyny [mocna / wysoka];

	<ul style="list-style-type: none"> • jeśli PS ≤ 1 i chorzy mają przeciwwskazania do immunoterapii lub odmawiają jej stosowania oraz nie kwalifikują się do terapii na bazie platyny: standardowa terapia dwulekowa nie zawierająca platyny [słaba / pośrednia]; • jeśli PS ≤ 1 i chorzy nie kwalifikują się lub odmawiają stosowania dwulekowego schematu platyny z lub bez pembrolizumabem: pembrolizumab w monoterapii [słaba / niska]. <p>W przypadku chorych z wysoką ekspresją PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) i rakiem typu płaskonabłonkowego, przy braku przeciwwskazań do immunoterapii inhibitorami punktów końcowych, opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli PS ≤ 1, pembrolizumab w monoterapii [mocna / wysoka]; • jeśli PS ≤ 1, pembrolizumab / karboplatyna / paklitaksel lub nab-paklitaksel (umiarkowana / pośrednia) [umiarkowana / pośrednia]. <p>Brak jest wystarczających danych pozwalających na rekomendację innych leków z grupy inhibitorów punktów kontrolnych stosowanych w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi inhibitorami punktów końcowych lub z chemioterapią w i linii leczenia [mocna / wysoka].</p> <p>W przypadku chorych z brakiem lub niską ekspresją PD-L1 (TPS 1% - 49%) i rakiem typu płaskonabłonkowego, przy braku przeciwwskazań do immunoterapii inhibitorami punktów końcowych, opcje leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli PS ≤ 1, pembrolizumab / karboplatyna / paklitaksel lub nab-paklitaksel [mocna / pośrednia]; • jeśli PS ≤ 1 i przeciwwskazania do immunoterapii: standardową chemioterapię z kombinacjami dwóch leków na bazie platyny [mocna / wysoka]; • jeśli PS ≤ 1 i przeciwwskazaniami do immunoterapii i chorzy nie są uznawani za kandydatów do terapii na bazie platyny: standardowa terapia dwulekowa nie zawierająca platyny [słaba / pośrednia]. • jeśli PS ≤ 1 i chorzy nie kwalifikują się do dwulekowego schematu platyny z pembrolizumabem lub odmawiają jego stosowania: pembrolizumab w monoterapii [słaba / niska].
<p>ESMO 2020* (Europa)</p>	<p>1L+ linia leczenia przerzutowego NDRP z mutacjami w obrębie genu EGFR</p> <p>Należy przerwać leczenie TKI w momencie rozpoczęcia chemioterapii w sytuacji oporności na TKI [I, A].</p> <p>Chorzy z kliniczną opornością na EGFR-TKI, wcześniej nieleczeni ozymertynibem, powinni zostać przebadani w kierunku obecności mutacji T790M w eksonie 20 [I, A].</p> <p>U chorych z mutacją T790M standardem leczenia jest ozymertynib, jeśli nie był stosowany wcześniej [I, A, ESMO-MCBS v.1.1 wynik: 4].</p> <p>W przypadku mNDRP z mutacją w obrębie genu EGFR oraz chorobą obejmującą OUN ozymertynib jest wysoce aktywny.</p> <p>Terapia skojarzona oparta na platynie to standardowa terapia dla chorych, u których stwierdzono brak mutacji T790M [I, A].</p> <p>Terapia skojarzona: atezolizumab + bewacyzumab z karboplatyną i paklitaksellem powinna być rozważona jako opcja terapeutyczna u chorych z mutacją EGFR, ECOG=0-1, przy braku przeciwwskazań do zastosowania immunoterapii, jeśli wykorzystano opcję leczenia celowanego [III, A; EMA nie zaleca].</p>
<p>AIOM 2019* (Włochy)</p>	<p>II linia leczenie zaawansowanego NDRP</p> <p><i>Chorzy na NDRP zależnym od onkogenu (z mutacją EGFR)</i></p> <p>U chorych z mNDRP z mutacją EGFR, u których wystąpiła progresja radiologiczna podczas stosowania inhibitorów EGFR drugiej generacji w i linii leczenia (gefitynibu, erlotynibu lub afatynibu), u których stwierdzono mutację T790M jako leczenie z wyboru należy rozważyć ozymertynib (zamiast chemioterapii) [bardzo niska jakość].</p>
<p>NICE 2019* (Wielka Brytania)</p>	<p>1L+ linia leczenia niepłaskonabłonkowy NDRP w stadium IIIB i IV u chorych z mutacjami EGFR</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku progresji u chorych z mutacją T790M w genie EGFR zaleca się ozymertynib; • w przypadku progresji po afatynibie, erlotynibie, gefitynibie lub ozymertynibie zaleca się pemetreksed z karboplatyną lub inną chemioterapią dwuskładnikową z platyną; • w przypadku progresji podczas stosowania chemioterapii w I. linii leczenia zaleca się atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab oraz nintedan b + docetaksel lub docetaksel w monoterapii.
<p>SEOM 2019* (Hiszpania)</p>	<p>1L+ NDRP stopnia IV z mutacją EGFR (po progresji TKI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy mogą odnosić korzyści z kontynuacji leczenia za pomocą EGFR TKI, zwłaszcza jeśli korzyść kliniczna jest utrzymywana z trwałej blokady onkogennej EGFR lub jeśli choroba jest oligoprogresywna i możliwa do leczenia za pomocą terapii miejscowych (SART lub leczenie chirurgiczne) [IIA]; • Mutacja T790M eksonu 20 w obrębie EGFR jest głównym mechanizmem nabytej oporności na EGFR TKI pierwszej i drugiej generacji. Ozymertynib wykazał większą skuteczność w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie [IA]. • U chorych z ogólnoustrojową progresją objawową, u których nie można wykryć mutacji T790M lub którzy doświadczyli progresji choroby podczas leczenia ozymertynibem, standardem leczenia jest chemioterapia oparta na platynie [IIA]. Terapia skojarzona

	atezolizumabu+bewacyzumabu+chemioterapia wykazała istotną korzyść w zakresie PFS w podgrupie chorych z mutacją <i>EGFR</i> [IIIA]. Kontynuacja leczenia <i>EGFR</i> TKI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie nie wpływa na PFS ani OS [IA].
--	--

* - zweryfikowane na podstawie APD wnioskodawcy (Tabela 8, str. 35-41)

W wytycznych NICE 2022, ASCO/CCO 2022, ESMO 2020, AIOM 2019, SEOM 2019 oraz PTOK 2021 amiwantamab nie został wymieniony jako opcja terapeutyczna we wnioskowanym wskazaniu.

Według NCCN 2022 w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia systemowego (w tym leczenia z zastosowaniem platyny) przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego NDRP z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w obrębie genu *EGFR* zaleca się amiwantamab lub mobocertinib. Amiwantamab lub mobocertinib są również zalecane w przypadku progresji, w kolejnej linii leczenia, gdy nie były one wcześniej stosowane.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspertki kliniczne	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	„Chemioterapia w 2 linii – pemetrexed”	„25”	„0”	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Wytyczne leczenia NDRP wg ESMO, PTO”
	„Chemioterapia w 2 linii – docetaxel”	„25”	„0”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Wytyczne leczenia NDRP wg ESMO, PTO”
	„Ozymertynib w ramach RDTL”	„50”	„0”	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	„Kazuistyczne dane o skuteczności leczenia”
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„Docetaxel”	„40%”	„10%”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	„Skuteczność docetakselu lub pemetreksedu w II linii leczenia jest – na podstawie pośredniego porównania – mniejsza niż amiwantamabu”
	„Pemetreksed”	„20%”	„5%”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	„Leczenie objawowe”	„40%”	„40%”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
Dr n. med. Katarzyna Stencel Specjalista onkologii klinicznej	„Chemioterapia 2. linii (docetaxel)”	„50%”	„5%”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	“Zhou C. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients With EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021”
	„Mobocertynib”	„50%”	„20%”	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Tabela 12. Opinie ekspertów odnoszące się do problemów i rozwiązań związanych z opcjami leczenia w ocenianym wskazaniu

Zadane pytania	Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Katarzyna Stencel Specjalista onkologii klinicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie	Problemy z uzasadnieniem stosowania ozymertynibu w ramach RDTL,	Niewielka skuteczność chemioterapii w II linii leczenia	- Niska skuteczność chemioterapii

dostępnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu?		skomplikowany proces kwalifikacji do leczenia w ramach RDTL. Niska skuteczność chemioterapii- odsetek obiektywnych odpowiedzi – 10%, mediana czasu wolnego od progresji – 4 miesiące.		- Nie każdy ośrodek ma dostęp do Programu Rozszerzonego Dostępu (EAP) z mococertynibem
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?		Ułatwienie dostępu do leczenia w ramach RDTL.	Zwiększenie wykrywalność raka płuca w wcześniejszych stopniach zaawansowania i zwiększenie odsetka chorych leczonych radykalnie.	Powszechne wykonywanie badania NGS umożliwiające identyfikację większej ilości chorych z tym rozpoznaniem.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		Konieczność potwierdzenia obecności mutacji z wykorzystaniem walidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu	Wykrywanie insercji w 20. Eksonie genu EGFR – konieczność większej dostępności sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce genetycznych i molekularnych zaburzeń. Bardziej powszechne wykonywanie badań genetycznych i molekularnych w raku płuca.	Brak zastosowania badania NGS rutynowo, a w związku z tym wykrycie jedynie około 50% insercji w eksonie 20
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		Podyktowana dobrymi chęciami skłonność lekarzy do włączania do leczenia programowego pacjentów z gorszym niż wymagany stanem sprawności.	Chorzy w stopniu sprawności 2. Według klasyfikacji ECOG	Nie identyfikuję nadużyć/możliwości niewłaściwego zastosowania
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		O ile wiem, to nie ma takich podgrup w przypadku stosowania amiwantamabu po chemioterapii opartej o pochodne platyny. Natomiast wyniki badania CHRYSALIS (NCT02609776- ASCO 2021) – analiza wyników kohorty pacjentów po niepowodzeniu terapii ozymertynibem (n=45), wskazują, że odpowiedź na leczenie jest bardziej prawdopodobna u chorych z mechanizmami oporności na ozymertynib w genach EGFR i MET.	Nie dotyczy.	Wszyscy chorzy z obecnością ex 20 ias po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		Nie znam takich danych.	Nie dotyczy.	-
Inne uwagi		-	-	-
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Istotny kliniczny punkt końcowy	punkty końcowe dotyczące progresji (progression free survival — PFS, time to progression — TTP) oraz przeżywalności (overall survival — OS)	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby Czas przeżycia całkowitego	Odsetek odpowiedzi Czas przeżycia całkowitego
	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Stan sprawności ECOG, Skala numeryczna bólu (NRS – Numerical Rating Scale)	3 miesiące 5 miesięcy	10% 12 mc

