



# Agencja Oceny Technologii Medycznych

## Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego

**Giotrif (afatynib)**

**w ramach programu lekowego:**

„Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym  
rakiem płuc (ICD-10 C 34.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-9/2014

Data ukończenia: 22.05.2014 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem ( ) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** ( )

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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

**Wykaz skrótów**

**AE** – Analiza Ekonomiczna

**AFA** – afatynib

**Agencja / AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AKL** – Analiza Kliniczna

**ATC** – (ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

**AWA** – Analiza Weryfikacyjna Agencji

**AWB** – Analiza Wpływu na Budżet

**bd** – brak danych

**CD** – cena detaliczna

**CR** – (ang. complete response) odpowiedź całkowita

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CHT** – chemioterapia

**CI** – (ang. confidence interval) – przedział ufności

**CZN** – cena zbytu netto

**DDD** – (ang. defined daily dose) – zdefiniowana dawka dzienna

**EGFR** – (ang. epidermal growth factor)

**HR** – (ang. hazard ratio) – hazard względny

**HTA** – (ang. Health Technology Assessment) – ocena technologii medycznych

**i.v.** – (łac. intra vene/intravenosus) – dożylnie

**ICD** – (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

**ICUR** – (ang. incremental cost-utility ratio) – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów

**ITT** – (ang. intention-to-treat analysis) – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MD** – (ang. mean difference) – średnia różnica

**nd** – nie dotyczy

**NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**OR** – (ang. odds ratio) – iloraz szans

**ORR** – (ang. overall response rate) – całkowity odsetek odpowiedzi

**OS** – (ang. overall survival) – przeżycie całkowite

**p.o.** – (łac. per os) – doustnie

**PFS** – (ang. progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji choroby

**PKB p.c.** – Produkt Krajowy Brutto per capita

**PLC** – placebo

**PO** – poziom odpłatności

**PR** – (ang. partial response) odpowiedź częściowa

**QALY** – (ang. quality-adjusted life year) – lata życia skorygowane o jakość

**RCT** – (ang. randomized controlled trial) – kontrolowane badanie z randomizacją

**RK** – Rada Konsultacyjna

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012

r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RP** – Rada Przejrzystości

**RR** – (ang. relative risk) – ryzyko względne

**SD** – (ang. standard deviation) – odchylenie standardowe

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

**WLF** – wysokość limitu finansowania

**ZN** – zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	9
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	16
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>19</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	22
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	22
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	22
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	22
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	30
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>36</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	36
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	36
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej .....	40
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	41
4.4.3. Obliczenia własne agencji .....	42
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>43</b>

---

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	43
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	45
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	45
5.3.2. Obliczenia własne agencji .....	46
<b>6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>47</b>
<b>7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>48</b>
<b>8. Opinie ekspertów.....</b>	<b>49</b>
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>50</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>51</b>
<b>11. Źródła.....</b>	<b>55</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>57</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

18.03.2014 r.  
MZ-PLR-460-20307-4/KB/14

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083397
  - GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083434
  - GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083465
- Wnioskowane wskazanie:  
„Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia 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

Proponowana cena zbytu netto:

- GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane, kod EAN 5909991083397 – 
- GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane, kod EAN 5909991083434 – 
- GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane, kod EAN 5909991083465 – 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- Analiza kliniczna
- Analiza ekonomiczna
- Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- Analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH.  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Niemcy

Wnioskodawca



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 18.03.2014 r., znak MZ-PLR-460-20307-4/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM 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. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **GIOTRIF, afatynib, tabletki powlekane, 20 mg, kod EAN 5909991083397**
- **GIOTRIF, afatynib, tabletki powlekane, 30 mg, kod EAN 5909991083434**
- **GIOTRIF, afatynib, tabletki powlekane, 40 mg, kod EAN 5909991083465**

Wskazanie zawarte we wniosku refundacyjnym to: „Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia”.

