



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lazcluze (lazertinib)**

we wskazaniu:

**pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z NDRP
z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie
receptora naskórkowego czynnika wzrostu
w skojarzeniu z rybrawantem**

Analiza weryfikacyjna

OT.423.1.44.2025

Data ukończenia: 17.09.2025

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 2022r., 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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 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.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astra Zeneca 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Astra Zeneca).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

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

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AFA	afatynib
AKL	analiza kliniczna
AMI IV	amiwantamab w formie podskórnej
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
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
cEGFR	mutacja w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CR	odpowiedź całkowita (complete response)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (duration of response)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERL	erlotynib
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GEF	gefitynib
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAZ	lazertynib
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	ogólna/całkowita odpowiedź na leczenie (overall response rate)

OS	przeżycie całkowite (overall survival)
OZM	ozymertynib
OZM	ozymertynib
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	progresja choroby (disease progression)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (partial response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	stabilizacja choroby (stable disease)
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
TTD	czas do przerwania leczenia (time to treatment discontinuation)
TTSP	czas do objawowej progresji choroby (time to symptomatic progression)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa refundacji	o ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa świadczeniach	o ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.1.2. Ocena syntezy wyników	21
4.1.1.3. Ocena badań	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	23
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	23
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	24
5. Ocena analizy ekonomicznej	26
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	26
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	26
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	27
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	27
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	27
5.2.2. Wyniki analizy progowej	28
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	28
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	29
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	29
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	30
6. Ocena analizy wpływu na budżet	31
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	31
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	31
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	31
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	32
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	32
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	32
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	33
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	34

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	34
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	35
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	36
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	38
10.	Źródła	39

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.06.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.961.2025.14.MKO
PLR.4500.962.2025.14.MKO
PLR.4500.963.2025.14.MKO
PLR.4500.964.2025.14.MKO
PLR.4500.965.2025.14.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lazcluze, *lazertinib*, tabl. powł., 80 mg, 56 szt., kod GTIN: 05413868125795,
 - Lazcluze, *lazertinib*, tabl. powł., 240 mg, 28 szt., kod GTIN: 05413868125788,
- Wnioskowane wskazanie:
 - B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45) – 1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR do leczenia z wykorzystaniem amiwantamabu (w postaci do podawania podskórnego) w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia

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

Grupa limitowa:

- nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

- Lazcluze, *lazertinib*, tabl. powł., 80 mg, 56 szt., kod GTIN: 05413868125795:
- Lazcluze, *lazertinib*, tabl. powł., 240 mg, 28 szt., kod GTIN: 05413868125788:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

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

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Lazcluze we wskazaniu leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR do leczenia z wykorzystaniem amiwantamabu (w postaci do podawania podskórnego) w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Lazcluze jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka obejmuje:

- [Redacted]

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz nowa grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Lazcluze

Opakowanie	Wariant	CZN [ZŁ]	CHB [ZŁ]	WLF [ZŁ]
80 mg, 56 szt.	Bez RSS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
240 mg, 28 szt.	Bez RSS	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

Problem zdrowotny

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34)

Definicja

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyściełających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Gdy chodzi o nowotwory pochodzące z dużych oskrzeli, mówimy o nowotworach zlokalizowanych centralnie (położonych w pobliżu śródpiersia), natomiast guzy pochodzące z drobnych oskrzelików mają zazwyczaj położenie „obwodowe”, czyli zlokalizowane na obwodzie płuca. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca stanowiącym 80% - 90% wszystkich przyczyn, jest palenie papierosów, zarówno czynne (20x większe ryzyko niż u osób niepalących) jak i bierne np. dzieci i współmałżonkowie palaczy (3x większe zagrożenie).

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD Wnioskodawcy.

Alternatywne technologie medyczne

W analizowanej populacji chorych jako komparatory dla ocenianej interwencji przyjęto następujące opcje terapeutyczne: inhibitory EGFR: ozymertynib, erlotynib, gefitynib oraz afatynib.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano trzy opinie eksperckie. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie

Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Według ekspertów oceniane technologie medyczne są rekomendowane, aczkolwiek mogą nieść za sobą wiele zdarzeń niepożądanych. Eksperti wskazują na brak wystarczającej wiedzy na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem amiwantamabu i lazertynibu, w tym sposobów łagodzenia ich nasilenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

AMI IV + LAZ vs OZM

Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonego porównania wskazują na istotną statystycznie przewagę AMI IV + LAZ vs OZM w zakresie punktów końcowych:

- PFS (HR: 0,7; 95% CI: 0,58 do 0,85);
- OS (HR: 0,75; 95% CI: 0,61 do 0,92);
- PFS 2 (HR: 0,73; 95% CI: 0,59 do 0,91);
- TTSP (HR: 0,69; 95% CI: 0,57 do 0,83);
- CR (RR: 1,9; 95% CI: od 1,03 do 1,05).

oraz na nieistotną statystycznie przewagę w zakresie punktu końcowego:

- ORR (RR: 1,04; 95% CI: od 0,96 do 1,13).

AMI IV + LAZ vs iEGFR

Analiza bezpieczeństwa

AMI IV + LAZ vs OZM

Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonego porównania wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia w grupie AMI IV + LZ zdarzeń niepożądanych takich jak:

- AE ≥ 3 . st. (RR: 1,76; 95% CI: od 1,55 do 1,98);
- AE prowadzące do przerwania leczenia (RR: 2,16; 95% CI: od 1,90 do 2,45);
- SAE (RR: 1,46; 95% CI: od 1,23 do 1,72);
- TRSAE (RR: 4,11; 95% CI: od 2,68 do 6,29).

Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy badanymi grupami w zakresie pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych.

AMI IV + LAZ vs iEGFR

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie amiwantanabu w skojarzeniu z lazertynibem w miejsce każdego z komparatorów jest droższe i skuteczniejsze [redacted]. W wariancie bez RSS oszacowane ICUR wyniosły:

- vs OZM: 1 696 713 ZŁ/QALY
- vs ELR/GEF: 1 453 027 ZŁ/QALY
- vs AFA: 1 378 091 ZŁ/QALY

W wariantcie uwzględniającym RSS ICUR wyniosły:

[REDACTED]

W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. C

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Refundacja wnioskowanej interwencji w populacji cEGFR 1L w wariantcie z RSS wiązać będzie się ze [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci nie zgłosili uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (G-BA 2025 oraz HAS 2025) i jedną rekomendację pozytywną warunkowo (CDA AMC 2025).

W rekomendacji pozytywnej warunkowo CDA-AMC 2025 warunkiem jest, aby koszt całkowitego leczenia nie przekraczał kosztów związanych z leczeniem komparatorem (ozymertynibem w skojarzeniu z chemioterapią), oraz by pacjent zakwalifikowany do leczenia spełniał określone kryteria (brak wcześniejszego leczenia, choroba zaawansowana/przerzutowa). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami oraz na wyniki badania MARIPOSA.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Lazcluze, lazertinib, tabl. powł., 80 mg, 56 szt., kod GTIN: 05413868125795, - Lazcluze, lazertinib, tabl. powł., 240 mg, 28 szt., kod GTIN: 05413868125788
Kod ATC	L01EB09
Droga podania	p.o.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lazertynib jest nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (TKI). Selektynie hamuje zarówno pierwotne aktywujące mutacje EGFR (delecje eksonu 19 i mutacje substytucyjną eksonu 21 L858R), jak i mutację oporności EGFR T790M, jednocześnie wykazując mniejszą aktywność wobec EGFR typu dzikiego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z delecjami w eksonie 19. lub substytucją p.L858R w eksonie 21. EGFR do leczenia z wykorzystaniem: - amiwantamabu (w postaci do podawania podskórnego) w skojarzeniu z lazertynibem w pierwszej linii leczenia, - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne: - raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, - raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, - raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified – NOS); - obecność mutacji aktywującej, delecji w eksonie 19. lub substytucji p.L858R w eksonie 21. EGFR potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; - stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); - obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; - nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); - wiek powyżej 18 roku życia; - sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; - nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; - czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL); - czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; - nieobecność przeciwwskazań do stosowania amiwantamabu, lazertynibu karboplatyny, pemetreksedu określonych w odpowiednich ChPL; - wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20/01/2025
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Lazcluze w skojarzeniu z amiwantamabem jest wskazany w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. non-small cell lung cancer, NSCLC) z delecjami w eksonie 19 EGFR lub mutacje substytucyjną eksonu 21 L858R.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Lazcluze; Program lekowy B.6 Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Grupa Raka Płuca (PGRP) (<https://polgrp.org.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- National Cancer Institute (NCI)
- <https://www.tripdatabase.com>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono 03.09.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 20.01.2025 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty: NCCN 2025, ESMO 2025 oraz PTOK 2025.