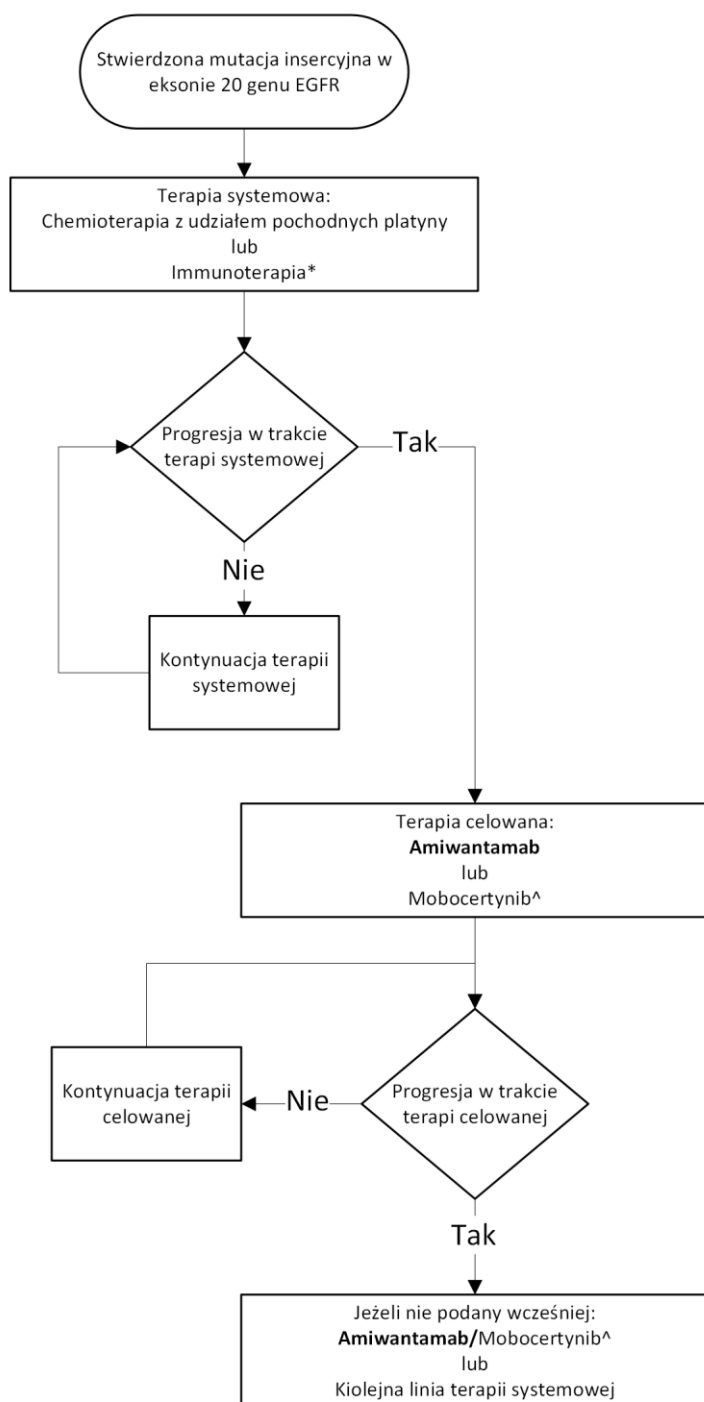
3.4.1. Opinie organizacji pacjenckich

Tabela 13. Opinia organizacji reprezentującej pacjentów

Zadane pytania	Pani Agata Nowicka Stowarzyszenie Walki z Rakiem Płuca Oddział Szczecin
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy związane z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z insercją w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny (u osób dorosłych) z punktu widzenia chorego.	„Kaszel, duszność, bóle w klatce piersiowej, krwioplucie, chrypka, nawracające zapalenia płuc, zaburzenia połykania, zespół żyły górnej. W przypadku przerzutów do kości – bóle kości, złamania patologiczne. W przypadku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego – bóle głowy, zaburzenia neurologiczne. Przy przerzutach do wątroby – bóle brzucha, żółtaczką, niewydolność wątroby. Wraz z zaawansowaniem choroby – jadłowstręt, osłabienie, wyniszczenie organizmu. Czynniki psychiczne – niepokój, lęk, agresja, depresja.”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Do niedawna standardem leczenia w I linii NDRP była chemioterapia na pochodnych platyny stosowana w 4-6 cyklach. Cechuje się ona umiarkowaną skutecznością przy wysokiej toksyczności. Dla pacjenta jest szczególnie uciążliwa ze względu na nasilone wymioty, nudności i zaburzenia hematologiczne. Obecnie dostępne są terapii celowane, takie jak inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR. Inhibitory te są nieważliwe w leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc wywołanego mutacjami inercyjnymi egzonu 20. Nowotwór wywołany tą mutacją ma gorsze rokowanie w porównaniu z rakiem płuca wywołanym częstszymi mutacjami EGFR, takimi jak np. delecje egzonu 19 i substytucje L858R.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów pediatrycznych w omawianym wskazaniu?”	„W wyżej wymienionym wskazaniu zasadne byłoby leczenie pacjentów lekiem Rybrewant. Lek ten jest pierwszym w pełni ludzkim, bispecyficznym zatwierdzonym przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) do leczenia pacjentów na ten rodzaj nowotworu. Lek uzyskał zgodę w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami insercyjnymi 20 egsonu, u których choroba postępowała w trakcie lub po chemioterapii opartej na platynie. Lek wiąże się na zewnątrz komórki. Ponadto, hamuje wzrost guza i prowadzi do śmierci jego komórek. Wprowadza nowe podejście terapeutyczne dla tej jednostki chorobowej.”
Proszę wskazać, odnośnie do których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii?	„Leczenie celowane typowo dla tego rodzaju raka zwiększy szansę pacjentów na dłuższe przeżycie. To ważne nowe podejście terapeutyczne dla lekarzy opiekujących się pacjentami z tym poważnym i dość rzadkim rodzajem raka płuca.”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	„Działania niepożądane leku: reakcje związane z infuzją i niepożądane reakcje dermatologiczne.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Na poniższym schemacie blokowym przedstawiono postępowanie terapeutyczne u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją insercyjną w eksonie 20 genu EGFR.



Rysunek 1. Schemat blokowy procesu terapeutycznego wnioskowanej populacji; * - immunoterapia z wykorzystaniem niwolumabu, atozolizumabu, pembrolizumabu lub durwalumabu dostępna jest w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych; ^ - zgodnie z informacją przekazaną przez eksperta mobocertynib dostępny jest w Polsce w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022.18), w leczeniu raka płuca (ICD-10: C.34) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- W ramach programu lekowego B.6: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”:
 - *afatinibum*,
 - *alectinibum*,
 - *atezolizumabum*,

- *brigatinib,*
- *brigatinibum,*
- *ceritinibum,*
- *crizotinibum,*
- *dacomitinibum,*
- *durvalumabum,*
- *lorlatinibum,*
- *nintedanibum,*
- *nivolumabum,*
- *osimertinibum,*
- *pembrolizumabum;*

Żadna z powyższych technologii nie jest finansowana w populacji pacjentów z insercją w eksonie 20 EGFR po niepowodzeniu chemioterapii.

- W ramach katalogu chemioterapii:
 - *carboplatinum,*
 - *cisplatinum,*
 - *cyklofosfamidum,*
 - *docetaxelum,*
 - *doxorubicinum,*
 - *epirubicinum,*
 - *etoposidum,*
 - *gemcytabinum,*
 - *ifosfamidum,*
 - *irinotecanum,*
 - *lanreotidum,*
 - *methotrexatum,*
 - *octreotidum,*
 - *paclitaxelum,*
 - *pemetreksed,*
 - *topotecanum,*
 - *vincristinum,*
 - *vinorelbinum,*
 - *gefitynibum,*
 - *erlotinibum;*

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Wybór Lekarza (PC, ang. Physician Choice)	<p>„(...) potencjalnymi komparatorami dla amiwantamabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia niezawierająca platyny (nie-Pt Chemo): docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina; • immunoterapia (IO): niwolumab, atezolizumab • inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI): erlotynib, gefitynib, nintedanib • chemioterapia w terapii skojarzonej np. z immunoterapią lub inhibitorami TKI (docetaksel w skojarzeniu z nintedanbem), chemioterapia dwulekowa <p>Wymienione powyżej leki stosowane w ramach chemioterapii są finansowane w Polsce we wskazaniu nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, a inhibitory TKI w II linii leczenia NDRP z mutacją w genie EGFR. Z kolei immunoterapia dotyczy chorych, dla których świadczeniodawcy złożyli wnioski na terapię w ramach RDTL.”</p>	Wybór częściowo zasadny. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Zbiórca komparator względem którego przeprowadzono analizę podstawową obejmował: immunoterapię (IO), inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) oraz chemioterapię niezawierającą platyny (nie-Pt Chemo). Udział poszczególnych klas leków w zależności od kohorty komparatora przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Udział poszczególnych klas leków z zbiórczym komparatorze (PC) dla poszczególnych wariantów analizy

Terapia	Kohorta		
	EU+US	EU	USA
Immunoterapia (IO)	31%	28%	35%
Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI)	25%	27%	22%
Chemioterapia niezawierająca platyny (nie-Pt Chemo).	44%	46%	43%

Ocenę wnioskowanej terapii przeprowadzono w odniesieniu do komparatora zbiórczego definiowanego jako „wybór lekarza” oraz dodatkowo w porównaniu do poszczególnych klas leków. Zbiórca komparator analizy klinicznej obejmował immunoterapię (IO), inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) oraz chemioterapię niezawierającą platyny (nie-Pt Chemo). Nie przedstawiono jednak dowodów pozwalających stwierdzić terapeutyczną równorzędność poszczególnych terapii, które uzasadniałyby słuszność przyjętego podejścia. Należałoby zatem traktować każdą z terapii jako odrębną technologię alternatywną. Zdaniem Agencji rozpatrywanie ww. leków jako jednej technologii opcjonalnej nie jest prawidłowe.

Niwolumab, atezolizumab, pembrolizumab i durwalumab nie są obecnie refundowane w rozpatrywanym wskazaniu; dostępne są wyłącznie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych. Należy podkreślić, iż RDTL jest indywidualnym postępowaniem dotyczącym sfinansowania leku ze środków publicznych dla konkretnego pacjenta. W związku z tym, zdaniem Agencji immunoterapia z zastosowaniem niwolumabu, atezolizumabu, pembrolizumabu i durwalumabu nie powinna stanowić komparatora w niniejszym postępowaniu. Jednakże zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę informacjami, ww. terapie miały 31% udziału w zbiórczym komparatorze.

Ponadto, nie zachowano spójności wyboru komparatorów pomiędzy analizami HTA. Aktualnie refundowane w analizowanym wskazaniu inhibitory kinazy tyrozynowej (erlotynib, gefitynib, nintenanib) zostały uznane za technologie opcjonalne w ramach analizy problemu decyzyjnego. Zbiórca komparator, względem którego przeprowadzono analizę kliniczną obejmował: immunoterapię (IO), inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) oraz chemioterapię niezawierającą platyny (nie-Pt Chemo). Udział poszczególnych klas leków w zależności od kohorty komparatora z analizy klinicznej przedstawiono w tabeli powyżej. Tymczasem, w zakresie uwzględnionych kosztów komparator w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet stanowią wyłącznie immunoterapia i chemioterapia.

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję także nie wymienili TKI jako aktualnie stosowanych technologii. Ich zdaniem w populacji docelowej stosowana jest przede wszystkim chemioterapia drugiej linii. W ramach analizy problemu decyzyjnego Wnioskodawca powołuje się na publikacje, które sugerują niższą skuteczność konwencjonalnych TKI w większości podtypów insercji eksonu 20 EGFR (str. 25 APD). Według przytoczonej literatury rola inhibitorów TKI w leczeniu chorych z insercjami w eksonie 20 EGFR nie jest jednoznaczna. Zgodnie z publikacją Krawczyk 2014: „Różnice w efektywności IKT EGFR u chorych z insercjami w eksonie 20 zależą prawdopodobnie od wariantu tych insercji, których opisano aż 18 (...)” Mając na uwadze powyższe oraz wytyczne kliniczne, trudno jednoznacznie stwierdzić, czy TKI stanowią w tym przypadku technologię alternatywną. Niemniej jednak wybór komparatorów na etapie analizy problemu decyzyjnego powinien być konsekwentny i utrzymany w pozostałych analizach HTA.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zgodność komparatorów w analizach powinna być zachowana.

Podsumowując, wydaje się, że odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej technologii jest chemioterapia drugiej linii.

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

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Chorzy z przerzutowym lub nieoperacyjnym NDRP z insercją w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i>, w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w IIIB, IIIC lub IV stadium choroby; chorzy w III stadium choroby pod warunkiem, że chorzy w IV stadium choroby również są uwzględnieni w badaniu; chorzy z niejasnym stopniem zaawansowania choroby, jeśli mają potwierdzoną insercję w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i> oraz stosują terapię celowaną (np. TKI), chyba że jej stosowanie znajduje się zdecydowanie poza kryteriami włączenia (tj. leczenie adjuwantowe lub leczenie u chorych we wczesnym stadium). 	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy z rakiem płuca bliżej nieokreślonym (NOS) Chorzy na NDRP nieokreślonym. Chorzy z rakiem płuca miejscowo zaawansowanym bliżej nieokreślonym (NOS) Chorzy z rakiem w stadium 3 bliżej nieokreślonym (NOS), jeśli do badania nie włączono chorych w stadium 4; Brak insercji w eksonie 20 <i>EGFR</i>. Chorzy spełniający kryteria włączenia i wykluczenia, dla których nie przedstawiono wyników oddzielnie. 	Brak
Interwencja	Każda interwencja terapeutyczna lub paliatywna stosowana w ramach systemu opieki zdrowotnej.	Interwencje nie dostępne w ramach opieki zdrowotnej.	Brak
Komparatory	Dowolny komparator lub brak.	n/d	Brak
Punkty końcowe	<p>Charakterystyka wyjściowa chorych kwalifikujących się:</p> <ul style="list-style-type: none"> dane demograficzne; charakterystyka choroby. <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); czas przeżycia wolny od choroby (DFS); wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR); wskaźnik korzyści klinicznych/wskaźnik kontroli choroby (CBR/DCR); przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS); czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); czas do przerwania leczenia (TTTD); czas do zastosowania następnej terapii (TTNT). <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny bezpieczeństwa:</p>	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe dotyczące kosztów leczenia. Punkty końcowe dotyczące danych epidemiologicznych. Punkty końcowe dotyczące wyników zgłaszanych przez chorych (badania bez randomizacji oraz obserwacyjne). 	Brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (AE); • ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE); Punkty końcowe dotyczące jakości życia. Punkty końcowe dotyczące wyników zgłaszanych przez chorych (dotyczy jedynie badań RCT).		
Typ badań	Randomizowane badania eksperymentalne z grupą kontrolną (RCT).	Artykuły wstępne, komentarze, przeglądy narracyjne, wytyczne, listy (pod warunkiem braku zawartych w nich nowych danych).	Brak
	Badania eksperymentalne, nierandomizowane, w tym dotyczące tzw. programów wczesnego dostępu.	Opisy przypadków.	
	Badania obserwacyjne (np. badania kohortowe prospektywne/retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne, przeglądy kart pacjentów)		
	Seria przypadków.		
	Abstrakty konferencyjne opublikowane w czasie ostatnich 3 lat.		
	Analizy <i>post-hoc</i> oraz analizy zbiorcze.		
	Przeglądy systematyczne oraz metaanalizy sieciowe: <ul style="list-style-type: none"> • mogą zostać uznane za istotne na etapie przeglądu na podstawie tytułu lub abstraktu i mogą być analizowane pod kątem istotnych badań pierwotnych; mogą zostać wykluczone na etapie przeglądu pełnego tekstu, chyba że stanowią one źródło danych pierwotnych. 	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Inne kryteria	Badania na ludziach. Abstrakty oraz pełne teksty w języku angielskim.	n/d	Brak

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 19.01.2022 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.10.2022 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:

1. **CHRYSA LIS (Park 2021)** – wieloośrodkowe, otwarte, wielokohortowe badanie, które przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności amiwantamabu u chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CHRYSLIS</p> <p><i>Park 2021</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Janssen R&D LLC</p>	<p><u>Liczba ramion:</u> 1</p> <p><u>Randomizacja:</u> Nd.</p> <p><u>Zaślepienie:</u> Nd.</p> <p><u>Hipoteza:</u> Nd.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> EAS (Efficacy Analysis Set): 12,5 mies SEAS (Supportive Efficacy Analysis Set): 14,5 mies.</p> <p><u>Interwencja:</u> Amiwantamab dożylnie w dawce 1 050 mg chorym o masie <80 kg lub w dawce 1 400 mg chorym o masie ≥ 80 kg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie co 2 tygodnie, począwszy od tygodnia 5.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stadium NDRP IIIB/C lub IV • insercja w eksonie 20 w genie <i>EGFR</i> • wiek ≥18. r.ż • niepowodzenie chemioterapii opartej na platynie w dowolnym momencie po wstępnym rozpoznaniu NDRP • wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na platynie po rozpoznaniu zaawansowanego NDRP lub w czasie 12 miesięcy od rozpoznania NDRP • ECOG=0 lub 1 • wartości parametrów laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ hemoglobina ≥10 g/dl ○ ANC ≥1,5 x10⁹/l ○ płytki krwi ≥75 x10⁹/l ○ AST i ALT ≤3 x ULN ○ bilirubina całkowita ≤1,5 ULN (osoby z zespołem Gilberta włączano do analizy, jeśli bilirubina związana mieściła się w zakresie normy) ○ kreatynina w surowicy <1,5 x ULN lub obliczony/zmierzony klirens kreatyniny >50 ml/min/1,73m² • brak transfuzji krwi lub stosowania G-CSF w czasie 7 dni przed potwierdzeniem mutacji <p><u>Liczba pacjentów</u> EAS: n = 114 SEAS: n = 81</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wg INV. Dodatkowo przedstawiono wyniki ORR wg BICR; <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wg INV. Dodatkowo przedstawiono wyniki DOR wg BICR; • przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) wg INV. Dodatkowo przedstawiono wyniki PFS wg BICR; • przeżycie całkowite (OS); • czas do niepowodzenia terapii (TTF).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.7.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie CHRYSLIS oceniono z wykorzystaniem skali NICE dla badań jednoramiennych. Badanie uzyskało wynik 7/8. Punkt odjęto ze względu na brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Brak badań klinicznych z grupą kontrolną dla amiwantamabu – w analizie wykorzystano dowody z jednoramiennego badania eksperymentalnego CHRYSLIS.”
- „Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione dla amiwantamabu pochodzą z badania trwającego.”