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, leki mają być finansowane w ramach programu lekowego: „Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C 34.0)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 14.04.2014 r., znak AOTM-OT-4351-9(2)/KOj/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 17.04.2014 r., znak MZ-PLR-460-20305-4/KB/14, Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 28.04.2014 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak MZ-PLR-460-20307-5/KB/14, do Agencji wpłynęły uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- GIOTRIF® (afatynib) w leczeniu I linii chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR. Analiza Kliniczna. [redacted]. Warszawa, [redacted]
- GIOTRIF® (afatynib) w leczeniu I linii chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. [redacted]. Warszawa, [redacted]
- GIOTRIF® (afatynib) w leczeniu I linii chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. [redacted]. Warszawa, [redacted]
- GIOTRIF® (afatynib) w leczeniu I linii chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR. Analiza racjonalizacyjna w ramach programu lekowego. Wersja 1.0. [redacted]. Warszawa, [redacted]
- GIOTRIF® (afatynib) w leczeniu I linii chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR. Uzupełnienia analizy klinicznej wersji 1.0 i analizy wpływu na system ochrony zdrowia wersji 1.0



## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Giotrif (afatynib) nie był dotychczas oceniany przez Agencję.

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu były następujące technologie alternatywne: gefitynib, erlotynib, pemetreksed oraz docetaksel. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska / opinie / rekomendacje Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<b>Gefitynib</b>	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w pierwszej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej świadczenie opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” powinno zostać zakwalifikowane jako świadczenie gwarantowane w ramach proponowanego programu terapeutycznego. W ściśle określonej populacji pacjentów, u których występuje aktywująca mutacja EGFR, gefitynib wykazuje udowodnioną przewagę, nad do tej pory stosowaną terapią, pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo stosowanie gefitynibu wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi. Świadczenie powinno zostać zakwalifikowane tyko w przypadku finansowania badania diagnostycznego (identyfikującego mutację aktywującą EGFR) przez płatnika.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 37/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®) w I linii leczenia” jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Gefitynib jest nowatorskim lekiem stosowanym w leczeniu celowanym w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Terapia ta skierowana jest do wąskiej populacji chorych, a czynnym predyktorem stosowania leku jest diagnostycznie potwierdzona obecność mutacji genu EGFR. U pacjentów z mutacją EGFR gefitynib wykazuje wyższą skuteczność pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, a jego stosowanie wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi niż terapie wykorzystujące schematy dwulekowe.</p> <p>Ponadto, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, Prezes Agencji podkreśla, iż badanie diagnostyczne identyfikujące mutację aktywującą EGFR powinno być finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
<b>Erlotynib</b>	
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 102/2012, 103/2012, 104/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”. Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie. Jednocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka i warunkuje finansowanie pogłębieniem oferty, skutkującej obniżeniem kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przesłankami pozytywnej rekomendacji Rady są wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym stwierdzono, że zastosowanie monoterapii erlotynibem jako pierwszej linii leczenia we wskazaniu i z ograniczeniami jak powyżej prowadzi, w porównaniu do stosowania chemioterapii, do statystycznie istotnego wydłużenia czasu do progresji choroby, a działania niepożądane takiego leczenia są mniej niebezpieczne, co w sumie ma pozytywny wpływ na jakość życia chorych. Uwagi Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej obejmują uwzględnienie w kryteriach kwalifikujących do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• braku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu</li> </ul>

	<p>ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• upośledzenia sprawności w stopniu 0-1 wg. klasyfikacji ECOG/WHO).</li> </ul>
<p>Rekomendacje Prezesa Agencji nr 92/2012, 93/2012, 94/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tab. powlek., 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, Tarceva, erlotynib, tab. powlek., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909990334278 oraz Tarceva, erlotynib, tab. powlek., 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.</p> <p>Jednocześnie przychylając się do stanowiska RP, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego erlotyn b (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych Tarceva, erlotynib, tabl. powlek., 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, Tarceva, erlotynib, tab. powlek., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909990334278 oraz Tarceva, erlotynib, tab. powlek., 150 mg, 30 tabl., EAN 5909990334285 w ramach programu lekowego „Erlotynib – leczenie chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD – 10 C 34)”.</p> <p>Prezes Agencji równocześnie podziela opinię RP i przychyliła się do zasadności finansowanie produktu leczniczego erlotyn b (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD – 10 C 34)”.</p> <p>Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem RP nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, uważając za niezbędne przedstawienie propozycji (nie uwzględniającej bezpłatnego przekazywania testów diagnostycznych), skutkującej obniżeniem kosztu terapii wnioskowanym produktem leczniczym do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p>
<b>Docetaksel</b>	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 42/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” (w pierwszej linii leczenia) z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> W opinii Rady Konsultacyjnej wyn ki dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Przy podobnej lub nieznacznie większej skuteczności, docetaksel powoduje znacznie więcej działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji i niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania docetakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 31/2011 z dnia 9 czerwca 2011r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu leków świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum w I linii leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż wyniki dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia nie drobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Ponadto docetaksel powoduje wystąpienie poważnych działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania decatakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego.</p>
<b>Pemetreksed</b>	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 44/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenie:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®)” (w pierwszej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> W opinii Rady Konsultacyjnej finansowanie produktu leczniczego pemetreksed w cenie zaproponowanej przez producenta, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, spowoduje poprawę efektywności kosztowej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca tym preparatem, nie sprowadzając jej jednak poniżej progu dla technologii efektywnych kosztowo. Za finansowaniem przemawia, przede wszystkim, utrwalone miejsce pemetreksedu stosowanego w I linii leczenia chorych z histologicznie potwierdzonym NDRP wielkokomórkowym lub gruczolakorakiem w wielu rekomendacjach klinicznych i związane z tym oczekiwania środowiska onkologicznego w Polsce.</p>