Wytyczne PTOK 2025 w leczeniu NDRP III oraz IV stadium nie wskazują na zastosowanie lazertynibu, jednak w ramach dokumentu dostępne są informacje na temat porównania jego skuteczności z ozymertynibem (MARIPOSA) oraz w skojarzeniu z amiwantamabem i ChT vs z samą chemioterapią (MARIPOSA 2).

Wytyczne NCCN 2025 wskazują na możliwość zastosowania lazertynibu w skojarzeniu z amiwantamabem w leczeniu I linii NDRP z mutacją delecji w eksonie 19/L858R w eksonie 21. Wytyczne ESMO 2025 również rekomendują zastosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu I linii NDRP z mutacją EGFR.

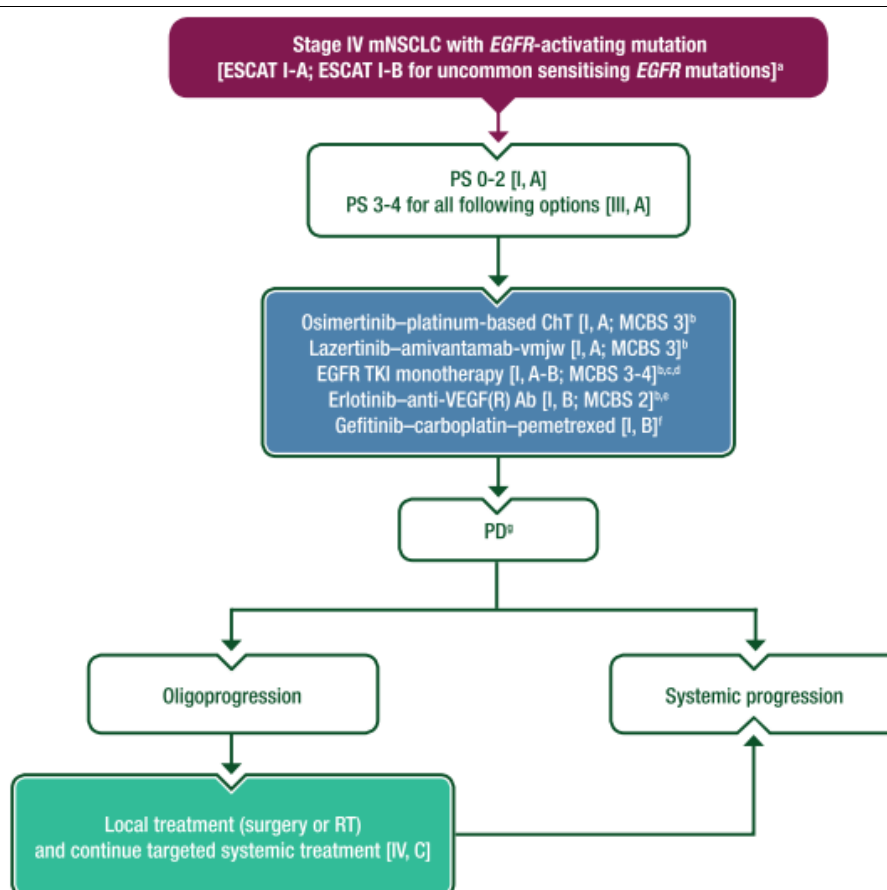
Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja , rok	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025	Rekomendacje w leczeniu NDRP stopnia IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji), IIIB oraz IIIC: • Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego jest radykalna RCHT lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna RT (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych węzły i śródpiersia po stronie guza) (I, A). • U chorych z nowotworem umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej należy zastosować przedoperacyjną RCHT, a jeśli resekcja jest niemożliwa - wyłączną RCHT (III, A). • Postępowaniem z wyboru jest jednoczesna RT i CHT; sekwencyjne stosowanie tych metod jest dopuszczalne tylko w przypadku przeciwwskazań do ich równoczesnego stosowania (I, A). • Schematy CHT stosowane w ramach skojarzonej RCHT powinny zawierać pochodne platyny (I, A). • Nie ma uzasadnienia stosowanie CHT przed lub po zakończeniu RCHT (I, A). • U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakoczeniu równoczesnej RCHT wskazana jest konsolidująca IT durwalumabem (I, A). Rekomendacje w leczeniu NDRP IV stopnia: • U chorych na uogólnionego NDRP wybór leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej nowotworu oraz stanu chorego (I, A). • Chorzy z obecnością mutacji w genie EGFR w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać ozymertynib w monoterapii lub skojarzeniu z CHT wielolekową z udziałem pochodnej platyny (I, A). • Chorzy z rearanżacją genu ALK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ALK drugiej lub trzeciej generacji (I, A). • Chorzy z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1 (II, A). • Chorzy z rearanżacją genu NTRK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać larotrektynib lub entrektynib (II, A). • Chorzy z obecnością ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$, bez mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać monoterapię pembrolizumabem, atezolizumabem lub cemiplimabem. Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ można rozważać w przypadku dużej masy lub dynamiki nowotworu (I, A).

	• Chorzy z ekspresją PD-L1 < 50%, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab, niwolumab z ipilimumambem, cemiplimab lub durwulumab z tremelimumabem w skojarzeniu z CHT lub CHT (schematy dwulekowe z cisplatyną), lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatiną, lub CHT jednolekową (I, A). • W drugiej linii leczenia można rozważyć CHT (docetaksel lub pemetreksed), docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitory EGFR u chorych, którzy nie otrzymali wymienionych leków w pierwszej linii lub ozymertynib u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji (konieczne potwierdzenie mutacji T790M), inhibitory ALK przy rearanżacji genu ALK, immunoterapię (niwolumab lub atezolizumab), sotorasib przy mutacji G12C w genie KRAS, paliatywną RT albo leczenie objawowe (I, A) • U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B). • W przypadku progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu pod wpływem inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS i NTRK oraz IT lub ICHT, można rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub RT) (III, B). • U chorych z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B). • U chorych z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub spowodowanych przerzutami w innych narządach należy rozważyć paliatywną RT (I, A). • U chorych z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A) Badanie MARIPOSA, porównujące monoterapię ozymertynibem ze skojarzeniem amiwantamabu (monoklonalne przeciwciała anty-EGFR i anty-MET) i lazertynibu (inhibitor EGFR trzeciej generacji) w pierwszej linii leczenia chorych na NDRP z mutacjami EGFR, wykazało znamienne wydłużenie czasu do progresji w grupie otrzymującej dwulekowy schemat (mediana — odpowiednio — 17 i 24 miesiące) oraz znamienne zwiększenie wskaźnika całkowitego przeżycia w niemal 4-letniej obserwacji (56% wobec 44%) przy gorszej tolerancji. Zarejestrowana ostatnio podskórna postać amiwantamabu cechuje się lepszą tolerancją w przypadku stosowania w skojarzeniu z lazertynibem. W badaniu III fazy MARIPOSA-2 porównano skuteczność amiwantamabu i CHT z lub bez lazertynibu wobec wyłącznej CHT u chorych z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, u których doszło do progresji podczas leczenia pierwszej linii ozymertynibem. Mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosły — odpowiednio — 8,3 i 6,3 oraz 4,2 miesiąca (różnice znamienne na korzyść obu schematów z udziałem amiwantamabu). <u>Jakość dowodów naukowych</u> <i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i> <i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)</i> <i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów.</i> <u>Kategorie rekomendacji</u> <i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>C — Wskazania określone indywidualnie</i>
NCCN 2025	Rekomendacje w leczeniu pierwszej linii leczenia NDRP z mutacją delecji w eksonie 19/ L858R w eksonie 21: Leczenie w przebiegu wykrycia mutacji EGFR przed 1 linią terapii systematycznej: • Preferowane schematy: ◦ Ozymertynib (kategoria 1) • Inne schematy: ◦ Amivantamab-vmjv + lazertynib (kategoria 1) ◦ Ozymertynib + pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna (niepłakonabłonkowy) (kategoria 1) • Przydatne w niektórych sytuacjach: ◦ Afatynib (kategoria 1) ◦ Dakomitynib (kategoria 1) ◦ Erlotinib (kategoria 1) ◦ Erlotinib + bewacyzumab (kategoria 1) ◦ Erlotinib + ramucyrymab/gefitynib (kategoria 1) Leczenie w przebiegu wykrycia mutacji EGFR podczas terapii systemowej I linii: • Dodanie ozymertynibu do pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna (niepłakonabłonkowy) • Przerwanie obecnej terapii i rozpoczęcie ozymertynibu lub amivantamab-vmjv + lazertynibu • Afatynib/dakomitynib/erlotynib lub erlotynib + bewacyzumab lub erlotynib + ramucyrymab / gefitynib