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W związku z wykorzystaniem jednoramiennego badania CHRYSALIS jako źródła danych dot. skuteczności wnioskowanej interwencji, porównanie z komparatorami przedstawiono w oparciu o dopasowanie populacji z danymi z rzeczywistej praktyki pochodzącymi z europejskich (PHE, nNGM, CRISP, ESME) oraz amerykańskich (bazy Flatiron Health Spotlight, ConcertAI i COTA) rejestrów.

W raporcie przedstawiono wyniki dla porównania:

- amiwantamab vs PC (zbiorczy komparator);
- amiwantamab vs klasa leków (TKI, IO, nie-Pt Chemo, VEGHi+Chemo, inne klasy leków);

Wnioskodawca wykorzystał dwie metody dopasowania populacji:

- ważenie odwrotnego prawdopodobieństwa (IPW) – wariant podstawowy porównania ze zbiorczym komparatorem (PC) oraz porównanie z poszczególnymi klasami leków dla kohorty EU+USA;
- korekta współzmiennnej – dodatkowy wariant analizy porównania ze zbiorczym komparatorem oraz porównania z poszczególnymi klasami leków osobno dla kohort EU oraz USA.

Porównania amiwantamabu z poszczególnymi klasami leków nie były możliwe dla poszczególnych baz danych ze względu na zbyt małą liczbę obserwacji.

Wnioskodawca dysponował danymi dla indywidualnych pacjentów (IPD) z baz Europejskich: CRISP, nNGM i PHE; oraz Amerykańskich: Flatiron, ConcertAI i COTA. Dane z bazy ESME dostępne były wyłącznie w formie zagregowanej. Celem wykorzystania w analizie przeprowadzono rekonstrukcję nieskorygowanych i ważonych IPD, w związku z czym zostały wykorzystane wyłącznie z porównaniu z komparatorem PC (metodą IPW).

Niezagregowane dane z powyższych rejestrów nie zostały przekazane Analitykom Agencji, w związku z czym weryfikacja poprawności przeprowadzonych analiz nie była możliwa.

Tabela 18. Definicje oraz źródła danych dla poszczególnych punktów końcowych

Punt końcowy	Definicja	Źródła danych dla punktu końcowego
ORR	Odsetek chorych z CR lub PR.	<ul style="list-style-type: none"> • kohorta EU+US* • kohorta US • kohorta EU* • CRISP • nNGM
OS	Czas od daty indeksu [^] do daty wystąpienia zgonu.	<ul style="list-style-type: none"> • kohorta EU+US • kohorta US • kohorta EU • PHE • CRISP • nNGM • ESME
PFS	Czas od daty indeksu do daty wystąpienia progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze.	<ul style="list-style-type: none"> • kohorta EU+US* • kohorta US • kohorta EU* • CRISP • nNGM • ESME
TTNT	Czas od daty indeksu do daty rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze.	<ul style="list-style-type: none"> • kohorta EU+US • kohorta US • kohorta EU • PHE • CRISP • nNGM • ESME

* - brak danych dla punktu końcowego ORR z baz PHE oraz ESME; ^ - Data zaindeksowania w badaniu CHRYSALIS to data otrzymania pierwszej dawki leku. W przypadku chorych, dla których dane pochodziły z RWE datę indeksu stanowił początek rozpoczęcia dowolnej

linii leczenia, na początku której spełnione zostały kryteria włączenia i wyłączenia do analizy; ` - brak danych dla punktu końcowego PFS z bazy PHE;

Zmienne prognostyczne wykorzystane do dopasowania populacji zostały przez wnioskodawcę ustalone a priori na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego i potwierdzone przez ekspertów klinicznych, jednakże ostatecznie do dopasowania populacji wykorzystano ograniczony zakres zmiennych. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zmienne prognostyczne wykorzystane do dopasowania populacji dla poszczególnych baz/wariantów analizy

Początkowe dane demograficzne	Kohorta EU+US	Kohorta US	Kohorta EU	Baza PHE	Baza nNGM	Baza CRISP	Baza ESME
Wiek	■	■	■	■	■	■	■
Płeć	■	■	■	■	■	■	■
Rasa (azjatycka)	□	□	□	□	□	□	□
Palenie w wywiadzie	□	□	□	□	□	□	■
Stadium raka po wstępnym rozpoznaniu	□	■	□	□	■	□	□
Liczba lokalizacji przerzutów	□	■	□	□	■	■	■
Przerzuty do mózgu	■	■	■	■	■	■	■
Liczba wcześniejszych linii leczenia	■	■	■	■	■	■	■
ECOG	□	■	□	■	□	□	□
Hemoglobina	□	■	□	□	□	□	□
Przerzuty do wątroby	□	□	■	■	■	■	■
BMI	□	□	□	■	□	■	□

Tabela 20. Okres zbierania danych dla poszczególnych źródeł

Źródło	Okres zbierania danych
CHRYSALIS	27 Maja 2016 – 8 Czerwca 2020
Flatiron, ConcertAI and COTA	
PHE	
nNGM	
CRISP	
ESME	

Należy zwrócić uwagę, iż porównanie opiera się na danych obserwacyjnych, retrospektywnych, pochodzących z wielu rejestrów, w ramach których gromadzone są rzeczywiste dane kliniczne pacjentów z różnych krajów w obrębie Europy i Stanów Zjednoczonych. Taka metodyka stanowi ograniczenie analizy, gdyż w praktyce klinicznej istnieje wiele czynników zakłócających, które mogą wpływać na wyniki uzyskiwane przez pacjentów. Zatem porównanie ściśle monitorowanego, przeprowadzonego w określonych warunkach badania klinicznego z danymi pochodzącymi z rejestrów rzeczywistej praktyki klinicznej, budzi zastrzeżenia i ogranicza wiarygodność przedstawionej analizy. Należy mieć na uwadze powyższe ograniczenie podczas interpretacji wyników.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla amiwantamabu stosowanego w populacji docelowej, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym podkreślić, iż amiwantamab jest terapią zarejestrowaną stosunkowo niedawno.”
- „Dla ocenianej interwencji dostępne są wyłącznie wyniki badania jednoramiennego, dlatego nie było możliwe jej bezpośrednie porównanie z komparatorami. W ramach przeglądu systematycznego literatury, zidentyfikowano liczne badania kliniczne dla leków, zdefiniowanych jako komparatory. Cechowały się one jednak znaczną heterogenicznością w szczególności w zakresie populacji, uniemożliwiającą wykonanie

wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z tym w celu wykonania wysokiej jakości porównania z komparatorami, wykorzystano dane europejskich i amerykańskich baz danych, pozwalające na dostęp do indywidualnych danych pacjentów, a tym samym dopasowanie charakterystyki populacji, do tej w której będzie w praktyce klinicznej stosowany amiwantamab. Nie jest to podejście standardowe, jednak uwzględniając niską częstość występowania insercji w eksonie 20 w populacji i brak spójności w zakresie praktyki klinicznej w tym wskazaniu, wydaje się być ono jedynym słusznym i dającym podstawy do wiarygodnego porównania interwencji i komparatorów. Co więcej, wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. Oceny dokonano na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych.”

- „Nie dla wszystkich źródeł danych możliwe było wykonanie dopasowania dla wszystkich kluczowych zmiennych prognostycznych na początku badania. Należy jednak zauważyć, że wyniki porównań dla wszystkich danych RWE były spójne, co świadczy o wiarygodności przeprowadzonej analizy.”
- „W raporcie analizę podstawą stanowi zbiorczy komparator (PC), który obejmował immunoterapię (IO), inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) oraz chemioterapię niezawierającą platyny (nie-Pt Chemo). Dodatkowo w analizie przedstawiono wyniki porównania z indywidualną klasą leków. Porównanie ze zbiorczym komparatorem (PC) opiera się na największej liczebności próby, co zapewnia wiarygodne porównanie. Tymczasem porównanie z klasami leków pozwala na uzyskanie wyższego stopnia szczegółowości wyników. Biorąc pod uwagę rzadkość występowania insercji w eksonie 20 w genie kodującym EGFR oraz brak jasnego standardu postępowania w tej populacji, zbiorczy komparator PC może stanowić najodpowiedniejszy komparator w procesie oceny technologii medycznej, ponieważ odzwierciedla heterogeniczność linii leczenia i terapii stosowanych we wnioskowanej populacji. Z kolei wyniki dla porównania z poszczególnymi grupami leków pozwalają walidację spójności wyników dla zbiorczego komparatora i poszczególnych klas leków.”

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W AWA przedstawiono wyniki z populacji do oceny skuteczności (EAS) z badania CHRYSALIS (n = 114) względem komparatora PC z kohorty EU+US. Wyniki z pozostałych wariantów analizy (z populacji SEAS, w podziale na kohorty EU oraz US a także w odniesieniu do poszczególnych klas leków) przedstawiono w rozdziale 6 oraz załączniku 14 Analizy Klinicznej Wnioskodawcy.

Kohorta EU+USA

ORR

Iloraz szans po korekcie ATT dla amiwantamabu przeciwko PC wyniósł 2,84 (95%CI 1,68; 4,79). Estymowany wskaźnik odpowiedzi wyniósł 36,8% dla amiwantamabu oraz 17,0% dla PC. Odpowiadający współczynnik wskaźników odpowiedzi wyniósł 2,16 (95% CI 1,48; 3,17). Stwierdzono istotność statystyczną różnicy.

OR po dostosowaniu metodą korekty współzmiennnej dla amiwantamabu przeciwko PC wyniósł 2,80 (95% CI: 1,64; 4,79). Odpowiadający współczynnik wskaźników odpowiedzi wyniósł 2,12 (95% CI 1,44; 3,12). Stwierdzono istotność statystyczną różnicy.

Tabela 21. Wyniki ORR; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+USA

Punkt końcowy	Amiwantamab (%)	PC (%)	OR (95%CI)	RR (95% CI)
ORR IPW – podejście ATT	36,8	17,0	2,84 (1,68; 4,79)	2,16 (1,48; 3,17)
ORR Korekta współzmiennnej	35,5	16,4	2,80 (1,64; 4,79)	2,12 (1,44; 3,12)

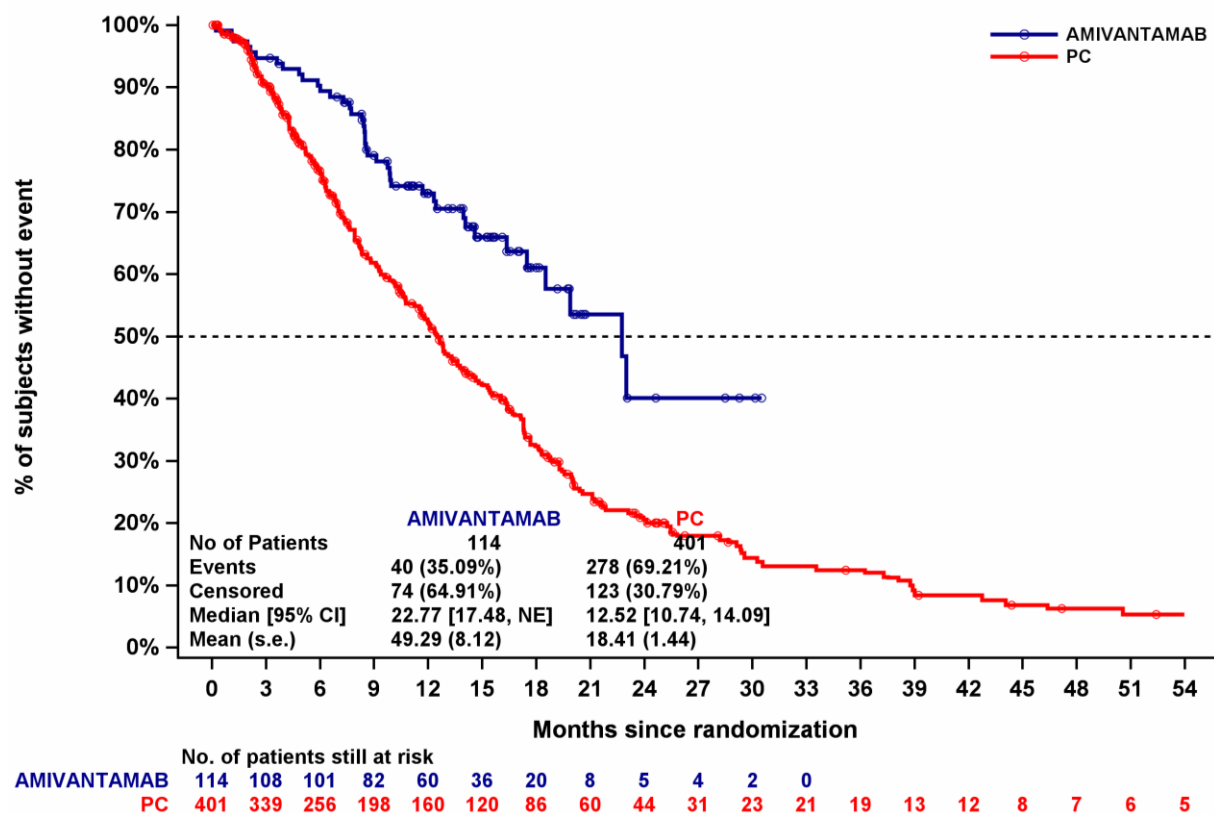
OS

Mediana OS dla amiwantamabu wyniosła 22,77 (95% CI 17,48; n-o) miesiąca oraz 12,52 (95% CI 10,74; 14,09) miesiąca dla PC ważonego ATT. Dostosowany HR dla amiwantamabu przeciwko PC wyniósł 0,47 (95% CI 0,34; 0,66). Stwierdzono istotność statystyczną różnicy.