Rekomendacja Prezesa Agencji nr 33/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego „leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylił się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż po uwzględnieniu nowej, zaproponowanej przez producenta ceny produktu leczniczego pemetreksed, zasadne jest finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej „pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, w ramach programu zdrowotnego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Zmiana warunków cenowych spowodowała, iż stosowanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest efektywne i użyteczne kosztowo w NDRP wielkokomórkowym (w porównaniu do schematu gemcytabina z cisplatyną), a w populacji z NDRP gruczolowym wartość ICER zbliżyła się do przyjętego progu opłacalności. Ponadto, rekomendacje kliniczne wskazują, iż pemetreksed jest interwencją stosowaną w I linii leczenia chorych z histologicznie potwierdzonym NDRP wielkokomórkowym lub gruczolakorakiem o ugruntowanej pozycji i umieszczenie go w programie terapeutycznym spełni oczekiwania środowiska onkologicznego w Polsce.</p>
--	---

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja

**Niedrobnokomórkowy rak płuca** (ang. *non-small lung cancer*, NDRP) rozpoznawany jest w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc (pozostałe to raki drobnokomórkowe oraz znacznie rzadsze inne nabłonkowe i nienabłonkowe nowotwory płuc). Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%)
- gruczolowy (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%)
- wielkomórkowy (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) (Szczeklik 2011)

### Patomechanizm

NDRP może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych (onkogeny) i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. Onkogeny mogące mieć wpływ na rozwój NDRP to m.in. mutacje genu EGFR oraz KRAS. (PTOK/PUO 2011)

### Objawy i rokowanie

U większości chorych charakterystycznymi objawami są kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenia płuc, ból w klatce piersiowej. Naciekanie guza na sąsiednie struktury lub przerzuty do odległych narządów powodują szereg powikłań i zaburzeń metabolicznych. Może występować również osłabienie oraz utrata wagi. (Szczeklik 2011)

Wszystkie wymienione objawy nie są jednak charakterystyczne wyłącznie dla nowotworu płuca, stąd NDRP nierzadko diagnozowany jest już w III lub IV stopniu zaawansowania. Jest to przyczyną złego rokowania chorych na NDRP. Ponadto, zaawansowane stadium choroby (m.in. IV stopień wg TNM) uniemożliwia podjęcie radykalnego leczenia. (Szczeklik 2011, PTOK/PUO 2011)

### Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. (Szczeklik 2011) Występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuc skalsyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2001 – 2010.