	EGFR EXON 19 DELETION OR EXON 21 L858R MUTATIONS^{nm} FIRST-LINE THERAPY^{tr} Preferred Osimertinib^{ss} (category 1) → Progression → Subsequent Therapy (NSCL-22) Other Recommended Amivantamab-vmjw + lazertinib (category 1)^{tt} → Progression → Subsequent Therapy (NSCL-22) or Osimertinib + pemetrexed + (cisplatin or carboplatin) (nonsquamous) (category 1) → Progression → Systemic Therapy, Subsequent (NSCL-K 4 of 5) Useful in Certain Circumstances Afatinib^{ss} (category 1) or Dacomitinib^{ss} (category 1) or Erlotinib^{ss} (category 1) or Erlotinib + bevacizumab^{uu,vv} or Erlotinib + ramucirumab or Gefitinib^{ss} (category 1) → Progression → Subsequent Therapy (NSCL-23) Add osimertinib to pemetrexed + (cisplatin or carboplatin) (nonsquamous) or Interrupt current therapy^{ww,xx} and start Osimertinib or Amivantamab-vmjw + lazertinib^{tt} or Afatinib or Dacomitinib or Erlotinib or Erlotinib + bevacizumab^{uu,vv} or Erlotinib + ramucirumab or Gefitinib → Progression → Systemic Therapy, Subsequent (NSCL-K 4 of 5) or Subsequent Therapy (NSCL-22) or Subsequent Therapy (NSCL-23) EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutations EGFR mutation discovered prior to first-line systemic therapy → [Preferred/Other Recommended/Useful in Certain Circumstances] EGFR mutation discovered during first-line systemic therapy → [Add osimertinib to pemetrexed + (cisplatin or carboplatin) (nonsquamous) or Interrupt current therapy^{ww,xx} and start Osimertinib or Amivantamab-vmjw + lazertinib^{tt} or Afatinib or Dacomitinib or Erlotinib or Erlotinib + bevacizumab^{uu,vv} or Erlotinib + ramucirumab or Gefitinib] Rysunek 1 Schemat leczenia I linii NDRP z mutacją w eksonie 19/ L858R <i>Wszystkie rekomendacje mają poziom 2A, o ile nie wskazano inaczej.</i> <u>Kategorie dowodów:</u> • 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.
ESMO 2025	Zalecenia dotyczące leczenia NDRP z mutacjami EGFR: • Preferowany jest schemat leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) trzeciej generacji jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z klasyczną aktywującą mutacją EGFR (ex19del lub ex21 L858R) [I, A], w monoterapii lub terapii skojarzonej: ozymertynib [wynik w skali ESMO-MCBS (MCBS) v1.1: 4]; ozymertynib—pemetreksed—chemioterapia oparta na platynie [wynik w skali ESMO-MCBS v1.1: 3]; lazertynib—amiwantamab-vmjw [wynik w skali ESMO-MCBS v1.1: 3]. • U pacjentów z wyjściowymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, ozymertynib—PBC może być zalecany zamiast ozymertynibu [II, B]. • PBC [III, A] lub PBC—amiwantamab [I, A] [amiwantamab vmjw—karboplatyna—pemetreksed (ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 3)] jest zalecane po progresji w monoterapii ozymertynibem, biorąc pod uwagę dodatkową toksyczność związaną z amiwantamabem. • Afatinib [I, B; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4] lub ozymertynib [III,B] jest ogólnie zalecany u pacjentów z dużą, nieczęstą mutacją EGFR insercyjną w eksonie 20, uwrażliwiającą. • U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacją insercji w eksonie 20 EGFR, schemat amiwantamab-vmjw—karboplatyna— pemetreksed jest ogólnie zalecany jako leczenie pierwszej linii [I, B; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3].



Rysunek 2 Schemat leczenia pacjentów w stadium IV NDRP z mutacją aktywującą EGFR przed progresją

Poziom dowodów naukowych:

- I Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.
- II Małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność.
- III Prospektywne badania kohortowe
- IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
- V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Kategorie rekomendacji:

- A Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane
- B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane
- C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalne
- D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, ogólnie niezalecane
- E Silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nigdy niezalecane

Skróty: NDRP/NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca; PBC – chemioterapia oparta na platynie (platinum-based doublet chemotherapy)

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Inhibitory EGFR: • ozymertynib, • erlotynib, • gefitynib, • afatynib.	Nie dostarczono dowodów na skuteczność wnioskowanej interwencji względem afatynibu.	<i>Refundowane w Polsce są natomiast monoterapie czterema inhibitorami EGFR – ozymertynibem, erlotynibem, gefitynibem oraz afatynibem, i to te schematy terapeutyczne stanowią praktykę kliniczną w Polsce (Rozdz. 5.2, Tabela 12), będąc komparatorem dla wnioskowanej interwencji.</i>	Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z najczęstszymi aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR, ang. common mutations in epidermal growth factor receptor gene) tj. z obecną: - delecją w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) - substytucją p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.	- badania, w których uczestniczyli pacjenci z mutacjami innymi niż cEGFR, - badania, do których włączano pacjentów w kolejnych liniach leczenia systemowego.
Interwencja	Lazertinib w skojarzeniu z amiwantamabem (LAZ + AMI).	-
Komparatory	Inhibitory EGFR (ozymertynib (OZM), afatynib (AFA), erlotynib (ER)L, gefitynib (GEF)).	-
Punkty końcowe	- przeżycie całkowite, - przeżycie wolne od progresji choroby, - odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, - bezpieczeństwo terapii, - jakość życia pacjentów.	-
Typ badań	- badania kliniczne z randomizacją, - badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), - przeglądy systematyczne.	- badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej, - opisy pojedynczych przypadków, - opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi.
Inne kryteria	- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, a także raporty z badań klinicznych oraz badania opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych – wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
MARIPOSA Cho 2024 Sponsor badania: Janssen Research & Development, LLC	Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	Amiwantanab w skojarzeniu z lazertynibem (n = 479) Ozymertynib w monoterapii (n = 429) <u>Dawkowanie</u> • AMI IV: - o 1 cykl leczenia: AMI dożylnie w dawce 1050 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) raz na tydzień (przy czym: pierwsza dawka podzielona na 350 mg w 1. dniu pierwszego cyklu leczenia i pozostałą część dawki w 2. dniu pierwszego cyklu leczenia), kolejne dawki w 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu leczenia; - o od 1. dnia drugiego cyklu leczenia: AMI dożylnie w dawce 1050 mg (masa ciała pacjenta <80 kg) lub w dawce 1400 mg (masa ciała pacjenta ≥80 kg) co 2 tyg. • LAZ: - o doustnie w dawce 240 mg raz na dobę. • OZM: - o doustnie w dawce 80 mg raz na dobę. Cross-over pacjentów nie był możliwy.	<u>Kryteria włączenia</u> 1) Wiek ≥18 lat; 2) Potwierdzone w badaniu histologicznym lub cytologicznym rozpoznanie NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (delecja w eksonie 19. lub substytucja L858R w eksonie 21. 3) Brak wcześniejszego leczenia EGFR-TKI oraz brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu lokalnie zaawansowanego (w stadium III) lub przerzutowego (w stadium IV) NDRP. Uprzednia terapia adiuwantowa lub neoadiuwantowa z powodu nowotworu w I lub II stadium zaawansowania była dozwolona o ile została podana ≥12 mies. przed rozwinieniem lokalnie zaawansowanego (w stadium III) lub przerzutowego (w stadium IV) NDRP; 4) Obecność ≥1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, która nie była uprzednio poddana radioterapii. 5) Stan sprawności ECOG 0-1; 6) Obecność nie dających objawów lub wcześniej leczonych przerzutów do mózgu; 7) Uprzednia terapia radykalna lub leczenie chirurgiczne z powodu objawowej lub niestabilnej choroby z przerzutami do mózgu, w wyniku których uzyskano stan bezobjawowy i klinicznie stabilny przez ≥14 dni przed randomizacją, pod warunkiem braku leczenia GKS lub otrzymywania GKS w stałych dawkach (≤10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalentów) przez ≥14 dni przed randomizacją; 8) Dostarczenie niewybarwionej tkanki guza (w ilości wystarczającej do przeprowadzenia centralnej analizy statusu mutacji EGFR) i krew (do ctDNA, cyfrowej reakcji łańcuchowej polimerazy kropelkowej [ddPCR] i analizy farmakogenomicznej), obie pobrane w momencie lub po rozpoznaniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP; 9) Obecność ≥1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W przypadku wykrycia wyłącznie 1 mierzalnej zmiany i konieczności dostarczenia tkanki guza na potrzeby wykonania biopsji w ramach skriningu, badania obrazowe wykonane ≥14 dni po przeprowadzeniu biopsji;	• odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), kontrola choroby (CR + PR + SD) (DCR); progresja choroby (PD), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); • przeżycie całkowite (OS); • czas do kolejnej terapii (TTST); • przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2); • czas do objawowej progresji choroby (TTSP); • PFS definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia przerzutów do mózgu lub nowych zmian w obszarze mózgu lub zgonu oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie przed wystąpieniem przerzutów do mózgu lub nowych zmian w obszarze mózgu lub zgonu; • czas do przerwania leczenia (TTD); • profil bezpieczeństwa; • jakość życia.
FLAURA Soria 2018	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III	Ozymertynib w monoterapii (n = 279) EGFR-TKI (erlotynib lub gefetynib) (n = 277)	1) Wiek ≥18 lat (w przypadku pacjentów z Japonii wiek ≥20 lat); 2) Potwierdzone w badaniu histopatologicznym rozpoznanie gruczolakoraka NDRP (np. w wyniku nawrotu systemowego po uprzednim leczeniu chirurgicznym choroby we wczesnym stadium lub u nowo zdiagnozowanych pacjentów z chorobą w IIB/IV stadium	• odpowiedź na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD) (≥6