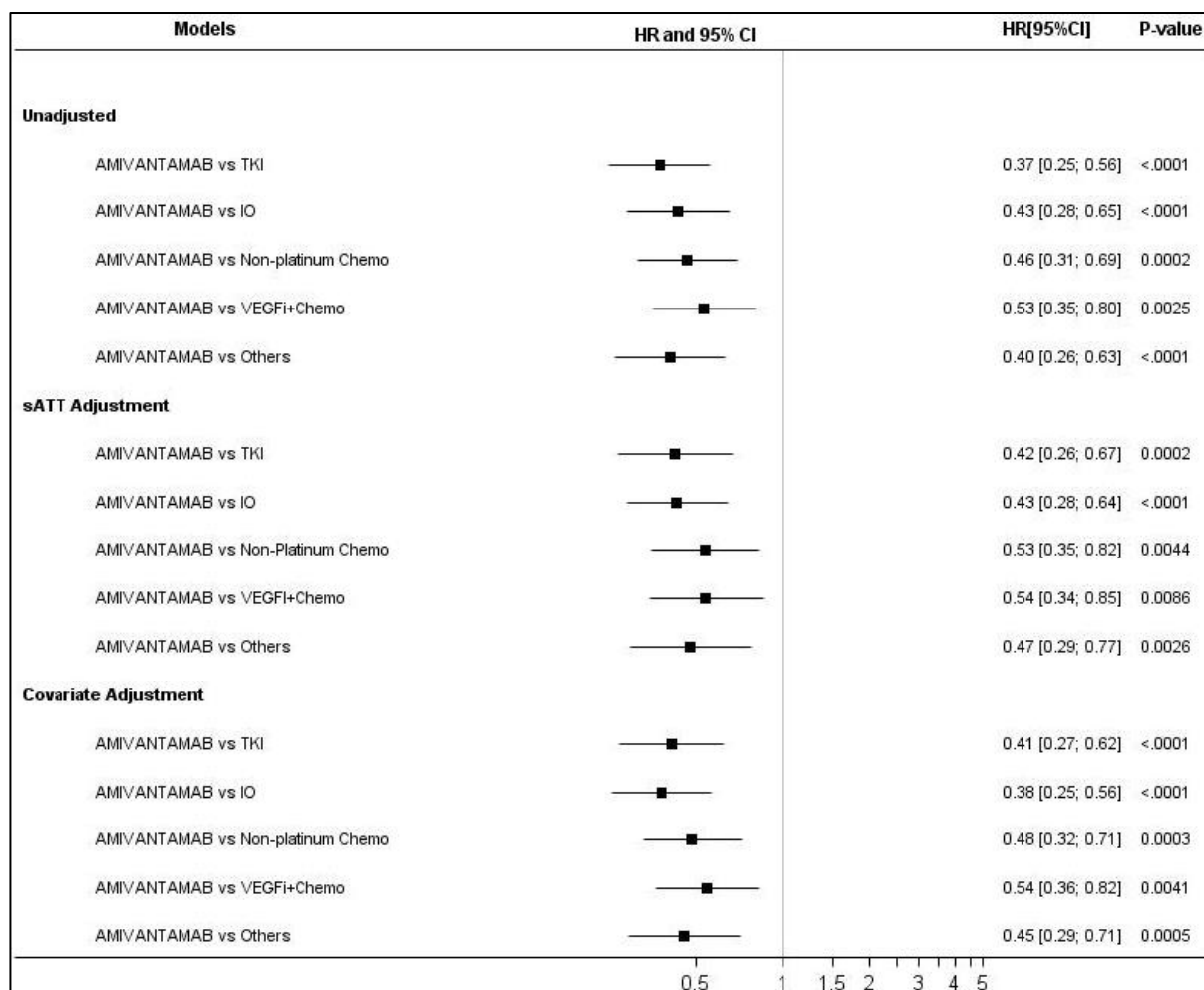
Tabela 22. Wyniki OS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+USA

Punkt końcowy	Amiwantamab (95%CI)	PC (95%CI)	HR (95%CI)
OS IPW – podejście ATT	22,77 (17,48; n-o)	12,52 (10,74; 14,09)	0,47 (0,34; 0,66)

HR (AMIVANTAMAB vs. PC) : 0.470 [0.336 ; 0.656] (p<.0001)

**Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US**

W analizie w stosunku do poszczególnych klas leków, HR dopasowany ATT wyniósł 0,42 (95% CI 0,26; 0,67) w stosunku do TKI, 0,43 (95% CI 0,28; 0,64) w stosunku do IO oraz 0,53 (95% CI 0,35; 0,82) w stosunku do Non-Platinum Chemo. Dla wszystkich porównań stwierdzono istotność statystyczną różnic.



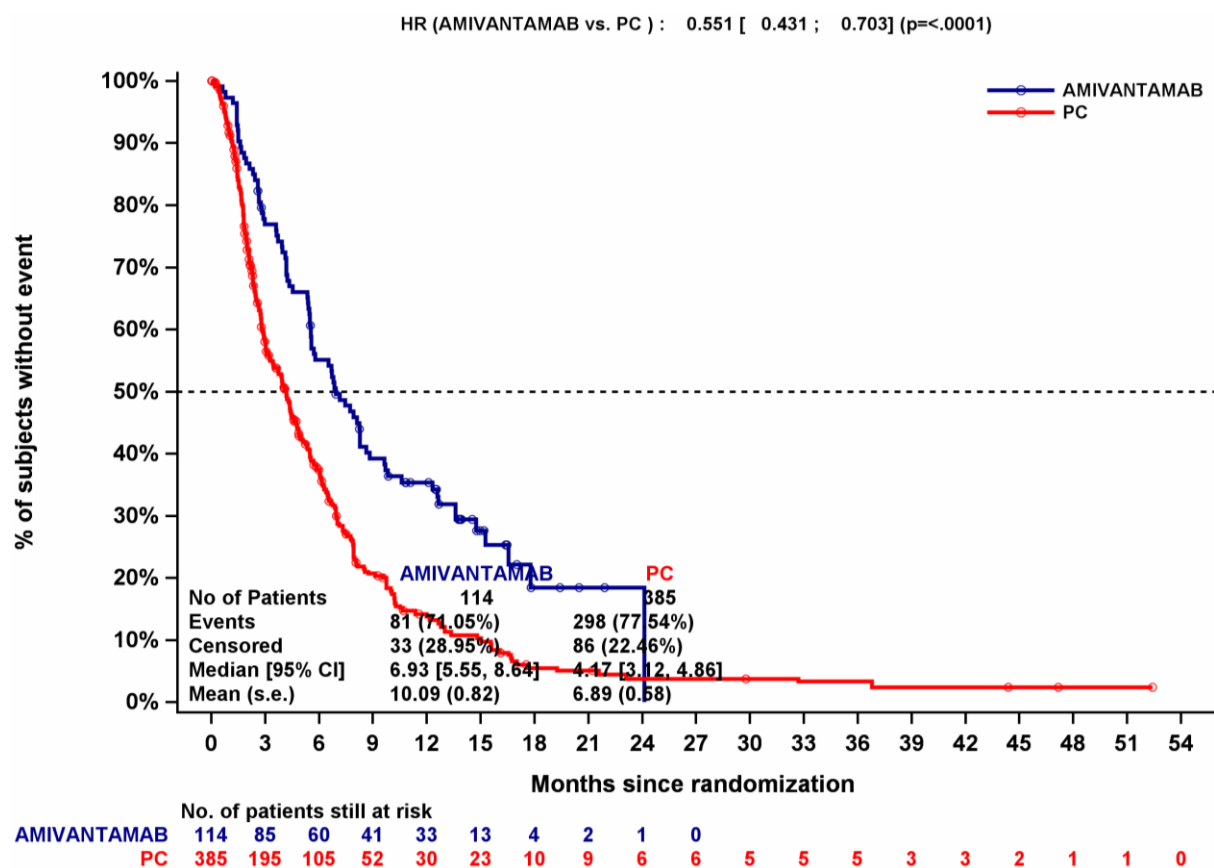
Rysunek 3. Wykresy forest plot HR dla OS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US

PFS

Mediana PFS dla amiwantamabu wyniosła 6,93 (95% CI 5,55; 8,64) miesiąca oraz 4,17 (95% CI 3,14; 4,86) miesiąca dla PC ważonego ATT. Dostosowany HR dla amiwantamabu przeciwko PC wyniósł 0,55 (95% CI 0,43; 0,70). Stwierdzono istotność statystyczną różnicy.

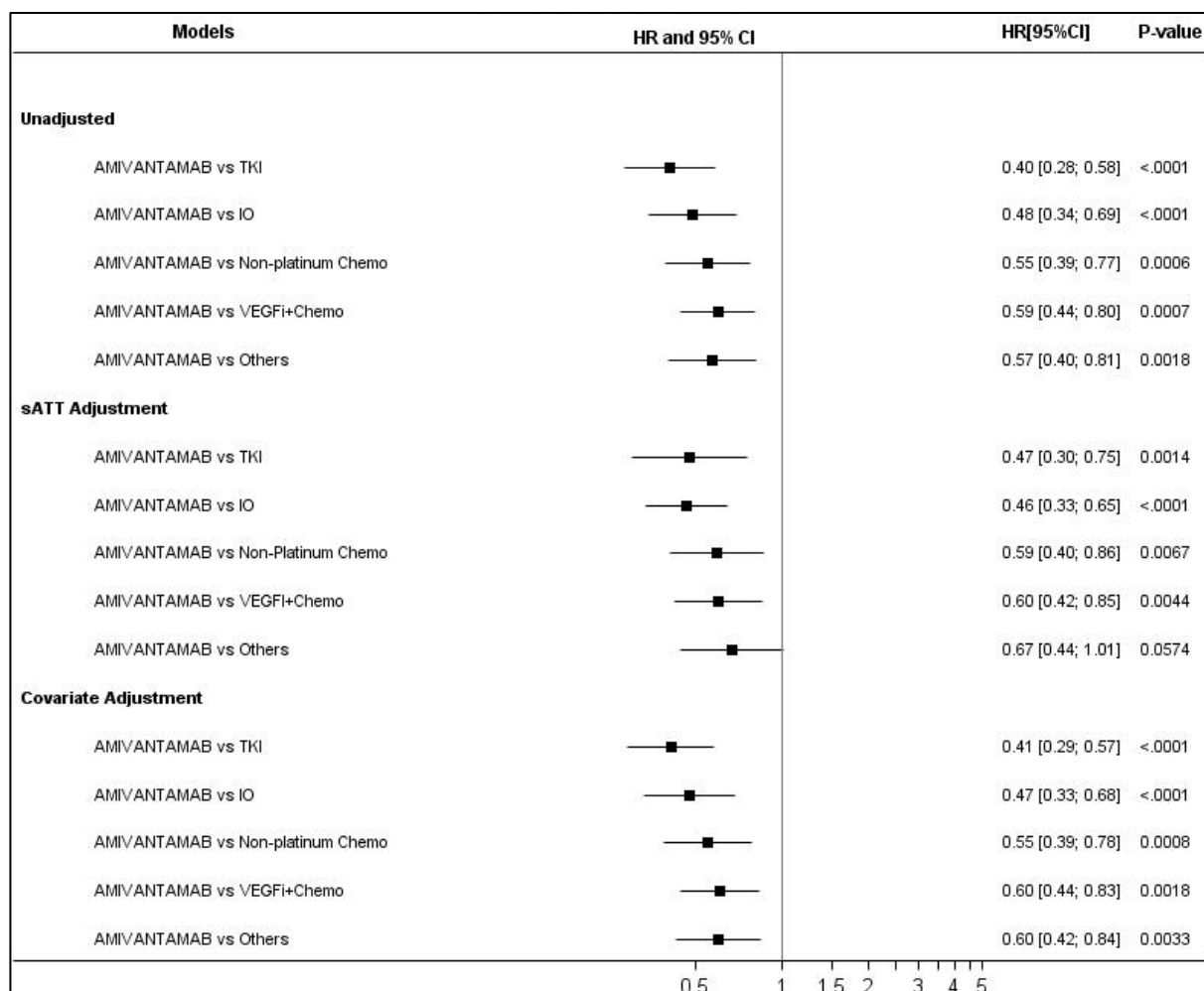
Tabela 23. Wyniki PFS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+USA

Punkt końcowy	Amiwantamab (95%CI)	PC (95%CI)	HR (95%CI)
PFS			
IPW – podejście ATT	6,93 (5,55; 8,64)	4,17 (3,12; 4,86)	0,55 (0,43; 0,70)



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US

W analizie w stosunku do poszczególnych klas leków, HR dopasowany ATT wyniósł 0,47 (95% CI 0,30; 0,75) w stosunku do TKI, 0,46 (95% CI 0,33; 0,65) w stosunku do IO oraz 0,59 (95% CI 0,40; 0,86) w stosunku do Non-Platinum Chemo. Dla wszystkich porównań stwierdzono istotność statystyczną różnic.