**Tabela 2. Zachorowalność na raka płuc w Polsce do 2010 roku, dane KRN (ICD10: C34)**

Płeć (M/K)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Mężczyźni</b>	15454	15173	15762	15705	15248	15157	14659	14130	14703	14794
<b>Kobiety</b>	4242	4380	4781	4610	4797	5075	5250	5319	5900	6038
<b>Ogółem</b>	19696	19553	20543	20315	20045	20232	19909	19449	20603	20832

**Tabela 3. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2010 roku, dane KRN (ICD10: C34)**

Płeć (M/K)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Mężczyźni</b>	16351	16689	16301	16523	16522	16623	16556	16855	16354	16187
<b>Kobiety</b>	4218	4519	4688	4627	4933	5108	5552	5623	5945	6161
<b>Ogółem</b>	20569	21208	20989	21150	21455	21731	22108	22478	22299	22348

Mutacje aktywujące EGFR występują w rakach gruczolowych u około 10-15% chorych rasy białej i u 30-60% chorych populacji wschodnioazjatyckiej (częściej u kobiet, osób niepalących i chorych na raka gruczolowego). (Jassem 2014)

Wg Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Macieja Krakowskiego „stosowanie inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (afatynib, gefitynib i erlotynib) w ramach pierwszej linii leczenia jest wskazane u około 800 chorych rocznie pod warunkiem wiarygodnego potwierdzenia histologicznego typu (rak gruczolowy lub nowotwór z przewagą gruczolakoraka oraz obecność mutacji w genie EGFR).”

**Leczenie**

O wyborze metody terapeutycznej decyduje ocena zaawansowania choroby. Obejmuje ocenę stanu guza pierwotnego (cecha T), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N) i narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M) z wykorzystaniem skali TNM. Według siódmej klasyfikacji TNM wyróżnia się następujące stopnie zaawansowania raka płuc: rak ukryty, 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB (każde T, N3 lub T4, każde N), IV (każde T, każde N, M1).

Chorych w stopniu I, II i części w stopniu IIIA poddaje się leczeniu chirurgicznemu (doszczętna resekcja płuca), rozważona może być także radioterapia czy chemioterapia pooperacyjna, ewentualnie przedoperacyjna. Gorzej rokujący pacjenci w stopniu IIIA oraz lepiej rokujący pacjenci w stopniu IIIB powinni otrzymać radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie pacjentów gorzej rokujących w stopniu IIIB oraz w stopniu IV ma charakter wyłącznie paliatywny i stosuje się u nich chemioterapię, inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR w przypadku pacjentów EGFR-pozytywnych, paliatywną radioterapię lub leczenie objawowe. W pierwszoliniowym leczeniu systemowym zazwyczaj wykorzystuje się schematy chemioterapii oparte na związkach platyny. (PTOK/PUO 2011)