Sponsor badania: AstraZeneca		<u>Dawkowanie</u> • OZM: doustnie w dawce 80 mg raz na dobę • GEF: o doustnie w dawce 250 mg raz na dobę; • ERL: doustnie w dawce 150 mg raz na dobę. Pacjenci z ramienia GEF/ERL, w przypadku wystąpienia obiektywnej progresji choroby (potwierdzonej przez BICR) i udokumentowanej obecności mutacji T790M (na podstawie oznaczeń z osocza lub tkanki w lokalnym lub centralnym laboratorium), mieli możliwość otrzymania OZM (bez zaślepienia) w ramach <i>cross-over</i>. Zastosowanie innej terapii przeciwnowotworowej nie było dozwolone przed zmianą leczenia na OZ	zaawansowania). W przypadku rozpoznania różnych podtypów morfologicznych guza, do badania włączano pacjentów z przeważającym typem gruczolowym NDRP; 3) NDRP w stadium zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym (niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego lub za pomocą radioterapii) z obecnymi najczęstszymi mutacjami cEGFR (delecje w eksonie 19. lub substytucja L858R w eksonie 21.). 4) Brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu lokalnie zaawansowanego (w stadium III) lub przerzutowego (w stadium IV) NDRP. Spełnienie kryteriów kwalifikacji do terapii GEF/ERL w I linii. Uprzednia terapia adiuwantowa lub neoadiuwantowa była dozwolona, przy spełnieniu wszystkich pozostałych kryteriów; 5) Stan sprawności ECOG 0–1, bez istotnego klinicznie pogorszenia przez wcześniejsze 2 tyg. oraz przy minimalnej oczekiwanej długości życia 12 tyg.; 6) Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, która nie była uprzednio poddana radioterapii. 7) Stan stabilny neurologicznie w przypadku obecności przerzutów do mózgu,;	tyg.), kontrola choroby (CR + PR + SD) (DCR); progresja choroby (PD); • zakres odpowiedzi na leczenie (ang. <i>depth of response</i>) definiowany jako zmiana względem <i>baseline</i> wymiarów mierzalnego guza; • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); • przeżycie całkowite (OS); • czas do kolejnej terapii (TTST); • przeżycie wolne od kolejnej progresji choroby (PFS2); • czas do drugiej kolejnej terapii; • czas do przerwania leczenia (TTD); • profil bezpieczeństwa; jakość życia.
--	--	--	--	---

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale ANEKS C AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena syntezy wyników

Porównanie z inhibitorami EGFR oparto o przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie z wykorzystaniem wyników badań MARIPOSA oraz FLAURA. Okresy obserwacji w badaniach były zbliżone (37,8 vs 35,8), jednakże w grupie komparatora ramienia FLAURA mediana *follow-up* wyniosła 27,0 miesiąca.

Porównanie z erlotynibem/gefetynibem przeprowadzono w oparciu o ograniczone punkty końcowe. Nie dostarczono dowodów w zakresie większości parametrów odpowiedzi (dostępny jest wynik dla ORR) oraz jakości życia.

4.1.1.3. Ocena badań

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy. Wyniki oceny jakości badania wg wnioskodawcy, która została zweryfikowana przez analityków Agencji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego badań znajdują się w rozdziale Aneks D. AKL wnioskodawcy.

Tabela 7. Skrócona ocena wiarygodności badania FLAURA i MARIPOSA wg skali Cochrane (RoB2)

Parametr	FLAURA	MARIPOSA
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie	niskie
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych	niskie	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 11 AKL wnioskodawcy)

- *Badania randomizowane PAPILLON, MARIPOSA i MARIPOSA-2 uwzględniały pacjentów rasy białej, ale też i tych pochodzenia azjatyckiego. Niemniej przeprowadzone analizy warstwowe wykazały, że terapia z zastosowaniem AMI jest skuteczna niezależnie od m.in. rasy chorego.*
- *Badania PAPILLON, MARIPOSA, MARIPOSA-2 zaprojektowano jako badanie niezaślepienie, co może wpływać na ocenę punktów końcowych w szczególności związanych z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie a także na ocenę jakości życia i profilu bezpieczeństwa. Warto jednak zwrócić uwagę, że ze względu na stosowanie różnych rodzajów terapii o odmiennych profilach bezpieczeństwa, a także różnym sposobie podania (m.in. AMI i OZM), możliwość zastosowania zaślepienia w badaniu była w pewien sposób ograniczona. Trzeba też podkreślić, że punkty końcowe związane z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie były oceniane przez zaślepioną, niezależną komisję.*
- *Badanie MARIPOSA-2 nie zostało zakończone, a planowana data uzyskania wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to połowa 2025 roku. Dostępne wyniki analizy cząstkowej dla mediany okresu obserwacji równej 18,1 mies. wskazują na korzystny trend (HR 0,73) wynikający ze stosowania AMI w skojarzeniu z KAR + PMX w porównaniu z terapią KAR + PMX i poprawę przeżycia całkowitego pacjentów.*
- *Badanie PAPILLON nie zostało zakończone, a planowana data uzyskania wyników dla końcowej oceny przeżycia całkowitego to czwarty kwartał 2025 roku. Dostępne są wyniki analizy cząstkowej, dla której wartość HR (0,76) wskazuje na korzyść ze stosowania AMI w skojarzeniu z KAR + PMX w porównaniu z grupą kontrolną. Interpretując wyniki badania PAPILLON dotyczące przeżycia całkowitego pacjentów należy uwzględnić fakt, że dopuszczano cross-over pacjentów. W badaniu PAPILLON cross-over z ramienia kontrolnego (KAR + PMX) na AMI IV w monoterapii co 3 tygodnie w przypadku progresji był wysoki i dotyczył 65 z 107 chorych, u których wystąpiła progresja choroby. Po dostosowaniu wyników względem cross-over, oszacowania wskazywały na istnienie znamiennych statystycznie korzyści w zakresie poprawy OS związanej ze stosowaniem AMI + KAR + PMX w porównaniu z KAR + PMX.*
- *Wnioskowana populacja cEGFR 1L obejmuje interwencję złożoną z AMI podawanego podskórnie i LAZ podawanego doustnie. Badanie kliniczne MARIPOSA, stanowiące podstawę rejestracji w ww. populacji*