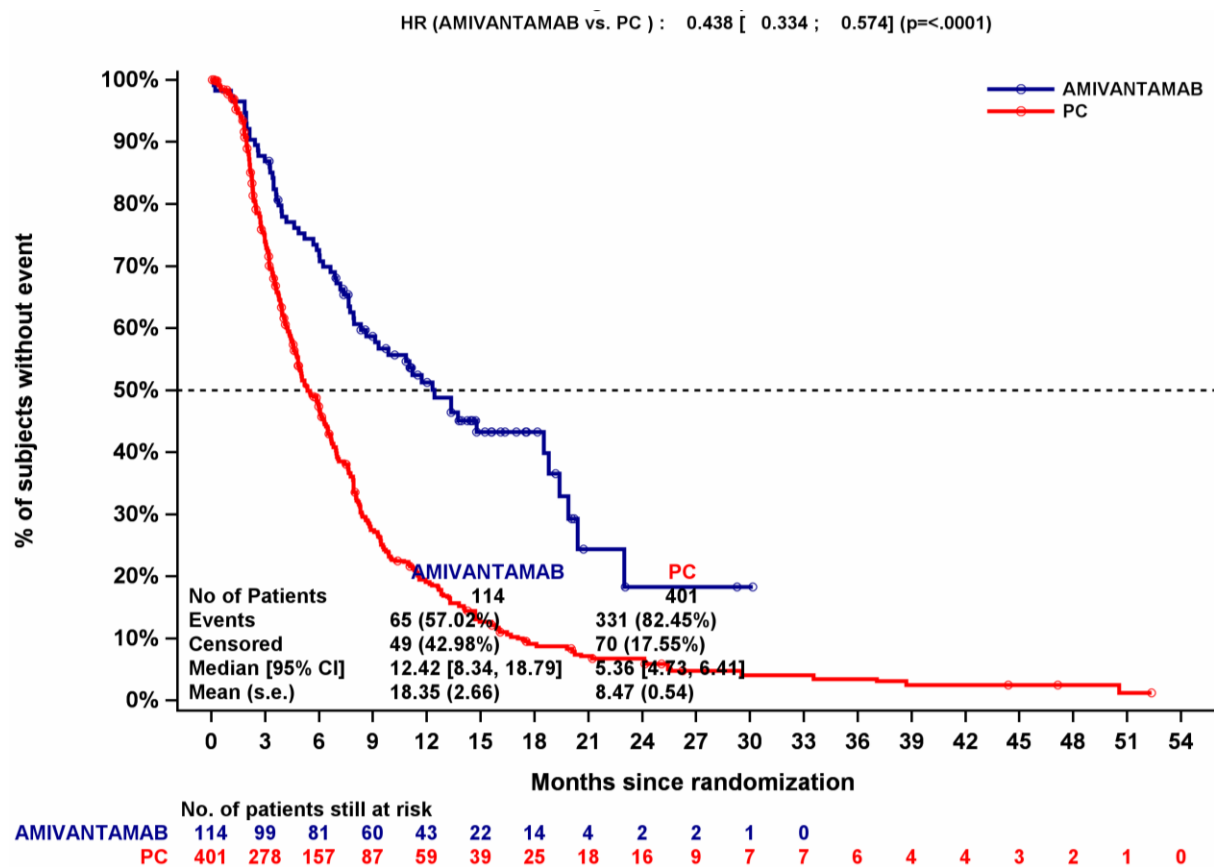
Rysunek 5. Wykresy forest plot HR dla PFS; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US

TTNT

Mediana TTNT dla amiwantamabu wyniosła 12,43 (95% CI 8,34; 18,79) miesiąca oraz 5,36 (95% CI 4,73; 6,41) miesiąca dla PC ważonego ATT. Dostosowany HR dla amiwantamabu przeciwko PC wyniósł 0,44 (95% CI 0,33; 0,57). Stwierdzono istotność statystyczną różnic.

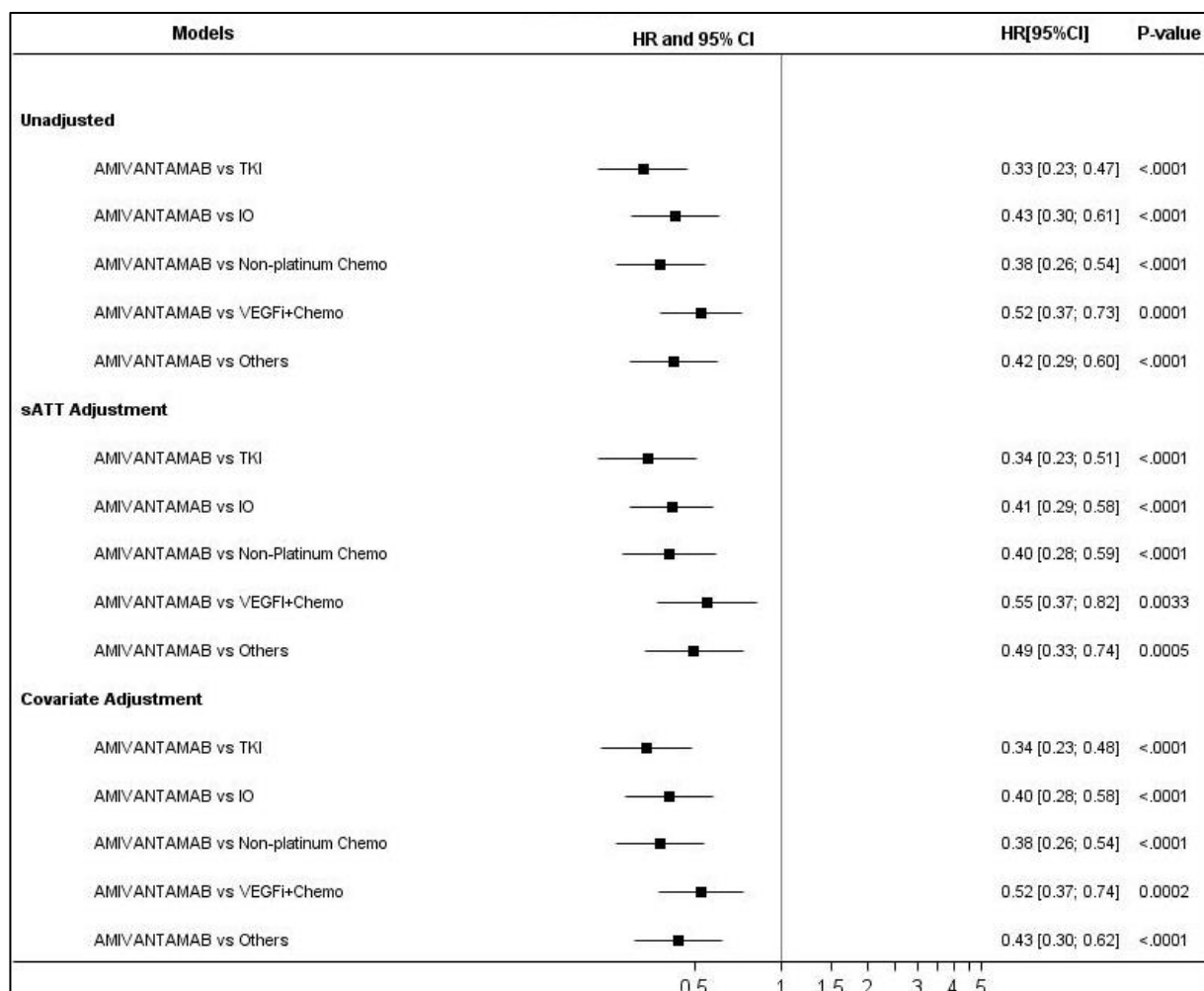
Tabela 24. Wyniki TTNT; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+USA

Punkt końcowy	Amiwantamab (95%CI)	PC (95%CI)	HR (95%CI)
TTNT			
IPW – podejście ATT	12,42 (8,34; 18,79)	5,36 (4,73; 6,41)	0,44 (0,33; 0,57)



Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTNT; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US

W analizie w stosunku do poszczególnych klas leków, HR dopasowany ATT wyniósł 0,34 (95% CI 0,23; 0,51) w stosunku do TKI, 0,41 (95% CI 0,29; 0,58) w stosunku do IO oraz 0,40 (95% CI 0,28; 0,59) w stosunku do Non-Platinum Chemo.



Rysunek 7. Wykresy forest plot HR dla TTNT; badanie CHRYSALIS vs kohorta EU+US

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W raporcie EMA 2022 przedstawiono zbiorczą ocenę zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) z wyszczególnieniem m.in. TEAE prowadzących do zgonu, redukcji dawki, modyfikacji infuzji, przerwania podawania leku i TEAE wg ciężkości i stopnia nasilenia. Dodatkowo określono, które ze zdarzeń oceniono jako związane z leczeniem. Zdarzenie niepożądane klasyfikowano jako związane z leczeniem, jeśli badacz ocenił je jako możliwe, prawdopodobnie lub bardzo prawdopodobnie związane z badaną interwencją.

Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano u 7,2% chorych, przy czym wszystkie zostały określone przez badacza jako niezwiązane z leczeniem. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wystąpiły u wszystkich chorych, w tym u 98,0% chorych były związane z leczeniem. U 41,8% chorych TEAE określono jako zdarzenie o ≥ 3 . stopniu nasilenia. Ciężkie TEAE raportowano u 28,8% chorych, a u 8,5% chorych zdarzenie to było związane z leczeniem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (CHRYSALIS)

Punkt końcowy	AMW	
	n (%)	N
AEs	153 (100,0)	153
AEs związane z leczeniem	150 (98,0)	153
AEs prowadzące do zgonu	11 (7,2)	153
AEs związane z leczeniem prowadzące do zgonu	0 (0,0)	153
Ciężkie AEs	44 (28,8)	153

Ciężkie AEs związane z leczeniem	13 (8,5)	153	
AEs prowadzące do stałego przerwania leczenia	18 (11,8)	153	
AEs związane z leczeniem prowadzące do stałego przerwania leczenia	8 (5,2)	153	
AEs prowadzące do redukcji dawki	22 (14,4)	153	
AEs związane z leczeniem prowadzące do redukcji dawki	22 (14,4)	153	
AEs prowadzące do modyfikacji infuzji	91 (59,5)	153	
AEs związane z leczeniem prowadzące do modyfikacji infuzji	90 (58,8)	153	
AEs prowadzące do czasowego przerwania podawania leku	55 (35,9)	153	
AEs związane z leczeniem prowadzące do czasowego przerwania podawania leku	32 (20,9)	153	
AEs ≥ 3. stopnia nasilenia	64 (41,8)	153	
AEs związane z leczeniem ≥ 3. stopnia nasilenia	30 (19,6)	153	
AEs w zależności od stopnia nasilenia	1. stopnia	4 (2,6)	153
	2. stopnia	85 (55,6)	153
	3. stopnia	49 (32,0)	153
	4. stopnia	4 (2,6)	153
	5. stopnia	11 (7,2)	153
AEs związane z COVID-19	3 (2,0)	153	
Ciężkie AEs związane z COVID-19	0 (0,0)	153	
Inne niż ciężkie AEs związane z COVID-19	3 (2,0)	153	

Do najczęściej występujących kategorii zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia zaliczono zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (88,9% chorych), zaburzenia żołądka i jelit (74,5% chorych), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (69,9% chorych), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (66,7% chorych) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (62,7% chorych).

Do najczęściej raportowanych TEAE należały: IRR (63,4% chorych), zanokcica (52,9% chorych), wysypka (43,1% chorych), trądzikopodobne zapalenie skóry (39,2%) oraz hipoalbuminemia (39,2%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (CHRYSALIS)

Klasyfikacja układów i narządów	Punkt końcowy	AMW	
		n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	107 (69,9)	153
	Zanokcica	81 (52,9)	153
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	36 (23,5)	153
	Niedokrwistość	20 (13,1)	153
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	92 (60,1)	153
	Hipoalbuminemia	60 (39,2)	153
	Zmniejszone łaknienie	27 (17,6)	153
	Hipokaliemia	16 (10,5)	153
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia psychiczne ogółem	29 (19,0)	153
	Bezsensowność	16 (10,5)	153
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	50 (32,7)	153
	Zawroty głowy	18 (11,8)	153
	Ból głowy	11 (7,2)	153
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	88 (57,5)	153
	Duszność	30 (19,6)	153
	Kaszel	26 (17,0)	153

Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	114 (74,5)	153
	Nudności	38 (24,8)	153
	Zaparcia	36 (23,5)	153
	Zapalenie jamy ustnej	34 (22,2)	153
	Wymioty	21 (13,7)	153
	Biegunka	21 (13,7)	153
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	136 (88,9)	153
	Wysypka	66 (43,1)	153
	Trądzikopodobne zapalenie skóry	60 (39,2)	153
	Świąd	24 (15,7)	153
	Sucha skóra	21 (13,7)	153
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	73 (47,7)	153
	Ból pleców	25 (16,3)	153
	Bóle mięśniowe	18 (11,8)	153
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	96 (62,7)	153
	Obrzęk obwodowy	35 (22,9)	153
	Zmęczenie	30 (19,6)	153
	Gorączka	26 (17,0)	153
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych ogółem	63 (41,2)	153
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	34 (22,2)	153
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	25 (16,3)	153
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	16 (10,5)	153
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	102 (66,7)	153
	Reakcje związane z infuzją (IRR)	97 (63,4)	153

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych badań.