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

<b>Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN</b>	- GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083397 - GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083434 - GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083465
<b>Kod ATC</b>	L01XE13
<b>Postać</b>	Tabletki powlekane
<b>Substancja czynna</b>	Afatyn b
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Afatyn b jest silnym i selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem receptorów z rodziny ErbB. Afatynib wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie blokuje przesyłanie sygnałów ze wszystkich homo- i heterodimerów utworzonych przez receptory EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4 z rodziny ErbB.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna									
<b>Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	25.09.2013 r.									
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy GIOTRIF, stosowany w monoterapii jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR									
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na afatynib lub którąkolwiek substancję pomocniczą (Laktoza jednowodna, Celuloza mikrokrystaliczna (E460), Krzemionka koloidalna bezwodna (E551), Krosypowidon typu A, Magnezu stearynian (E470b), Hydroksypropylometyloceluloza (E464), Makrogol 400, Tytanu dwutlenek (E171), Ta k (E553b), Polisorbat 80 (E433))									
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka wynosi 40 mg raz na dobę.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym GIOTRIF powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub braku tolerancji przez pacjenta.</p> <p><u>Zwiększenie dawki</u></p> <p>Można rozważyć zwiększenie dawki do maksymalnie 50 mg/dobę u pacjentów, którzy tolerują dawkę 40 mg/dobę (tzn. brak biegunki, wysypki skórnej, zapalenia jamy ustnej i innych działań niepożądanych stopnia &gt; 1 wg CTCAE) w ciągu 3 pierwszych tygodni. Nie należy zwiększać dawki u pacjentów, u których wcześniej ją zmniejszono. Maksymalna dobowo dawka wynosi 50 mg.</p> <p><u>Dostosowanie dawki do działań niepożądanych</u></p> <p>Skutecznym sposobem postępowania w przypadku wystąpienia objawowych działań niepożądanych (np. ciężkiej/uporczywej biegunki lub skórnych działań niepożądanych) może być przerwanie leczenia oraz zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF, jak przedstawiono w tabeli.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Działania niepożądane wg CTCAE<sup>a</sup></th> <th colspan="2">Zalecane dawkowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Działania niepożądane stopnia 1. lub 2.</td> <td>Brak przerwy w leczeniu<sup>b</sup></td> <td>Brak modyfikacji dawki</td> </tr> <tr> <td>Działania niepożądane stopnia 2. (przedłużające się<sup>c</sup> lub nietolerowane) lub stopnia &gt; 3.</td> <td>Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania stopnia 0/1<sup>b</sup></td> <td>Wznowienie terapii w dawce zmniejszonej o 10 mg<sup>d</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute, (ang. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)</p> <p>b W razie wystąpienia biegunki należy natychmiast przyjąć lek przeciwbiegunkowy (np. loperamid), a w przypadku uporczywej biegunki kontynuować jego przyjmowanie aż do czasu jej ustąpienia.</p> <p>c Biegunka trwająca &gt;48 godzin i (lub) wysypka trwająca &gt; 7 dni</p> <p>d Jeśli pacjent nie toleruje dawki 20 mg/dobę, należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym GIOTRIF.</p>	Działania niepożądane wg CTCAE <sup>a</sup>	Zalecane dawkowanie		Działania niepożądane stopnia 1. lub 2.	Brak przerwy w leczeniu <sup>b</sup>	Brak modyfikacji dawki	Działania niepożądane stopnia 2. (przedłużające się <sup>c</sup> lub nietolerowane) lub stopnia > 3.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania stopnia 0/1 <sup>b</sup>	Wznowienie terapii w dawce zmniejszonej o 10 mg <sup>d</sup>
Działania niepożądane wg CTCAE <sup>a</sup>	Zalecane dawkowanie									
Działania niepożądane stopnia 1. lub 2.	Brak przerwy w leczeniu <sup>b</sup>	Brak modyfikacji dawki								
Działania niepożądane stopnia 2. (przedłużające się <sup>c</sup> lub nietolerowane) lub stopnia > 3.	Należy przerwać leczenie do czasu uzyskania stopnia 0/1 <sup>b</sup>	Wznowienie terapii w dawce zmniejszonej o 10 mg <sup>d</sup>								

	W przypadku ostrych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc (ChŚP ang. interstitial lung disease - ILD). W takich przypadkach należy przerwać leczenie do czasu dokonania oceny lekarskiej. Jeżeli rozpoznana zostanie śródmiąższowa choroba płuc, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego GIOTRIF i w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie
<b>Status leku sierocego</b>	NIE

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

**Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

<b>Cena zbytu netto</b>	GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane, kod EAN 5909991083397 – [redacted] GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane, kod EAN 5909991083434 – [redacted] GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane, kod EAN 5909991083465 – [redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program Lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	[redacted]
	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]

#### Uwagi analityków:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.5.3.1. Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

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



	<p>[Redacted text]</p> <p>2.5.</p> <p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>9)</p> <p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>11)</p> <p>[Redacted text]</p>