obejmuje stosowanie amiwantamabu w postaci wlewu dożylnego (AMI IV). W związku z powyższym do analizy klinicznej, oprócz badania rejestracyjnego dla omawianej populacji cEGFR 1L (MARIPOSA) włączono dodatkowo badania kliniczne mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa farmakokinetyki amiwantamabu podawanego podskórnie (AMI SC): badanie II fazy oceniające stosowanie amiwantamabu podskórnie w skojarzeniu z lazertynibem w populacji zgodnej z objętą wnioskiem refundacyjnym tj. w populacji cEGFR 1L (PALOMA-2) oraz badanie III fazy stanowiące podstawę rejestracji formy AMI do stosowania podskórnego, oceniające stosowanie amiwantamabu podskórnie vs dożylnie (PALOMA-3) [51]. Istnieją zatem doniesienia kliniczne dla interwencji stosowanej we wnioskowanej populacji, a także potwierdzające, że postać podskórna (SC) jest nie gorsza niż postać dożylna (IV) amiwantamabu. Zasadne jest zatem wnioskowanie o skuteczności interwencji AMI + LAZ w populacji cEGFR 1L w oparciu o wyniki badania MARIPOSA.

- W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania kliniczne bezpośrednio porównujące amiwantamab dodany do pemetreksedu i karboplatyny z chemioterapią, która składała się z pemetreksedu skojarzonego z karboplatiną (MARIPOSA-2, PAPILLON). Nie zidentyfikowano badań porównujących interwencję z pozostałymi schematami dwulekowej chemioterapii stanowiących komparator w niniejszej analizie. Należy jednak zaznaczyć, że jak wykazała wstępna analiza kliniczna (APD [3]), pemetreksed skojarzony z karboplatiną jest co najmniej tak samo skuteczny jak zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej i refundowane w Polsce pozostałe schematy chemioterapii dwulekowej. Zatem na potrzeby raportu HTA zasadne jest założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupach kontrolnych badań MARIPOSA-2 i PAPILLON odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych chemioterapią.
- W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie kliniczne bezpośrednio porównujące amiwantamab dodany do lazertynibu z powszechnie stosowanym inhibitorem EGFR III generacji – ozymertynibem (MARIPOSA). Nie zidentyfikowano badań porównujących interwencję z inhibitorami EGFR starszych generacji (erlotynib, gefitynib, afatynib), znacznie rzadziej stosowanych w Polsce, ale objętych refundacją. Z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego w oparciu o prace MARIPOSA i FLAURA, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.
- W badaniu FLAURA, stanowiącym podstawę rejestracji ozymertynibu w pierwszej linii zaawansowanego NDRP ramię kontrolne stanowiły erlotynib i gefitynib, nie ujęto tam natomiast afatynibu.
- Z uwagi brak uwzględnienia w badaniu FLAURA afatynibu przeprowadzono wstępną analizę kliniczną, której celem było porównanie efektywności erlotynibu, gefitynibu i afatynibu (APD [3]). W toku prac zidentyfikowano dokumentację HTA opublikowaną przez AOTMiT w 2019 roku, stanowiącą podstawę procesu refundacyjnego dla ozymertynibu w pierwszej linii terapii zaawansowanego NDRP [69]. W jej ramach w oparciu o: przeglądy systematyczne z metaanalizami sieciowymi, wyniki oceny analiz HTA i procesu refundacyjnego dla afatynibu w Polsce, oceny afatynibu przez brytyjską agencję NICE, założono, że erlotynib, gefitynib i afatynib cechują się takimi samymi efektami klinicznymi [69]. W efekcie proces oceny HTA i proces refundacyjny dla ozymertynibu zakończył się wydaniem pozytywnej rekomendacji przez Prezesa AOTMiT, a także pozytywną decyzją o refundacji leku w Polsce.
- Powyższe założenia o porównywalnej skuteczności terapii inhibitorów I i II generacji potwierdzają także wyniki badania randomizowanego LuxLung-7. Wyniki dotyczące oceny skuteczności afatynibu i gefitynibu w odniesieniu do przeżycia całkowitego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi terapiami [70]. Zgodnie z wytycznymi PTOK z 2019 roku, „Liczne badania z randomizacją i ich metaanalizy wskazują, że u chorych z rozpoznaniem gruczolaka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR zastosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej (erlotynib — 150 mg dziennie lub gefitynib — 250 mg dziennie) lub drugiej generacji (afatynib — 40 mg dziennie) pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz jest lepiej tolerowane w porównaniu z CHT. Wymienione inhibitory EGFR mają bardzo podobną skuteczność, a różnice dotyczą jedynie działań niepożądanych (np. częstsze występowanie biegunek po zastosowaniu afatynibu lub nieprawidłowości w zakresie wskaźników czynności wątroby związane z gefitynibem)” [71].
- Wobec powyższego zasadne jest uznanie, że erlotynib i gefitynib uwzględnione w ramieniu kontrolnym badania FLAURA stanowiącego element planowego porównania metodą Buchera są wystarczające i odpowiednie do wnioskowania o skuteczności AMI + LAZ względem rzadko stosowanych w Polsce w leczeniu NDRP inhibitorów EGFR starszych generacji obejmujących erlotynib, gefitynib jak i afatynib. Zatem zasadne jest założenie na potrzeby raportu HTA, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania FLAURA odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych inhibitorami EGFR pierwszej i drugiej generacji w warunkach polskich. Podkreślić też trzeba, że to OZM, z którym AMI + LAZ porównano bezpośrednio stanowi aktualnie standardową praktykę terapeutyczną w Polsce. Dostępne są zatem dane o najwyższym stopniu wiarygodności dla porównania z komparatorem OZM, który najczęściej będzie zastępowany przez AMI + LAZ.

- W ramach przeprowadzonej analizy nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa AMI w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Warto jednak zaznaczyć, że terapia we wnioskowanych wskazaniach została zarejestrowana relatywnie niedawno.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

AMI IV + LAZ vs OZM

Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonego porównania wskazują na istotną statystycznie przewagę AMI IV + LAZ vs OZM w zakresie punktów końcowych:

- PFS (HR: 0,7; 95% CI: 0,58 do 0,85);
- OS (HR: 0,75; 95% CI: 0,61 do 0,92);
- PFS 2 (HR: 0,73; 95% CI: 0,59 do 0,91);
- TTSP (HR: 0,69; 95% CI: 0,57 do 0,83);
- CR (RR: 1,9; 95% CI: od 1,03 do 1,05).

oraz na nieistotną statystycznie przewagę w zakresie punktu końcowego:

- ORR (RR: 1,04; 95% CI: od 0,96 do 1,13).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) jest dłuższa w grupie leczonej AMI IV + LAZ (25,8 mies.) w porównaniu do grupy leczonej OZM (18,1 mies.).

W zakresie punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie: PR, SD i PD nie wykazano istotnej statystycznie przewagi AMI IV + LAZ vs OZM.

Tabela 8. Analiza skuteczności; badanie MARIPOSA (AMI IV + LAZ vs OZM)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM
		mediana [95% CI]	mediana [95% CI]	HR [95% CI]
PFS	22,0 mies.	23,7 mies. [19,1; 27,7]	16,6 mies. [14,8; 18,5]	0,70 [0,58; 0,85]
OS	37,8 mies.	NE [42,9; NE]	36,7 mies. [33,4; 41,0]	0,75 [0,61; 0,92]
DoR	31,3 mies.	25,8 mies. [20,3; 33,9]	18,1 mies. [14,8; 20,1]	-
PFS2	31,3 mies.	NE mies. [36,0; NE]	32,4 mies. [29,3; NE]	0,73 [0,59; 0,91]
TTSP	37,8 mies.	43,6 mies. [36,0; NE]	29,3 mies. [26,4; 33,4]	0,69 [0,57; 0,83]

DOR (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią; TTSP - czas do objawowej progresji choroby; PFS- czas do progresji choroby; PFS 2 – czas do kolejnej progresji; OS- przeżycie całkowite

Tabela 9. Analiza skuteczności; badanie MARIPOSA (AMI IV + LAZ vs OZM)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	AMI IV + LAZ	OZM	AMI IV + LAZ vs OZM
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]
ORR*	31,3 mies.	269/336 (80%) ^a	242/314 (77%) ^a	1,04 [0,96; 1,13]
CR	22,0 mies.	29/421 (7%)	15/414 (4%)	1,90 [1,03; 3,49]
PR	22,0 mies.	334/421 (79%)	335/414 (81%)	0,98 [0,92; 1,05]
SD	22,0 mies.	30/421 (7%)	42/414 (10%)	0,70 [0,45; 1,10]
PD	22,0 mies.	7/421 (2%)	11/414 (3%)	0,63 [0,24; 1,60]

ORR- (ang. objective response rate) – odsetek pacjentów z potwierdzoną ogólną odpowiedzią na leczenie, tj. pełną poprawą (CR, ang. complete response) lub częściową poprawą (PR, ang. partial response).