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi każdego stopnia były: wysypka (76%), reakcje związane z infuzją (67%), toksyczne działanie na paznokcie (47%), hipoalbuminemia (31%), obrzęk (26%), zmęczenie (26%), zapalenie jamy ustnej (24%), nudności (23%) i zaparcia (23%). Ciężkie zdarzenia niepożądane to: ILD (1,3%), IRR (1,1%) oraz wysypka (1,1%). U trzech procent chorych przerwano podawanie produktu leczniczego Rybrewant® ze względu na zdarzenia niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, prowadzącymi do przerwania leczenia, były: IRR (1,1%), ILD (0,5%) oraz toksyczne działanie na paznokcie (0,5%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wg ChPL

Zdarzenia niepożądane	Amiwantamab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoalbuminemia ^a , zmniejszony apetyt, hipokalcemia	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy ^b	bardzo często
Zaburzenia w obrębie oka	zaburzenia widzenia ^c , wzrost rzęs ^d , inne zaburzenia oka ^e	często
	zapalenie rogówki, zapalenie błony naczyniowej	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	bardzo często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	choroba śródmiąższowa płuc ^f	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zapalenie jamy ustnej ^g , nudności, zaparcia, wymioty	bardzo często
	ból brzucha ^h	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ⁱ , toksyczne działanie na paznokcie ^j , sucha skóra ^k	bardzo często
	toksyczna rozplywna martwica naskórka	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowe	bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk ^l , zmęczenie ^m	bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcja związana z infuzją	bardzo często

^a Hipoalbuminemia: zmniejszone stężenie albumin we krwi, hipalbuminemia

^b Zawroty głowy: zawroty głowy, zawroty głowy wysiłkowe, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

^c Zaburzenia widzenia: niewyraźne widzenie, zmniejszona ostrość wzroku, zaburzenia widzenia

^d Wzrost rzęs: wzrost rzęs, trichomegalia

^e Inne zaburzenia oka: zapalenie brzegów powiek, przekrwienie spojówek, podrażnienie rogówki, zespół suchego oka, zapalenie blaszki nadtwardówkowej, zaburzenie oka, świąd oka, nieinfekcyjne zapalenie spojówek, przekrwienie oka

^f Choroba śródmiąższowa płuc: choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie płuc

^g Zapalenie jamy ustnej: owrzodzenie aftowe, zapalenie warg, zapalenie języka, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej

^h Ból brzucha: uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, ból żołądka i jelit

ⁱ Wysypka: trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, rumień, rumień wielopostaciowy, zapalenie mieszków włosowych, liszajec, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, wysypka w okolicy krocza, okołoustne zapalenie skóry, krostki, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie skóry, zmiany skórne

^j Toksyczne działania na paznokcie: wrastający paznokieć, zakażenie łożyska paznokcia, pęknięcie obrębka naskórkowego paznokcia, zaburzenia paznokcia, zgrubienie paznokcia, łamliwość paznokcia, onycholiza, zanokcica

^k Sucha skóra: sucha skóra, egzema, wyprysk asteatyczny, pęknięcie skóry, kserodermia

^l Obrzęk: obrzęk oka, obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk okołoczołowy, opuchlizna okołoczołowa, opuchlizna obwodowa, opuchlizna twarzy

^m Zmęczenie: astenia, zmęczenie

FDA

Tabela 28. Reakcje niepożądane występujące $\geq 10\%$ chorych na NDRP z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20, u których doszło do progresji choroby podczas lub po chemioterapii opartej na platynie i otrzymywali produkt leczniczy Rybrewant w badaniu CHRYSALIS

Reakcje niepożądane	Rybrewant (N=129)	
	Wszystkich stopni (%)	Stopnia 3-4 (%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^a	84
	Świąd	18
	Suchość skóry	14

Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	Reakcja związana z infuzją	64	3,1
	Zmęczenie ^b	33	2,3
	Obrzęk ^c	27	0,8
	Gorączka	13	0
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica	50	3,1
	Zapalenie płuc ^d	10	0,8
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ^e	47	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność ^f	37	2,3
	Kaszel ^g	25	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Mdłości	36	0
	Zapalenie jamy ustnej ^h	26	0,8
	Zaparcie	23	0
	Wymioty	22	0
	Biegunka	16	3,1
	Ból brzucha ⁱ	11	0,8
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok ^j	19	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	15	0
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa ^k	13	0
	Zawroty głowy	12	0,8
	Ból głowy ^l	10	0,8

^a Wysypka: trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk, wyprysk skostniały, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, wysypka krocza, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka pęcherzykowa, złuszczenie skóry, toksyczne naskórkowanie

^b Zmęczenie: astenia, zmęczenie

^c Obrzęk: obrzęk powiek, obrzęk twarzy, obrzęk uogólniony, obrzęk warg, obrzęk, obrzęk obwodowy, obrzęk okołoooczodołowy

^d Zapalenie płuc: atypowe zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zachyłkowe zapalenie płuc i posocznica płucna

^e Ból mięśniowo-szkieletowy: ból stawów, zapalenie stawów, ból pleców, ból kości, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi, ból niesercowy w klatce piersiowej, ból kończyn, ból kręgosłupa

^f Duszność: duszność, duszność wysiłkowa

^g Kaszel: kaszel, kaszel z odkrztuszaniem, zespół kaszlu górnych dróg oddechowych

^h Zapalenie jamy ustnej: wrzód aftowy, zapalenie warg, zapalenie języka, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, zapalenie gardła, zapalenie jamy ustnej

ⁱ Ból brzucha: dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i dyskomfort w nadbrzuszu

^j Krwotok: krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, krwimocz, krwioplucie, krwotok, krwotok z jamy ustnej, krwotok z błon śluzowych

^k Neuropatia obwodowa: niedoczulica, nerwobóle, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa

^l Ból głowy: ból głowy, migrena

ADDReports

Tabela 29. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Rybrewant (ADDReports)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0
Zaburzenia układu immunologicznego	3

Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Zaburzenia psychiczne	0
Zaburzenia układu nerwowego	4
Zaburzenia w obrębie oka	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	2
Zaburzenia naczyniowe	3
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5
Zaburzenia żołądka i jelit	5
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8
Badania diagnostyczne	4
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	7
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0
Ogółem	25

WHO Uppsala Monitoring Centre

Tabela 30. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Rybrewant (WHO UMC)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	13
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	2
Zaburzenia układu immunologicznego	4
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6
Zaburzenia psychiczne	0
Zaburzenia układu nerwowego	5
Zaburzenia w obrębie oka	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	2
Zaburzenia naczyniowe	11
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	17
Zaburzenia żołądka i jelit	9
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	29

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	29
Badania diagnostyczne	9
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	33
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	1
Ogółem	177

4.3. Komentarz Agencji

Ocenę skuteczności amiwantamabu we wnioskowanej populacji przeprowadzono w oparciu o jednoramienne badanie CHRYSALIS jako źródła danych dot. skuteczności wnioskowanej interwencji, oraz dane dot. skuteczności komparatorów z rzeczywistej praktyki pochodzącymi z europejskich (PHE, nNGM, CRISP, ESME) oraz amerykańskich (Flatiron Health Spotlight, ConcertAI i COTA) rejestrów.

Do głównych ograniczeń przedłożonej analizy należą dobór komparatora oraz heterogeniczność źródeł danych. Komparator zbiorczy „wybór lekarza” (PC, ang. Physician Choice) składał się w 31% z immunoterapii, w 25% z inhibitorów kinazy tyrozynowej oraz w 44% z chemioterapii niezawierających platyny. Immunoterapie (niwolumab, atezolizumab, pembrolizumab i durwalumab) nie są obecnie refundowane w rozpatrywanym wskazaniu. Inhibitory kinazy tyrozynowej nie są zaś wskazywane jako praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu, oraz znane są dowody na ich niższą skuteczność (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę). Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki również wskazują na niższą względną skuteczność amiwantamabu w stosunku do immunoterapii oraz TKI niż w stosunku do chemioterapii bez związków platyny.

Główną wątpliwość dotyczącą wykorzystanych źródeł danych budzi heterogeniczność metodologiczna. Zdaniem analityków Agencji zestawienie wyników z próby eksperymentalnej z danymi pochodzącymi z rzeczywistej praktyki budzi zastrzeżenia i ogranicza wiarygodność przedstawionej analizy.

Po dopasowaniu kluczowych czynników prognostycznych za pomocą metody IPW – ATT, amiwantamab wykazał istotną statystycznie wyższą korzyść w porównaniu z PC w zakresie ORR, OS, PFS oraz TTNT – porównanie wyników z badania CHRYSALIS vs zbiorcze wyniki z RWE (kohorta EU+US). Wyniki z podziałem na klasy leków określono jako spójne z analizę podstawową.

W ChPL Rybrewant oraz FDA 2021 wskazano, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: wysypka, reakcje związane z infuzją, toksyczne działanie na paznokcie, hipoalbuminemia, obrzęk, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, nudności i zaparcia.

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 modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce amiwantamabu (Rybrewant) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

Technika analityczna

Kosztów-użyteczności (CUA)

Interwencja

Amiwantamab (AMW)

Komparator

Wybór lekarza (PC) – zbiorczy komparator składający się z chemioterapii bez związków platyny i immunoterapii.

Tabela 31. Struktura zbiorczego komparatora – wybór lekarza – w analizie podstawowej

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ + pacjent).

Przyjęto, że wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami w perspektywie płatnika publicznego.

Horizont czasowy

15-letni (określony jako dożywotni).

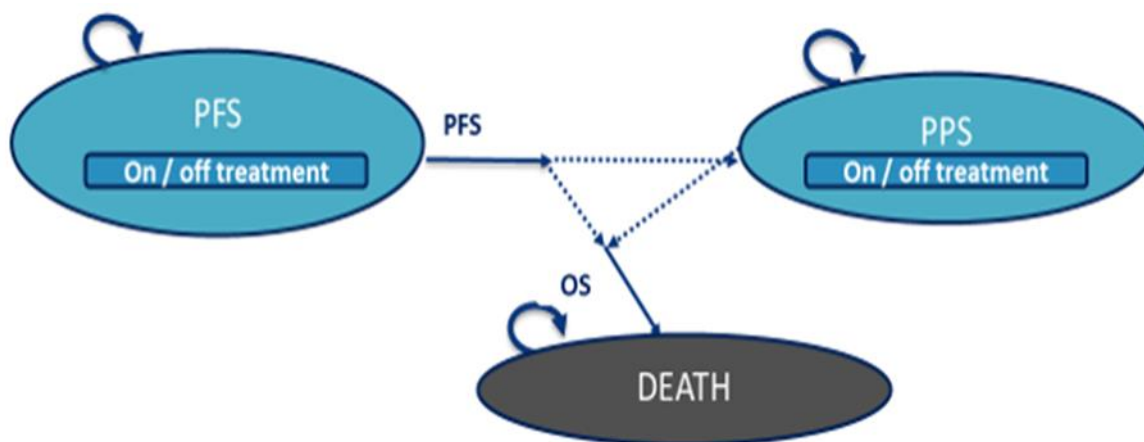
Dyskontowanie

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

Model

W analizie korzystano z modelu, który został opracowany w programie MS Excel 2016, a następnie został dostosowany do warunków polskich. Zastosowany model był typu podzielonego przeżycia i uwzględniał następujące stany zdrowia:

- Brak progresji choroby (PFS);
- Progresja choroby (PPS);
- Zgon.



Rysunek 8. Struktura modelu ekonomicznego Wnioskodawcy

Przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami szacowano za pomocą pola pod krzywą PFS i OS. Stan PPS to stan przejściowy – zatem odsetek pacjentów po progresji wyznaczono na podstawie różnicy funkcji OS i PFS.

W modelu uwzględniono dwie linie leczenia: jedną w stanie PFS i kolejną w stanie PPS.

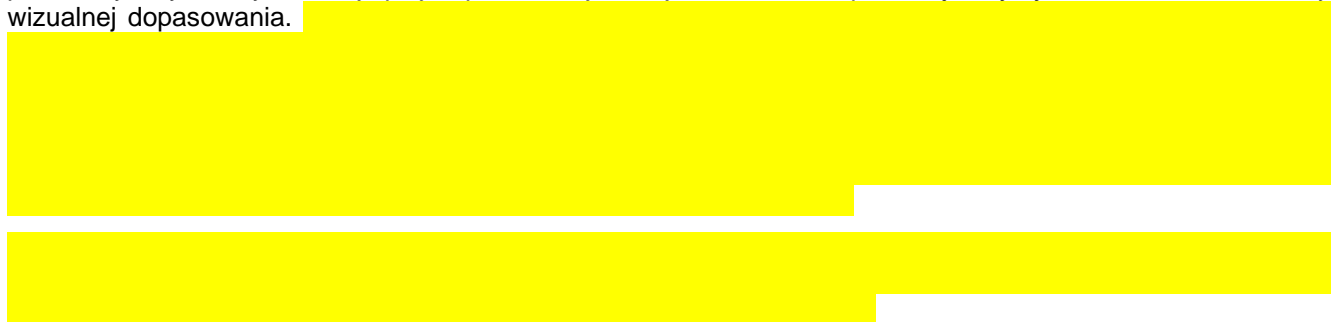
Długość cyklu w modelu wynosiła 4 tygodnie. W modelu zastosowano również korektę połowy cyklu.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność wnioskowanej interwencji wyznaczono na podstawie wyników jednoramiennego badania rejestracyjnego CHRYSALIS. Z kolei dane dla komparatora pozyskano z rutynowej praktyki klinicznej (RWE), której źródło stanowiły europejskie i amerykańskie rejestry chorych. Dane z rejestrów dopasowano do charakterystyki pacjentów z badania CHRYSALIS. W analizie podstawowej uwzględniono łączną kohortę ze zbiorów europejskiego i amerykańskiego.

Celem ekstrapolacji danych z badania i rejestrów na horyzont czasowy analizy, przetestowano sześć rozkładów parametrycznych. Wyboru najlepiej dopasowanej funkcji dokonano za pomocą statystyki AIC i BIC oraz oceny wizualnej dopasowania.



Podsumowanie kluczowych założeń na temat następnej linii leczenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 32. Struktura terapii kolejnej linii leczenia

[REDAKTOWANE]				
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

AMW – amiwantamab; IO – immunoterapia; Nie-Pt Chemo – chemioterapia niezawierająca pochodnych platyny; PC – wybór lekarza (komparator zbiorczy); BSC – najlepsze leczenie wspomagające

Z zakresu profilu bezpieczeństwa, do modelu włączono zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia, które zostały zgłoszone przez więcej niż 5% chorych (z wyjątkiem biegunki, która ze względu na znaczenie kliniczne została uwzględniona w każdym stopniu).

Źródło danych dotyczących bezpieczeństwa porównywanych technologii stanowiły: dla amiwantamabu - badanie CHRYSALIS, dla immunoterapii - raport NICE TA428 dotyczące pembrolizumabu, a dla chemioterapii nie opartej na platynie – ChPL dla leku docetaksel. Odsetek zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatora zbiorczego (PC) wyznaczono jako średnia ważona poszczególnych klas leków.

Tabela 33. Częstość AE w modelu wnioskodawcy

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

AMW – amiwantamab; IO – immunoterapia; Nie-Pt Chemo – chemioterapia niezawierająca pochodnych platyny; PC – wybór lekarza (komparator zbiorczy)

Uwzględnione koszty

W analizie rozpatrywano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- Koszty leków,
- Koszty przepisywania i podania leków,
- Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- Koszty terapii wspomagającej BSC,
- Koszty opieki paliatywnej.

Zużycie zasobów przypadające na pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z badania *CHRYSALIS*, odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych oraz danych refundacyjnych NFZ dotyczących wartości refundacji z okresu styczeń-grudzień 2021 roku.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami refundacji. Koszt pozostałych leków oszacowano w analizie podstawowej na podstawie danych refundacyjnych NFZ na temat średniego kosztu rozliczania substancji czynnych w okresie 2018 – 2021 r. i wartości refundacji za 2021 r. (wyznaczono cenę za 2021 r.). W ramach analizy wrażliwości ceny leków określono w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r.