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

#### Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono w oparciu o zalecenia PUO, NCCN, NCI, ESMO oraz ASCO, o ile były dostępne. Korzystano z najnowszych możliwych wytycznych wydanych po 2012 roku.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Treść rekomendacji (zalecane interwencje)
Polska	PUO 2013	<p>U pacjentów z IIIB stopniem zaawansowania NDRP PUO zaleca jednocześnie prowadzenie radio- i chemioterapii, w ramach której stosuje się cisplatynę w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina. W przypadku sekwencyjnej radioterapii także można zastosować skojarzenia cisplatyny z docetakselem, paklitakselem lub z gemcytabiną. U Ograniczeniem dla stosowania schematu cisplatyny z etopozydem jest współistnienie zaburzeń czynności nerek, wówczas u wybranych chorych cisplatynę można zastąpić karboplatiną. Standardowe leczenie obejmuje podanie 4–6 cykli CTH. Należy unikać nieuzasadnionego zmniejszania dawek leków oraz wydłużania przerw między cyklami.</p> <p>W IV stopniu choroby leczenie uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć zastosowanie CTH, leków z grupy inh bitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefityn b lub erlotynib), paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR zastosowanie inh bitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynibu w dobowej dawce 250 mg lub erlotynibu w dobowej dawce 150 mg), zamiast CTH, pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi, dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, a także jest lepiej tolerowane i stanowi obecnie postępowanie z wyboru. Leczenie gefitynibem lub erlotynibem należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub niepożądanych działań, uniemożliwiających ich dalsze podawanie.</p>
USA	NCI 2014	<p>U pacjentów w stadium choroby IIIB z guzem nieoperacyjnym zaleca się stosowanie radioterapii z równoczesną lub sekwencyjną chemioterapią.</p> <p>W IV stopniu choroby pacjenci z mutacją EGFR mogą korzystać z monoterapii inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR. W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że chemioterapia TKI EGFR u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR poprawia przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ale nie przeżycie całkowite. Dodatkowo terapia TKI EGFR ma korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do chemioterapii skojarzonej. W badaniach wykazano, że inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynibu) są lepsze od chemioterapii połączonej z platyną, jako początkowe leczenie NDRP z mutacją EGFR.</p>
USA	NCCN 2014	<p>Leczenie I linii NDRP u pacjentów z mutacją w genie EGFR wykrytą przed zastosowaniem I linii chemioterapii stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- erlotynib (zalecany u chorych ze stanem sprawności ECOG 0-4, jeśli dostępny jest gefityn b, zaleca się jego zastosowanie zamiast erlotynibu);</li> <li>- afatynib;</li> </ul> <p>U pacjentów z mutacją EGFR wykrytą w trakcie stosowania I linii chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- należy przerwać zaplanowaną chemioterapię i rozpocząć podawanie erlotynibu lub afatynibu;</li> <li>- dokończyć zaplanowaną chemioterapię wraz z zastosowaniem erlotynibu lub afatynibu w jej przebiegu.</li> </ul> <p>Leczenie I linii NDRP, z mutacją w genie EGFR nieznaną lub jej brakiem u chorych o stanie sprawności 0-1 wg ECOG zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dwulekowych schematów chemioterapii CIS+WIN, CIS+PEM (wykazano wyższą skuteczność oraz redukcję toksyczności w podaniu CIS+PEM w stosunku do CIS+WIN u chorych na NDRP o histologii niepłaskonabłonkowej) lub CIS+GEM (wykazano wyższą skuteczność w stosunku do CIS+PEM u chorych na NDRP o histologii płaskonabłonkowej);</li> <li>- schematy dwulekowe chemioterapii + bewacyzumab;</li> <li>- schemat chemioterapii CIS + WIN + cetuksymab</li> </ul> <p>Natomiast u chorych o stanie sprawności 2 wg ECOG zaleca się stosowanie dwulekowych schematów chemioterapii (CIS+WIN, CIS+PEM lub CIS+GEM).</p>

<b>Europa</b>	<b>ESMO 2012</b>	<p>U chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP, w stopniu sprawności ECOG 0-1 powinno stosować się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schematy z zastosowaniem CIS u chorych, leczonych lekami III generacji – w tym gemcytabiną i taksanami, (wykazuje lepsze OS względem karboplatyny, jednak karboplatyna charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa - częstości występowania zaburzeń funkcjonowania układu pokarmowego, neuro- i nefrotoksyczności względem CIS, jednakże karboplatyna częściej powoduje występowanie hematotoksyczności).</li> <li>- chemioterapię opartą na pochodnych platyny</li> <li>- pemetreksed</li> <li>- połączenie bewacyzumabu z paklitakselem i karboplatyną zalecane jest po wykluczeniu jakichkolwiek przeciwwskazań;</li> <li>- schematy niezawierające pochodnych platyny z zastosowaniem leków III generacji powinny być rozważone w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do leczenia lekami opartymi na związkach platyny.</li> </ul> <p>U starszych pacjentów monoterapia zalecana jest u tych, u których występuje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Oprócz tego zalecana jest terapia skojarzona – karboplatyna z paklitakselem (zwiększa przeżycie u chorych w wieku 70-89 lat ze stanem sprawności 0-2 względem monoterapii winorelbiną lub gemcytabiną);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chemioterapia oparta na pochodnych platyny, zalecana jest dla chorych o stanie sprawności 0-1 oraz w niektórych przypadkach ze stanem sprawności 2 i odpowiedniej czynności narządów.</li> </ul> <p>U pacjentów z mutacją EGFR zaleca się stosowanie TKI (erlotyn bu lub gefitynibu), przy czym TKI nie są zalecane u chorych z genem EGFR typu dzikiego (ang. wild type).</p>
---------------	------------------	--

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych w ramach I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca powinno stosować się schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, pemetreksed, schematy chemioterapii z bewacyzumabem lub cetuksymabem. U pacjentów z mutacją EGFR zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. erlotynib, gefitynib czy afatynib.

#### Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ankietowanych ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Kategoria	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	„Obecnie chorzy z rozpoznaniem gruczolowego raka płuca lub nowotworu płuca z przewagą gruczolakoraka oraz obecnością mutacji w genie EGFR otrzymują w pierwszej linii – w ramach lekowego programu – gefitynib lub erlotynib (w przypadku nieoznaczenia stanu genu EGFR – chemioterapia najczęściej z udziałem cisplatyny i pemetreksedu).”
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</b>	„Stosowanie afatynibu w pierwszej linii leczenia chorych z rozpoznaniem gruczolowego raka płuca lub nowotworu płuca z przewagą gruczolakoraka oraz obecnością mutacji w genie EGFR może zastąpić gefitynib lub erlotynib (w przypadku nieoznaczenia stanu genu EGFR afatynib może zastąpić chemioterapię – najczęściej z udziałem cisplatyny i pemetreksedu).”
<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	„Najtańszą technologią stosowaną w pierwszej linii leczenia chorych z rozpoznaniem gruczolowego raka płuca lub nowotworu płuca z przewagą gruczolakoraka oraz obecnością mutacji w genie EGFR jest erlotynib (gefitynib – nieznacznie wyższy koszt).”
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu</b>	„W pierwszej linii leczenia chorych z rozpoznaniem gruczolowego raka płuca lub nowotworu płuca z przewagą gruczolakoraka oraz obecnością mutacji w genie EGFR najskuteczniejsze jest stosowanie jednego z inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (...)”
<b>Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b>	j.w.

### Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

W ramach obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu dostępne są leki zawierające substancje czynne pemetreksed, gefitynib oraz erlotynib. Leki znajdują się w załączniku B. Leki refundowane dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.

Tabela 10. Refundacja w ramach PL „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” (MZ 23042014)

Nazwa, postać, dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	LF [zł]	PO
<b>1034.0, Pemetreksed</b>						
Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.s.subs.	5909990080205	764,10	802,31	802,31	bezpłatnie
Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.s.subs.	5909990009664	3 822,12	4 013,23	4 013,23	bezpłatnie
<b>1085.0, Erlotinib</b>						
Tarceva, tabl. powl., 25 mg	30 tabl. powl.	5909990334261	2 231,83	2 343,42	1 586,03	bezpłatnie
Tarceva, tabl. powl., 100 mg	30 tabl. powl.	5909990334278	7 752,66	8 140,29	6 344,10	bezpłatnie
Tarceva, tabl. powl., 150 mg	30 tabl. powl.	5909990334285	9 063,00	9 516,15	9 516,15	bezpłatnie
<b>1087.0, Gefitynibum</b>						
Iressa, tabl. powl., 250 mg	30 tabl.	5909990717231	8 748,00	9 185,40	9 185,40	bezpłatnie

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
[redacted]	[redacted]	Wybór zasadny
[redacted]	[redacted]	Wybór zasadny

[redacted]

[redacted]

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[redacted]

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę dokonano przeszukania m.in. w trzech głównych bazach informacji medycznych: Medline, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwania publikacji przeprowadzono [redacted]. Zastosowane zostały hasła dotyczące wnioskowanej technologii oraz populacji docelowej. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie Medline (przez Pubmed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.05.2014 r. W ich wyniku nie zostały zidentyfikowane dodatkowe badania dla afatynibu, które mogłyby być włączone przez wnioskodawcę.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy na NDRP [redacted]	niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. wczesne stadia NDRP, chorzy wcześniej leczeni	brak
Interwencja	[redacted]	inna niż wyżej wymieniona	brak
Komparatory	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inny niż wyżej wymieniony;</li> <li>• n/d (w przypadku konieczności wykonania porównania pośredniego lub włączenia badań jednoramiennych);</li> </ul>	brak
Punkty końcowe	wszystkie istotne dla niniejszej analizy punkty końcowe, m.in. jakość życia, czas przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival) oraz profil bezpieczeństwa	brak	brak
Typ badań	badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	opisy przypadków tzw. case-series, opracowania wtórne (np. poglądowe),	brak
Inne kryteria	publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	publikacje w językach innych niż w kryteriach włączenia	brak