AMI IV + LAZ vs iEGFR

Tabela 10. Analiza skuteczności; badanie MARIPOSA (AMI IV + LAZ vs iEGFR)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji		AMI IV + LAZ vs iEGFR
PFS			
OS			
ORR			

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Mediana okresu obserwacji dla analizy bezpieczeństwa w badaniu MARIPOSA wynosiła 22 miesiące. Mediana ekspozycji na leczenie wyniosła 18,5 mies. w ramieniu AMI IV + LAZ oraz 18,0 mies. w ramieniu OZM. Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich pacjentów leczonych w ramieniu AMI IV + LAZ oraz u 99% pacjentów leczonych OZM.

AMI IV + LAZ vs OZM

Wyniki uzyskane w ramach przeprowadzonego porównania wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia w grupie AMI IV + LZ zdarzeń niepożądanych takich jak:

- AE ≥ 3 . st. (RR: 1,76; 95% CI: od 1,55 do 1,98);
- AE prowadzące do przerwania leczenia (RR: 2,16; 95% CI: od 1,90 do 2,45);
- SAE (RR: 1,46; 95% CI: od 1,23 do 1,72);
- TRSAE (RR: 4,11; 95% CI: od 2,68 do 6,29).

Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy badanymi grupami w zakresie pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 11. Analiza bezpieczeństwa; badanie MARIPOSA (AMI IV + LAZ vs OZM)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	AMI IV + LAZ, N = 429	OZM, N = 429	AMI IV + LAZ vs OZM
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]
AE ogółem	22,0 mies.	421/421 (100%)	425/428 (99%)	1,01 [1,00; 1,02]
AE ≥ 3 . st.		316/421 (75%)	183/428 (43%)	1,76 [1,55; 1,98]
AE prowadzące do przerwania leczenia		350/421 (83%)	165/428 (39%)	2,16 [1,90; 2,45]
SAE		205/421 (49%)	143/428 (33%)	1,46 [1,23; 1,72]
TRSAE		97/421 (23%)	24/428 (6%)	4,11 [2,68; 6,29]
Zgon		34/421 (8%)	31/428 (7%)	1,12 [0,70; 1,78]
TRAE prowadzące do zgonu		4/421 (1%)	2/428 (<1%)	2,03 [0,37; 11,04]

AMI IV + LAZ vs iEGFR

Tabela 12. Analiza bezpieczeństwa; dane poufne (AMI IV + LAZ vs iEGFR)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji		AMI IV + LAZ vs iEGFR
AE Ogółem			
SAE			

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

- amiwantamab w skojarzeniu z lazertynibem
- gefetynib
- erlotynib
- afatynib

Populacja docelowa

dorosli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (cEGFR) tj. z obecną:

- delecję w eksonie 19. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub
- substytucję p.L858R w eksonie 21. genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR),

spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego,

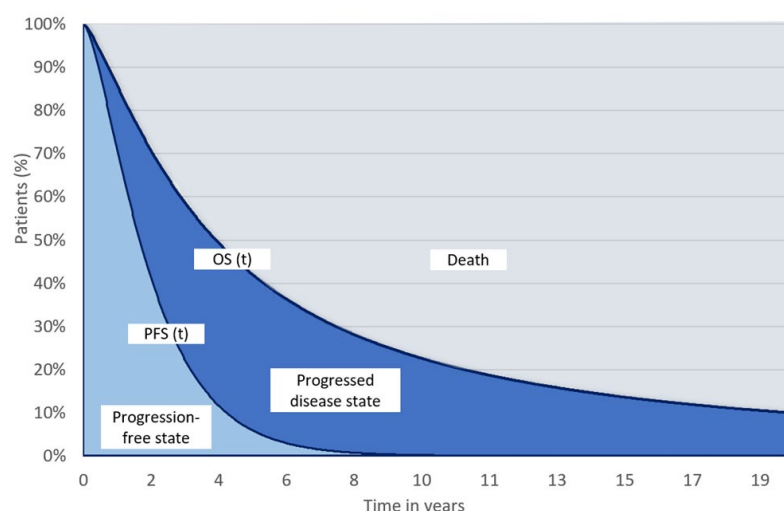
Perspektywa

30 lat

Horyzont czasowy

Dożywotni

Model



Rysunek 3. Struktura modelu wnioskodawcy

Analizę oparto o trójstanowy model podzielonego przeżycia (PSM, ang. partitioned survival model). Wykorzystano ekstrapolowane ma horyzont dożywotni krzywe OS oraz PFS.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność technologii wnioskowanej oraz ozymertynibu przyjęto na podstawie wyników badania MARIPOSA. Skuteczność erlotynibu oraz gefetynibu przyjęto na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego z wykorzystaniem wyników badania FLAURA. Skuteczność afatynibu przyjęto jako tożsamą z erlotynibem/gefetynibem.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania aktywnego leczenia,
- koszty leczenia kolejnych linii,
- koszty leczenia po progresji,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia w wariancie podstawowym analizy przyjęto na podstawie wyników jakości życia zbieranych w badaniu MARIPOSA z wykorzystaniem EQ-5D-5L. Wykorzystano polski zestaw wartości (Golicki 2019). W analizie wrażliwości testowano użyteczności z publikacji Chouaid 2013 odnalezionej w przeprowadzonym przeglądzie użyteczności.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	AMI + LAZ	OZM	ERL/GEF	AFA
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Bez RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]		1 696 713	1 453 027	1 378 091
RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie amiwantanabu w skojarzeniu z lazertynibem w miejsce każdego z komparatorów jest droższe i skuteczniejsze (niezależnie od RSS). W wariancie bez RSS oszacowane ICUR wyniosły:

- vs OZM: 1 696 713 zł/QALY
- vs ELR/GEF: 1 453 027 zł/QALY

- vs AFA: 1 378 091 zł/QALY

W wariancie uwzględniającym RSS ICUR wyniosły:

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy progowej

Kategoria	OZM	ERL/GEF	AFA
Bez RSS			
AMI SC 1600 mg			
AMI SC 2240 mg			
LAZ 240 mg			
LAZ 80 mg			
Z RSS			
AMI SC 1600 mg			
AMI SC 2240 mg			
LAZ 240 mg			
LAZ 80 mg			

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej wynosi (w wariancie uwzględniającym RSS):

Deterministyczna

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę deterministycznej analizie wrażliwości w żadnym ze scenariuszy nie dochodzi do zmiany wnioskowania –

³ 217 641 PLN

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Przeprowadzona walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała problemów strukturalnych. Dane wejściowe zostały zaimplementowane prawidłowo i zgodnie ze stanem rzeczywistym.

Przyjęty horyzont (30 lat) jest tożsamy z dożywotnim – do 30 roku w modelu ponad 99% pacjentów w ramieniu interwencji znalazło się w stanie ‘zgon’.