Koszt świadczeń zdrowotnych realizowanych w ramach podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia wyznaczono na podstawie odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Zestawienie kluczowych parametrów kosztowych [AE/model wnioskodawcy]

Parametr	Wartość	Źródło	
Koszty leków na cykl [zł]			
		Dane Wnioskodawcy, ChPL Rybrewant, charakterystyka populacji z badania CHRYSALIS	
Immunoterapia			
Niwolumab	17 444,40	ChPL, Opdivo,	NFZ, Komunikaty DGL – Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 do grudnia 2021 r.
Atezolizumab	13 325,08	ChPL, Tecentriq	
Pembrolizumab	18 495,02	ChPL Keytruda	
Durwalumab	17 929,50	ChPL Imfinzi	
Chemioterapia nie-Pt			
Docetaksel	157,21	ChPL Docetaxel Accord	NFZ, Komunikaty DGL – Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 do grudnia 2021 r.
Pemetreksed	462,51	ChPL Pemetrexed Accord	
Gemcytabina	233,44	ChPL Gemcitabinum Accord	
Paklitaksel	127,12	ChPL Paclitaxel Kabi	
Winorelbina	2 246,46	ChPL Vinore bine Zentiva	
Wybór lekarza			
Pozostałe koszty [zł]			
Koszt podania leków na cykl	Amiwantamab		hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków
	Immunoterapia		hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków
	Chemioterapia nie-Pt		hospitalizacja związana z wykonaniem programu
	Wybór lekarza		
Koszt monitorowania na cykl	Amiwantamab	302,08	Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych.
	Immunoterapia	302,08	
	Chemioterapia nie-Pt	83,20	Katalogiem świadczeń wspomagających – leczenie szpitalne – chemioterapia
	Wybór lekarza	302,08	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych^A	Amiwantamab		Badanie CHRYSALIS, Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ
	Immunoterapia		NICE TA428, Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ
	Chemioterapia nie-Pt		ChPL Docetaksel Accord, Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ
	Wybór lekarza		
Koszt diagnostyki i oceny skuteczności leczenia na cykl	Amiwantamab		Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
	Immunoterapia	297,65	

Parametr		Wartość	Źródło
	Chemioterapia nie-Pt	386,49	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
	Wybór lekarza		
Koszt kolejnej linii leczenia [^]	Amiwantamab		Udział poszczególnych klas leków, Czas trwania na podstawie Migliorino 2017 i Park 2019, Koszty jednostkowe na podstawie Komunikatu NFZ DGL ws. średniego kosztu rozliczania substancji czynnych w okresie 2018 – 2021 r.
	Immunoterapia		
	Chemioterapia nie-Pt		
	Wybór lekarza		
Koszt BSC			Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 lipca 2021 r.
Koszt opieki paliatywnej			Zarządzenie nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r.

[^] koszt jednorazowy; nie-Pt – nie oparta na pochodnych platyny

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności w wariancie podstawowym przyjęto na podstawie publikacji Bertranou 2017. W publikacji tej opisywano wyniki analizy użyteczności kosztowej ozymertynibu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji T790M i po niepowodzeniu inhibitorów TKI. Alternatywne źródła użyteczności testowano w ramach analizy wrażliwości.

W modelu naliczono także jednorazową utratę użyteczności spowodowaną wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Przyjęto taki sam czas trwania dla wszystkich zdarzeń – 14 dni.

Zestawienie parametrów związanych z użytecznością prezentuje poniższa tabela.

Tabela 35. Wartości użyteczności dla stanów w modelu oraz utrata użyteczności spowodowane zdarzeniami niepożądanymi [AE wnioskodawcy]

Parametr	Wartość	Źródło
Wartości użyteczności dla stanów w modelu		
Wolny od progresji, PFS	0,805	Bertranou 2017
Po progresji, PPS	0,715	
Spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi		
Anemia	-0,30	Lloyd 2008
Astenia	-0,31	Założenie Wnioskodawcy*
Biegunka	-0,05	Nafees 2008
Zakażenia	-0,23	Tolley 2013
Neutropenia	-0,09	Nafees 2008
Trombocytopenia	-0,31	Tolley 2013

* z powodu ograniczonej liczby danych, przyjęto w modelu taką samą wartość jak dla zdarzenia związanego z największą utratą użyteczności

Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów (w analizie wrażliwości testowano stopy dyskontowe na poziomie 0%).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ

Parametr	AMW	PC
Koszt całkowity [zł]		
Koszt leków [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Niemniej jednak, nie przedstawiono oszacowania ceny wynikającej z art. 13 ustawy o refundacji w porównaniu do technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania – nie przeprowadzono rankingu CUR względem poszczególnych technologii wchodzących w skład komparatora, a wyliczona cena maksymalna odnosi się do zagregowanego komparatora, a nie poszczególnych technologii (patrz rozdz. 12 Niezgodności względem wymagań minimalnych).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzona została jednokierunkowa analiza wariantów skrajnych oraz analiza scenariuszy, a także analiza probabilistyczna.

¹ 175 926 zł/QALY

[Redacted text block]

Szczegółowy opis parametrów testowanych w analizie wrażliwości przedstawia rozdz. 9 AE Wnioskodawcy.

Analiza wariantów skrajnych:

[Redacted text block]

Analiza scenariuszy:

[Redacted text block]

- [Redacted bullet point]
- [Redacted bullet point]
- [Redacted bullet point]
- [Redacted bullet point]

[Redacted text block]

Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry o największym wpływie na wyniki

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Analiza wariantów skrajnych				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Analiza scenariuszowa					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Analiza probabilistyczna

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. 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	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W opinii analityków Agencji właściwszym komparatorem byłaby wyłącznie chemioterapia (patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Ze względu na kategorię refundacyjną uznano, iż perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą NFZ.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem. Wobec tego skuteczność amiwantamabu została określona w oparciu o badanie kliniczne CHRYSALIS, zaś dane dla komparatora zaczerpnięto z rejestrów praktyki klinicznej.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 15-letni odpowiadający dożywności.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w postaci analizy wariantów skrajnych i analizy scenariuszy oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów z strukturze ani w formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny. Struktura ocenianego modelu poprawnie odzwierciedla przebieg choroby.

Wnioskowaną technologię porównywano ze zbiorczym komparatorem określonym jako wybór lekarza (PC), przy czym nie zachowano konsekwencji pod względem struktury komparatora pomiędzy analizą kliniczną i ekonomiczną. Ocenę efektywności klinicznej amiwantamabu oszacowano względem komparatora, który składał się z trzech klas leków: chemioterapia nieoparta na platynie (44%), immunoterapia (31%) oraz TKI EGFR (25%). Udział poszczególnych terapii w analizie klinicznej wynikał ze struktury tych terapii w bazach RWE (ang. Real world data).

Ponadto, w literaturze wskazuje się na podejrzenie o braku skuteczności leków z grupy TKI w przypadku obecności insercji eksonu 20 EGFR (patrz rozdz. 3.6.). Włączenie nieskutecznej terapii do zbiorczego komparatora mogło w konsekwencji spowodować zawiżenie inkrementalnej efektywności amiwantamabu. Na podobną niepewność wskazuje również NICE w projekcie rekomendacji². Szczegółowe omówienie technologii alternatywnych znajduje się w rozdz. 3.6. niniejszej analizie.

Co więcej, wybór komparatora zbiorczego był zdaniem Wnioskodawcy podyktowany koniecznością uzyskania odpowiedniej mocy porównawczej. Niemniej jednak, do zbioru PC należały technologie różnych klas, co wpływa na niepewność analizy.

² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10729/documents> (dostęp: 05.11.2022)

Ograniczenia zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.”
- „Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania CHRYSALIS związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.”

- „Ograniczenie wiąże się z oparciem analizy dla porównania wnioskowanej technologii medycznej z PC na wynikach pozyskanych z zewnętrznych źródeł danych (po dopasowania populacji). Należy jednak mieć na uwadze fakt, że porównanie bezpośrednie technologii medycznych nie było możliwe (Analiza kliniczna).”

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane dotyczące efektywności porównywanych terapii zostały zaczerpnięte z analizy klinicznej, dlatego też zidentyfikowane ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie również w analizie ekonomicznej. Główna niepewność związana jest z uwzględnieniem komparatora zbiorczego (amiwantamab porównano zatem ze średnią skutecznością terapii różnych klas) oraz z brakiem możliwości weryfikacji danych klinicznych pochodzących z baz rzeczywistej praktyki klinicznej.

Uwzględnione dane kosztowe były aktualne na dzień złożenia wniosku.

Wartości użyteczności w analizie podstawowej oraz w analizie scenariuszowej przyjęto na podstawie publikacji z przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Przyjęte wartości w scenariuszu bazowym były wyższe od tych, które uwzględniono w modelu do oceny produktu Rybrewant przez NICE – 0,713 dla stanu PFS oraz 0,569 dla stanu PPS. Z opublikowanych danych wynika, iż w modelu ocenianym przez NICE źródło użyteczności stanowiła inna analiza farmakoekonomiczna (NICE TA713).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną. Ocena konwergencji nie była zdaniem Wnioskodawcy możliwa do wykonania, ze względu na brak innych analiz ekonomicznych, właściwych dla problemu decyzyjnego.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów i sprawdzenie, czy uzyskane wyniki są zgodne z oczekiwanymi rezultatami. W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

Z kolei walidacja zewnętrzna miała polegać na ocenie zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. Z powodu braku badań rzeczywistej praktyki klinicznej i dowodów długoterminowych, omówiono niepewności modelowania ekonomicznego.

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 techniki CUA, porównując stosowanie AMW z komparatorem zbiorczym (wybór lekarza), u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością insercji w eksonie 20 genu EGFR po niepowodzeniu chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AMW w miejsce wybranego komparatora jest

-
-
-
-

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest oparcie efektywności klinicznej na podstawie różnych technik pozyskiwania danych, tj. z badania klinicznego dla AMW oraz z różnych rejestrów rzeczywistej praktyki klinicznej dla komparatora oraz założenia dotyczące struktury komparatora (patrz rozdz. 3.6. oraz rozdz. 4).

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 wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rybrewant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tj. płatnik publiczny), zgodnie z art. 14 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej.

Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2023 r. do grudnia 2024 r.

Grupa limitowa

Uwzględniono finansowanie leku w ramach oddzielnej, nowej grupy limitowej.

Poziom odpłatności

W analizie uwzględniono, iż lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Scenariusze porównywane

W analizie rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu NDRP. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy).

Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel. W analizie wpływu na budżet wykorzystano obliczenia i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa

Udziały w rynku

Tabela 39. Udziały w rynku technologii wnioskowanej

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Koszty

W analizie wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej. W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe, uwzględnione w poszczególnych scenariuszach, które zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej:

- koszty leków (w tym koszty leków w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt leczenia objawowego (BSC);
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty opieki paliatywnej.

Wnioskodawca podkreślił, iż pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich, tj. koszt premedykacji, uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Zakłada się, iż koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę przez wnioskodawcę w obliczeniach.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

2023				
2024				
2025				

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rodz. 2.8.2 oraz w modelu ekonomicznym wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. 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	Patrz rozdział 6.1.2.niniejszej AWA „Dane wejściowe do modelu”
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2023 r. do grudnia 2024 r. Wnioskodawca następująco uzasadnił przyjęcie owego horyzontu czasowego: „brak jest alternatywnej technologii ukierunkowanej molekularnie, refundowanej w rozważanym wskazaniu, w związku z czym lek Rybrewant powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku Dodatkowo, zgodnie z Ustawą o refundacji, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy”.
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?	NIE	Struktura komparator w AKL i AE/BIA była inna (wyjaśnienie, rozdz. 3.6 niniejszego raportu).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	. Wnioskodawca zaznaczył, iż z uwagi na rzadkie występowanie insercji eksonu 20 w genie EGFR brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych opisujących wielkość populacji chorych rozpatrywanych we wniosku. Ponadto nie jest obecnie dostępna refundowana opcja terapeutyczna dedykowana w szczególności chorym na NDRP z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR, brak zatem możliwości wykorzystania danych refundacyjnych NFZ, aby ściśle określić liczebność populacji docelowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym, a poziom odpłatności będzie bezpłatny dla świadczeniobiorcy, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie wnioskodawcy: „Na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku Rybrewant nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Objęcie refundacją AMW może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Rybrewant do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji”.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały szczegółowo opisane w BIA Wnioskodawcy w rozdziale 3.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Struktura modelu wnioskodawcy wydaje się być dostosowana do zapisów wnioskowanego programu lekowego. W analizie wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Opis modelu wraz z odnalezionymi ograniczeniami przedstawiono w rozdziale 5.1.1. „Opis i struktura modelu wnioskodawcy” oraz 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR oraz z zaawansowaniem choroby określonej jako stopień III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stopień IV.

Ponadto, z uwagi, że nie jest obecnie dostępna żadna refundowana opcja terapeutyczna dedykowana chorym na NDRP z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR, wnioskodawca nie wykorzystał danych refundacyjnych NFZ, aby ściśle określić liczebność populacji docelowej.

Ekstrapolacja tychże danych nie uwzględnia nieoczekiwanych zdarzeń w obrębie systemu opieki zdrowotnej w Polsce, które mogłyby spowodować wzrost liczby pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR, m.in. w analizie nie rozważano, jak objęcie refundacją wnioskowanej technologii wpłynie na rozpowszechnienie wykonywania testów genetycznych.

Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję, obecna populacja dorosłych chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z insercją w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny nieznacznie różni się o tej przedstawionej w analizach wnioskodawcy. W opinii prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej wynosi ona 200 osób. Z czego 30% (czyli około 60 osób) mogłoby skorzystać z ocenianej technologii po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane. Wg opinii dr hab. n. med. Roberta Kieszko, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób

płuc populacja docelowa, wskazana we wniosku wynosi 45 pacjentów, z czego 50% (około 23 osoby) mogłyby skorzystać z ocenianej technologii po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane. Z kolei według dr n. med. Katarzyny Stencel, Specjalisty Onkologii Klinicznej oraz Adiunkta w Katedrze i Klinice Onkologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu populacja dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, z obecnością aktywnujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR oraz z zaawansowaniem choroby określonej jako stopień III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stopień IV wynosi około 50 osób z czego 90% (około 45 osób) mogłyby skorzystać z ocenianej technologii po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane. Warto zauważyć, iż wnioskodawca w ramach analizy podstawowej rozpatrywał 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny, prognozując różne liczebności chorych.

Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję odnośnie aktualnie stosowanych technologii medycznych we wnioskowanej populacji można stwierdzić, iż podane przez ekspertów udziały są zbliżone do założeń wnioskodawcy.

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. W scenariuszu nowym analizowano sytuację, w której amiwantamab stosowany w leczeniu chorych na NDRP będzie finansowany ze środków publicznych. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której amiwantamab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego.

Z kolei analitycy Agencji pragną zauważyć, że komparator wskazany w analizie problemu decyzyjnego obejmował immunoterapię (IO), inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) oraz chemioterapię niezawierającą platyny (nie-Pt Chemo). Analitycy Agencji pragną zauważyć, iż nie zachowano spójności odnośnie do komparatora względem AKL. Odpowiednie wyjaśnienie znajduje się w rozdz. 3.6 niniejszego raportu.

Koszty jednostkowe komparatorów wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r. Na czas pracy nad niniejszą analizą dostępne były bardziej aktualne dane kosztowe z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. Analitycy Agencji dokonali sprawdzenia i porównania kosztów leków komparatorów pomiędzy dwoma dokumentami. Zauważono, iż urzędowa cena zbytu leku Paclitaxel Kabi (paklitaksel), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml (1 fioł.po 16,7 ml) zmieniła się z 51,30 zł na 50,44 zł. Z uwagi na fakt, iż nastąpiła nieznaczna zmiana kosztu o 0,86 zł, analitycy odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych z uwzględnieniem zaktualizowanych kosztów stosowania komparatorów.

Ograniczenia wg wnioskodawcy (BIA wnioskodawcy rozdz. 6):

- *W związku z niepewnościami związanymi z ograniczeniami przyjętych założeń w analizie wrażliwości testowano szereg alternatywnych parametrów bądź wariantów, między innymi warianty tempa przejmowania udziałów;*
- *Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. Wszystkie kategorie kosztowe zostały zaczerpnięte z Analizy ekonomicznej, przedstawione tam ograniczenia występują więc również w niniejszej analizie;*
- *W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w 4-tygodniowych interwałach. W ten sposób około 1/13 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w styczniu, 1/13 populacji po upływie 4 tygodni itd.;*

- *W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie Rybrevant, fiołka 7 ml zawierająca 350 mg amiwantamabu (50 mg/ml) w związku z tym, że jest to jedyna wnioskowana prezentacja leku. Podejście takie jest zgodne z zapisami Ustawy o refundacji;*
- *Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 364 dni (13 4-tygodniowych cykli)”.*

6.3.2. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane szczegółowo w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rozdz. 3. Wyniki analizy wrażliwości zawierające wybrane scenariusze,

[REDACTED]

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

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rybrewant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP): po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR, z zaawansowaniem choroby określonej jako stopień III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stopień IV.

Nie jest obecnie dostępna refundowana opcja terapeutyczna dedykowana w szczególności chorym na NDRP z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR.

Ekstrapolacja tychże danych nie uwzględnia nieoczekiwanych zdarzeń w obrębie systemu opieki zdrowotnej w Polsce, które mogłyby spowodować wzrost liczby pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR. Przykładem może być gwałtowny wzrost częstotliwości przeprowadzania testów genetycznych wśród pacjentów z NDRP w Polsce.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o finansowaniu ze środków publicznych leku Rybrevant (amiwantamab) w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z aktywującymi mutacjami insercyjnymi w eksonie 20 w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 45. Uwagi do wnioskowanego programu lekowego zgłoszone przez ekspertów klinicznych

Część programu	Dr hab. n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Katarzyna Stencel Specjalista onkologii klinicznej
Kryteria kwalifikacji	Brak uwag	„W punkcie 1.1 należy umieścić „rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne rak gruczołowego lub z przewagą utkania gruczołakoraka: ponieważ mutacje w genie EGFR dotyczą niemal wyłącznie chorych z rozpoznaniem raka gruczołowego”	„Pozytywnie oceniam kryterium „rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego r. płuca” zamiast r. gruczołowego. Proponuję dec. dotyczącą kwalifikacji chorego z drugim nowotworem pozostawić lekarzowi”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Brak uwag	„Pozostałe kryteria prawidłowe.”	Brak uwag
Monitorowanie leczenia	Brak uwag		„W przypadku długotrwałej odp (> 2 lata) proponuję wykonywanie bad. Obrazowych co 6 mc/w zależności od sytuacji klinicznej chorego”
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Brak uwag		Brak uwag
Czas leczenia w programie	Brak uwag		Brak uwag
Kryteria włączenia	Brak uwag		Brak uwag

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania *Rybrevant / amiwantamab* we wskazaniu: w leczeniu dorosłych chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca; 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 19.10.2022 przy zastosowaniu słów kluczowych: *Rybrevant, amivantamab*.

Łącznie odnaleziono 2 rekomendacje zagranicznych organizacji dla produktu leczniczego *Rybrevant (amiwantamab)*, z czego rekomendacja G-BA 2022 dotyczyła oceny dodatkowej korzyści związanej ze stosowaniem amiwantamabu w porównaniu z odpowiednim komparatorem. Odnalezione rekomendacje były negatywne, a ich głównym uzasadnieniem był brak wiarygodnego porównania z odpowiednim komparatorem. Niemiecka agencja oceniała AMW na podstawie porównania pośredniego, jednak negatywna rekomendacja wynikała z niemożności oceny dodatkowej korzyści AMW.

Dodatkowo odnaleziono dwa projekty negatywnych rekomendacji: CADTH oraz NICE. Na dzień 5.11.2022 nie były dostępne ostateczne wersje.

Szczegółowy opis rekomendacji przedstawiono poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla produktu *Rybrevant (amiwantamab)*

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
HAS 2022	Dorośli chorzy z zaawansowanym NDRP z insercją w eksonie 20 w genie EGFR, po niepowodzeniu terapii opartej na pochodnych platyny.	HAS nie rekomenduje umieszczenia produktu leczniczego <i>Rybrevant</i> na liście leków refundowanych w ocenianym wskazaniu Swoją decyzję opiera o wyniki badania CHRYSLIS i uzasadnia brakiem możliwości oceny wielkości korzyści klinicznych związanych z amiwantamabem ze względu na brak grupy kontrolnej i bezpośredniego porównania z dostępnymi komparatorami.
G-BA 2022	Dorośli chorzy z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym NDRP z insercją w eksonie 20 w genie EGFR, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny, u których wskazana jest dalsza chemioterapia.	Nie została udowodniona dodatkowa korzyść ze stosowania amiwantamabu w porównaniu z odpowiednimi komparatorami (docetaksel, docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, pemetreksed, BSC). Stwierdzono, że porównanie pośrednie nie może zostać wykorzystane do oceny dodatkowej korzyści.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 5.09.2022, znak PLR.4500.1225.2022.17.MSO (data wpływu do AOTMiT 5.09.2022 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. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Rybrevant, *amivantamabum*, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1, fiol. 7 ml, kod GTIN: 05413868120646,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 22.09. 2022 r., znak OT.4231.37.2022.BT.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.10.2022 pismem znak JC/MEA/100/10/2022 z dnia 20.10.2022.

Problem zdrowotny

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 niedrobnokórkowy stanowił 88% spośród typów morfologicznych u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016.

Alternatywne technologie medyczne

Analizy wnioskodawcy przeprowadzono w stosunku do zbiorczego komparatora – PC (ang. Physician Choice) na który składały się: immunoterapie, inhibitory kinazy tyrozynowej oraz chemioterapie niezawierające platyny.

W analizach ekonomicznej oraz wpływu na budżet szacowano koszty wyłącznie immunoterapii oraz chemioterapii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocenę skuteczności amiwantamabu we wnioskowanej populacji przeprowadzono w oparciu o jednoramienne badanie CHRYSALIS jako źródła danych dot. skuteczności wnioskowanej interwencji, oraz dane dot. skuteczności komparatorów z rzeczywistej praktyki pochodzącymi z europejskich (PHE, nNGM, CRISP, ESME) oraz amerykańskich (Flatiron Health Spotlight, ConcertAI i COTA) rejestrów.

Po dopasowaniu kluczowych czynników prognostycznych za pomocą metody IPW – ATT, amiwantamab wykazał istotną statystycznie wyższą korzyść w porównaniu z PC w zakresie ORR, OS, PFS oraz TTNT – porównanie wyników z badania CHRYSALIS vs zbiorcze wyniki z RWE (kohorta EU+US). Wyniki z podziałem na klasy leków określono jako spójne z analizę podstawową.

Analiza bezpieczeństwa

W ChPL Rybrevant oraz FDA 2021 wskazano, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia były: wysypka, reakcje związane z infuzją, toksyczne działanie na paznokcie, hipalbuminemia, obrzęk, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, nudności i zaparcia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu techniki CUA, porównując stosowanie AMW z komparatorem zbiorczym (wybór lekarza), u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością insercji w eksonie 20 genu EGFR po niepowodzeniu chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie AMW w miejsce wybranego komparatora jest

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rybrewant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP): po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, z obecnością aktywujących insercji w eksonie 20 w genie EGFR, z zaawansowaniem choroby określonej jako stopień III (z wyjątkiem przypadków, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub stopień IV.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Analityków Agencji eksperci przedstawili uwagi dot. kryteriów kwalifikacji oraz monitorowania leczenia, skuteczności i bezpieczeństwa w uzgodnionym programie lekowym. Uwagi przedstawiono w rozdziale 8.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Łącznie odnaleziono 2 rekomendacje zagranicznych organizacji dla produktu leczniczego Rybrewant (amiwantamab), z czego rekomendacja G-BA 2022 dotyczyła oceny dodatkowej korzyści związanej ze stosowaniem amiwantamabu w porównaniu z odpowiednim komparatorem. Odnalezione rekomendacje były negatywne, a ich głównym uzasadnieniem był brak wiarygodnego porównania z odpowiednim komparatorem. Niemiecka agencja oceniała AMW na podstawie porównania pośredniego, jednak negatywna rekomendacja wynikała z niemożności oceny dodatkowej korzyści AMW.

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 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
2) W analizach klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet nie przedstawiono porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. (§ 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia).	NIE	Komentarz przedstawiono w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
<p>1) 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. 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), a nie agregatu komparatorów.</p>	NIE	Wnioskodawca podtrzymuje słuszność przyjętego podejścia.
6) Analizy, o których mowa w §1, nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia).	NIE	Niezagregowane dane wykorzystane przez wnioskodawcę nie zostały przekazane Analitykom Agencji, w związku z czym weryfikacja poprawności przeprowadzonych analiz nie była możliwa.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej oraz analizie ekonomicznej. W przedłożonych analizach zachodzi w tym zakresie niezgodność względem wytycznych HTA. Komentarz przedstawiono w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Park 2021 Park K., Haura E.B., Leigh N.B. i in., *Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study*, *Journal of Clinical Oncology* 2021, 39(30): 3391-3402

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AIOM 2019 Passiglia F., Pilotto S., Facchinetti F. i in., *Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines*, *Critical Reviews in Oncology* 2020, *Hematology* 146: 102858

ASCO i CCO 2022a Singh N, Temin S, Baker S Jr i in., *Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline*. *J Clin Oncol.* 2022 Oct 1;40(28):3310-3322

ASCO i CCO 2022b Singh N, Temin S, Baker S Jr i in., *Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline*. *J Clin Oncol.* 2022 Oct 1;40(28):3323-3343

ESMO 2020 Planchard D., Popat S., Kerr K., i in., *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee, Originally published in 2018, *Annals of Oncology* 2018, 29(Supplement 4): iv192–iv237

NCCN 2022 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), *Non-Small Cell Lung Cancer*, Version 5.2022 — September 26, 2022

NICE 2022 NICE guideline, *Systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer: treatment options*, Published: 22 September 2022

PTOK 2021 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Krzakowski M., Jassem J., Antczak A. i in., *Thoracic neoplasms*, *Oncology in Clinical Practice* 2021

SEOM 2019 Majem M., Juan O., Insa A. i in., *SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018)*, *Clinical and Translational Oncology* 2019, 21(1): 3-17

NICE 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10729/documents> (dostęp: 19.10.2022 r.)

HAS 2022 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3345839/fr/rybrevant-amivantamab-cbnp-avance-avec-mutation-egfr (dostęp: 19.10.2022 r.)

CADTH 2022 <https://www.cadth.ca/amivantamab> (dostęp: 19.10.2022 r.)

G-BA 2022 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/783/#english> (dostęp: 19.10.2022 r.)

Pozostałe publikacje

EMA 2022a European Medicines Agency, CHMP assessment report, Rybrevant International non-proprietary name: amivantamab Procedure No. EMEA/H/C/005454/0000

EMA 2022b EMA EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 15.04.2022 r.)

FDA 2021 Food and Drug Administration, *Highlights Of Prescribing Information*, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761210s000lbl.pdf (15.04.2022 r.)

ChPL Rybrevant® Charakterystyka Produktu Leczniczego Rybrevant®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybrevant-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 15.04.2022 r.)



Krawczyk 2014

Krawczyk P., Kałakucka A., Aktualizacja danych dotyczących skuteczności odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na NDRP z mutacjami aktywującymi genu *EGFR* z uwzględnieniem częstych i rzadkich mutacji, *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2014, volume 64, number 6, 504–510.

15.Załączniki

Załącznik 1. Rybrevant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; analiza problemu decyzyjnego; wersja 1.2; ██████████
██████████; Warszawa, 2022.

Załącznik 2. Rybrevant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; analiza ekonomiczna; wersja 1.2; ██████████
██████████ Warszawa, 2022.

Załącznik 3. Rybrevant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; analiza kliniczna; wersja 1.2; ██████████
██████████ Warszawa, 2022.

Załącznik 4. Rybrevant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; analiza wpływu na system ochrony zdrowia; wersja 1.2; ██████████
██████████ Warszawa, 2022.

Załącznik 5. Rybrevant (amiwantamab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca; analiza racjonalizacyjna; wersja 1.1; ██████████; Warszawa,
2022.

Załącznik 6. Uzgodniony Program Lekowy: B. 6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)

██████████		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

[Redacted Content]	[Redacted Content]	[Redacted Content]
--------------------	--------------------	--------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block containing multiple lines of obscured information]</p>		
--	--	--