Długoterminowy wpływ wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite jest niepewny ze względu na niedojrzałe dane z badania MARIPOSA oraz ich ekstrapolację na horyzont dożywotni. W okresie obserwacji dla OS (37,8 miesiąca) mediana nie została osiągnięta w ramieniu LAZ+AMI. W medianie okresu obserwacji z w ramieniu interwencji modelu otrzymano

Efekty zdrowotne w ramieniu afatynibu modelowano na podstawie wyników porównania pośredniego poprzez badanie FLAURA, w którym oceniano ozymertynib w porównaniu do TKI pierwszej generacji (erlotynibu lub gefetynibu). Nie dostarczono dowodów pozwalających na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej afatynibu oraz erlotynibu/gefetynibu. Oszacowania efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji względem są w związku z powyższym obarczone poważnymi ograniczeniami.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Tabela 16. Opis scenariuszy analizy krokowej Agencji

Tabela 17. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki farmakoekonomiczne oraz ceny progowe (oszacowania Agencji)

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego. Perspektywę płatnika publicznego i pacjenta uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy

2 letni (01.01.2026 – 31.12.2027)

Struktura modelu (jeśli dotyczy)

Analizowano 2 scenariusze: istniejący i nowy. W obu scenariuszach analizowano 3 warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. W modelu przebiegu leczenia w poszczególnych populacjach zaimplementowano z modelu ekonomicznego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Do oszacowań wielkości populacji docelowej wykorzystano źródła:

- dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w zakresie dynamiki zmian zachorowalności na NDRP w Polsce,
- polskie dane literaturowe dotyczące odsetka typu NDRP, stadium zaawansowania choroby,
- dane zagraniczne dotyczące progresji choroby oraz obecności mutacji EGFR,
- dane literaturowe odnalezione w ramach przeglądu zleceń dotyczących wniosków refundacyjnych dla leków stosowanych w raku płuca na stronie AOTMiT oraz przeszukania baz danych medycznych PubMed (w tym Medline) oraz Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL),
- dane NFZ w zakresie liczb pacjentów leczonych z zastosowaniem EGFR-TKI w Polsce,
- konsensus ekspertów klinicznych przedstawione podczas Spotkania Doradczego z dnia 18. listopada 2024 r.,

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.5. Analizy Wpływu na budżet wnioskodawcy.

Udziały w rynku



Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe (zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej):

- koszty leków (AMI, LAZ, leków dostępnych w ramach PL: AFA, OZM i katalogu chemioterapii: GEF, ERL, PMX, KAR, CIS, ETO, GEM, WIN, DOC, PAC),
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- koszty premedykacji (koszty leków dodatkowych),

- koszt leczenia AE,
- koszty opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku populacja cEGFR 1L		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*		

*wartości dla minimalnej i maksymalnej liczby pacjentów, odpowiadają wariantom analizy wrażliwości testującym rozpowszechnienie AMI + LAZ w populacji cEGFR 1L: D1 – minimalny, D2 – maksymalny;

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	cEGFR 1L	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln zł]		
Koszty leków		
w tym koszty leku AMI		
w tym koszty leku LAZ		
Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy [mln zł]		
Koszty leków		
w tym koszty leku AMI		
w tym koszty leku LAZ		
Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne [mln zł]		
Koszty leków		
w tym koszty leku AMI		
w tym koszty leku LAZ		
Koszty sumaryczne		

Refundacja wnioskowanej interwencji w populacji cEGFR 1L w wariantcie z RSS wiązać będzie się ze

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości testując parametry populacyjne, dotyczące udziałów leków, czas trwania terapii i perspektywę analizy. Szczegółowy opis parametrów analizy wrażliwości przedstawiono w AWB wnioskodawcy (rozdział „A.2.1. Warianty analizy wrażliwości”). Analiza scenariuszy skrajnych (wariant maksymalny i minimalny) stanowi część analizy wrażliwości.

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wrażliwości łącznie dla wszystkich trzech populacji, co uniemożliwia ich rzetelną ocenę. Poszczególne warianty analizy wrażliwości modyfikowały parametry dla wybranych subpopulacji, dlatego zbiorcze przedstawienie wyników utrudnia identyfikację, który ze scenariuszy i w jakim stopniu wpłynął na zmianę wyniku i w obrębie jakiej populacji.

Dodatkowo, model nieprawidłowo generuje wyniki w populacji EGFRex20 1L dla wariantu A1 i A2, wynika to z przypisania testowanej liczby pacjentów tylko dla scenariusza istniejącego, natomiast w scenariuszu nowym, cały czas podstawiana jest wartość z scenariusza podstawowego [REDACTED]. Ponadto, błędnie obliczany jest wariant C2, dla którego podstawiany jest nieprawidłowy udział AMI [REDACTED].

Poniżej przedstawiono wyniki dla wariantów, które w największy i najmniejszy sposób wpływają na zmianę wyników analizy podstawowej. Poprawiono oszacowania dla wariantu A1, A2 i C2.

Zestawienie parametrów analizy wrażliwości wraz z wynikami przedstawiono w załączniku A.2. do Analizy Wpływu na Budżet wnioskodawcy.

Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości – koszty całkowite inkrementalne [mln zł]. Wariant z RSS

Populacja	Scenariusz	I rok	II rok
cEGFR 1L	Scenariusz podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wariant D1 - minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wariant D2 - maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Tak	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	Tak	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	Nie	Istnieją nowsze komunikaty opublikowane przed datą złożenia wniosku refundacyjnego (29.04.2025), niż wykorzystany w analizach komunikat NFZ (25.09.2024), np. Komunikat NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r z dn. 26.03.2025.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	Tak	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	Tak	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	Tak	-

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Nie zidentyfikowano błędów strukturalnych modelu. Błędy w formułach opisano w niniejszej AWA (rozdział „6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości”). Dane wejściowe zostały zaimplementowane prawidłowo, z wyjątkiem danych kosztowych dla leków. W modelu wykorzystano nieaktualny komunikat DGL.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kliniczne i kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tych analiz przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.
- Oszacowanie liczebności populacji EGFRex20 1L i cEGFR 1L przeprowadzono z uwzględnieniem szeregu publikacji epidemiologicznych oraz opinii ekspertów klinicznych. Dla części parametrów dostępne były dane polskie, a dla części konieczne było wykorzystanie danych z innych państw. Dane literaturowe dla niektórych parametrów cechowały się znacznym rozrzutem. Niemniej jednak biorąc pod uwagę, że ostatecznie przyjmowane parametry stanowiły średnią z wielu źródeł, niepewność w zakresie ostatecznych wartości tych parametrów została ograniczona. Ponadto ostateczne oszacowania zostały potwierdzone w ramach konsensusu podczas Spotkania Doradczego, a w ramach analizy wrażliwości testowano minimalny i maksymalny wariant oszacowań.
- W przypadku populacji cEGFR 1L oszacowanie liczebności populacji ostatecznie oparto o prognozę w oparciu o dane NFZ dot. liczby pacjentów rozpoczynających leczenie EGFR-TKI. [redacted]
[redacted] Biorąc pod uwagę, że schemat AMI + LAZ, który jest przedmiotem wniosku w populacji cEGFR 1L, będzie zastępował wyłącznie EGFR-TKI, zasadnym jest przyjęcie, że liczebność populacji w oparciu o dane NFZ stanowi adekwatne oszacowanie i uwzględnia ograniczenia systemowe w zakresie dostępu do terapii stosowanych w programach lekowych i katalogu chemioterapii.
- Kluczowe w przypadku prognozy liczby pacjentów leczonych EGFR-TKI w kolejnych latach (mającego przełożenie na oszacowanie liczebności populacji w populacji cEGFR 1L i cEGFR 2L+) jest określenie prognozowanego wzrostu/spadku liczby pacjentów rozpoczynających leczenie tymi lekami w kolejnych latach. Biorąc pod uwagę kolejne poszerzenia wskazań refundacyjnych dla OZM oraz przeniesienie ERL i GEF do katalogu chemioterapii, określenie trendu w zakresie liczby pacjentów rozpoczynających leczenie tymi lekami w oparciu o dane historyczne jest obarczone niepewnością. W konsekwencji, przyjęte w tym zakresie założenia wynikają z konsensusu ekspertów uzyskanego podczas Spotkania Doradczego. Założenia te poddano testowaniu w ramach analizy wrażliwości.
- W przypadku populacji cEGFR 2L+ oszacowanie liczebności populacji opiera się na modelowaniu przepływu pacjentów leczonych OZM w programie lekowym. Modelowanie to wymagało w szczególności przyjęcia założeń odnośnie do odsetków przerywania leczenia OZM w zależności od wskazania. Odsetki te określono w oparciu o dane historyczne ze statystyk NFZ oraz dane literaturowe. Dodatkowo konieczne było określenie odsetków pacjentów, którzy zastosują leczenie w ramach kolejnej linii po OZM. Ze względu na brak danych pozwalających na określenie tych odsetków, w obliczeniach uwzględniono wyniki badania ankietowego.
- Rozpowszechnienie terapii w poszczególnych populacjach, w tym potencjalny udział schematów zawierających AMI, określono w oparciu o badanie ankietowe. Założenia te mają zatem charakter przewidywań, w celu zbadania niepewności w tym zakresie przeprowadzono stosowne analizy wrażliwości.

6.3.2. 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.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci nie zgłosili uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lazcluze (lazertinib) we wskazaniu NDRP z delecjami w eksonie 19. Lub substytucją p. L858R w eksonie 21. EGFR do leczenia z wykorzystaniem amiwantamabu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.09.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: lazertinib, Lazcluze. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (G-BA 2025 oraz HAS 2025) i 1 rekomendację pozytywną warunkowo (CDA-AMC 2025).

W rekomendacji pozytywnej warunkowo CDA-AMC 2025 warunkiem jest, aby koszt całkowitego leczenia nie przekraczał kosztów związanych z leczeniem komparatorem (ozymertynibem w skojarzeniu z chemioterapią) oraz by pacjent zakwalifikowany do leczenia spełniał określone kryteria (brak wcześniejszego leczenia, choroba zaawansowana/przerzutowa).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorami oraz na wyniki badania MARIPOSA.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Rekomendacje refundacyjne dla Lazcluze/lazertinib

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2025	LAZCLUZE (lazertinib) w skojarzeniu z amiwantamabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym (niepoddającym się leczeniu) lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z delecją w eksonie 19 receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub mutacją substytucyjną eksonu 21 (mutacja L858R).	Rekomendacja pozytywna warunkowo Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest zastosowanie technologii u pacjentów którzy wcześniej nie byli leczeni przeciwnowotworowo z powodu zaawansowanej lub przerzutowej choroby, jeśli leczenie zostało zalecone przez klinicystów z doświadczeniem w leczeniu NSCLC, a koszt Lazcluze i Rybrevantu nie przekracza całkowitego kosztu leczenia za pomocą ozymertynibu i chemioterapii opartej na platynie (PBC). Uzasadnienie decyzji: • Przewaga nad ozymertynibem na podstawie badań. • Lazcluze może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów, brak wystarczających dowodów, aby wykazać, że Lazcluze w skojarzeniu z Rybrevantem poprawiłoby jakość życia pacjentów. • Na podstawie dowodów ekonomicznych oceny CDA-AMC komitet ustalił, że nie ma wystarczających dowodów, aby uzasadnić wyższy koszt Lazcluze w skojarzeniu z Rybrevantem w porównaniu do kosztów ozymertynibu z PBC.
G-BA 2025	Rybrevant jest wskazany w skojarzeniu z lazertynibem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z delecjami eksonu 19 EGFR lub mutacjami substytucji egzonu 21 L858R.	Rekomendacja pozytywna Pozytywna rekomendacja oparta została na korzyściach wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem (ozymertynibem) na podstawie wyników badania MARIPOSA. W rekomendacji zwrócono dodatkowo uwagę na mniejsze korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii w grupie pacjentów < 65 r.ż.
HAS 2025	Rybrevant w skojarzeniu z lazertynibem, jako leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z mutacjami EGFR poprzez delecje w eksonie 19 lub substytucję L858R w eksonie 21.	Rekomendacja pozytywna Rekomendacja pozytywna uzasadniona została postępowaniem w leczeniu pacjentów z NDRP w porównaniu do komparatora (ozymertynib). Połączenie RYBREVANTU (amiwantamabu) i LAZCLUZE (lazertynibu) stanowi nową opcję leczenia dla pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją EGFR w eksonie 19 lub substytucją L858R w eksonie 21. Rekomendacja powołuje się na wyniki badania MARIPOSA. W rekomendacji podkreśla się również, że skuteczność i

		bezpieczeństwo skojarzenia leków RYBREVANT (amiwantamab) i LAZCLUZE (lazertynib) nie zostało ocenione u pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu.
--	--	--

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 23. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	Tak	zgodnie z ChPL: 1L EGFR+ NSCLC	100% refundacji. Ogólna zasada współpłacenia przez pacjenta dorosłego: 10% ceny publicznej z VAT; minimum 5 EUR maksimum 10 EUR zgodnie z ChPL: 1L EGFR+ NSCLC	
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowenia	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lazcluze jest finansowany w 1 kraju (Niemcy) UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W Niemczech finansowanie Lazcluze jest ograniczone do wskazania z ChPL (1L EGFR + NSCLC). Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna	ANALIZA EKONOMICZNA Amivantamab (Rybrent®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR WERSJA 1.0 KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW. [REDACTED]
Analiza kliniczna	ANALIZA KLINICZNA Amivantamab (Rybrent®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR WERSJA 1.0, KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW. [REDACTED]
Analiza problemu decyzyjnego	ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO. Amivantamab (Rybrent®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR, WERSJA 1.0, KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW, [REDACTED]
Analiza wpływu na budżet	ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET. Amivantamab (Rybrent®) w skojarzeniu z chemioterapią lub lazertynibem (Lazcluze®) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnymi mutacjami w genie EGFR. WERSJA 1.0, KWIECIEŃ 2025, KRAKÓW. [REDACTED]
Badania pierwotne i wtórne	
FLAURA	Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenkov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 2017 Nov 18. PMID: 29151359.
MARIPOSA	Cho BC, Lu S, Filip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, Lee SH, Ostapenko Y, Danchaivijitr P, Liu B, Alip A, Korbenfeld E, Mourão Dias J, Besse B, Lee KH, Xiong H, How SH, Cheng Y, Chang GC, Yoshioka H, Yang JC, Thomas M, Nguyen D, Ou SI, Mukhedkar S, Prabhaskar K, D'Arcangelo M, Alatorre-Alexander J, Vázquez Limón JC, Alves S, Stroyakovskiy D, Peregudova M, Şendur MAN, Yazici O, Califano R, Gutiérrez Calderón V, de Marinis F, Passaro A, Kim SW, Gadgeel SM, Xie J, Sun T, Martinez M, Ennis M, Fennema E, Daksh M, Millington D, Leconte I, Iwasawa R, Lorenzini P, Baig M, Shah S, Bauml JM, Shreeve SM, Sethi S, Knoblauch RE, Hayashi H; MARIPOSA Investigators. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. <i>N Engl J Med</i> . 2024 Oct 24;391(16):1486-1498. doi: 10.1056/NEJMoa2403614. Epub 2024 Jun 26. PMID: 38924756.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CDA-AMC 2025	https://www.cda-amc.ca/lazertinib-and-amivantamab [dostęp 16.09.2025]
ESMO 2025	Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, Peters S, Planchard D, Smit EF, Solomon BJ, Veronesi G, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2023 Apr;34(4):339-357. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36872130.
G-BA 2025	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1168/ [dostęp 16.09.2025]
HAS 2025	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3639640/en/rybrent-amivantamab-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules [dostęp 16.09.2025]
NCCN 2025	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp: 03.09.2025]
PTOK 2025	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A i wsp. Nowotwory Klatki piersiowej. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2025: Version of Record. DOI: 10.5603/owpk_edu.106111
Pozostałe publikacje	
Chorostowska-Wyniki 2020	Chorostowska-Wynimko, J. (2020). Rak płuca w 2020 r. <i>Lekarz POZ</i> , 6(6), 349-351.
ChPL Lazcluze	https://www.ema.europa.eu/en/search?keywords=anyword&f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&search_api_fulltext=lazcluze Last updated: 18/07/2025 [dostęp 16.09.2025]
ChPL Rybrent	https://www.ema.europa.eu/en/search?keywords=anyword&search_api_fulltext=rybrent&f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument Last updated: 18/07/2025 [dostęp 16.09.2025]
GLOBOCAN 2022	https://gco.iarc.fr/today/ [dostęp 30.07.2025]
KRN 2021	https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp 30.07.2025]
Szczeklik 2022	Interna Szczeklika 2020. Jassem J, Wysocki WM. Pierwotne nowotwory płuc. <i>Medycyna praktyczna</i> . https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 . [dostęp: 30.07.2025]
www.mp.pl	Kruczała M. https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/84436,rak-pluc-objawy-przyczyny-rodzaje-badania-leczenie [dostęp 30.07.2025]
www.onkonet.pl	https://www.onkonet.pl/dp_rakpluca.ph [dostęp 30.07.2025]