##### 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted header text]

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

[Redacted]			
	<p>[Redacted]</p> <hr/> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p> <hr/> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>



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

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>1</sup> badanie niewłączone do przeglądu wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

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

[Redacted]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]



## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

[Redacted text]

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Giotrif (afatynib) w I linii leczenia chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR, finansowanego w ramach istniejącego programu lekowego leczenia raka płuca.

#### Technika analityczna

[Redacted text]

#### Porównywane interwencje

[Redacted text]

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)  
Wspólna (NFZ + pacjent)

#### Horyzont czasowy

[Redacted text]

#### Dyskontowanie

Koszty 5%, [Redacted text]

#### Koszty

[Redacted text]

#### Model

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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



#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK / NIE	Nie przedstawiono charakterystyki populacji ponad kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populację określono jako „I linia leczenia chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / NIE	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?		
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / NIE	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	brak
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak



[Redacted text block]

#### 4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

##### 4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]





4.4.3. Obliczenia własne agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych afatynibu w ramach programu lekowego leczenia NDRP w I linii leczenia.

#### Populacja

Populację docelową w analizie stanowią dorośli chorzy na lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego (stopień IIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- rozpoznanie gruczolakoraka lub nowotworu z przewagą tego typu histologicznego;
- potwierdzona mutacja genu EGFR;
- stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- brak wcześniejszego leczenia chemioterapią lub terapią celowaną.

[Redacted text block]

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Wspólna (NFZ + pacjent)

#### Horyzont czasowy

[Redacted text block]

#### Koszty

[Redacted text block]

#### Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący: brak refundacji afatynibu w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego;
- scenariusz nowy: refundacja afatynibu we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego leczenia NDRP w I linii leczenia.

[Redacted text block]



## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. 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	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	brak
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	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Brak refundacji AFA.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK / NIE	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	



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

5.3.2. Obliczenia własne agencji

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[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. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla afatynibu

Organizacja, rok	Populacja / wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2014	Monoterapia dorosłych, wcześniej nieleczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR pacjentów z NDRP miejscowozaawansowanym lub przerzutowym z mutacją aktywującą EGFR	<p><b>Zalecenia:</b> Komisja Przejrzystości rekomenduje wpisanie produktu leczniczego Giotrif (afatynib) 20, 30, 40, 50 mg na listę leków refundowanych oraz leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach w leczeniu pierwszego rzutu NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z mutacją aktywującą EGFR.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Istotna korzyść kliniczna we wnioskowanym wskazaniu (SMR important)</li> <li>Brak poprawy korzyści klinicznej we wnioskowanym wskazaniu (ASMR V inexistante)</li> </ul>
SMC 2014	Monoterapia dorosłych, wcześniej nieleczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR pacjentów z NDRP miejscowozaawansowanym lub przerzutowym z mutacją aktywującą EGFR	<p><b>Zalecenia:</b> SMC rekomenduje pełną (100%) refundację afatynibu</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W dwóch badaniach III fazy, u pacjentów z rakiem płuca z mutacją EGFR, afatynib wykazał istotnie wyższą skuteczność w porównaniu do schematów chemioterapii w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego jakim było przeżycie wolne od progresji choroby. Dane dotyczące przeżycia całkowitego są jeszcze przedwczesne. Metaanaliza sieciowa dostarcza pośredniego porównania z innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej.</p> <p>Powyższa rekomendacja uwzględnia instrumenty podziału ryzyka (PAS) które polepszają efektywność kosztową afatynibu. Rekomendacja jest zależna od dalszego obowiązywania instrumentu dzielenia ryzyka w szkockim NHS lub dostępności afatynibu w odpowiadającej lub niższej cenie.</p>
PBAC 2013	Pierwsza linia leczenia miejscowozaawansowanego lub przerzutowego NDRP z mutacją aktywującą EGFR	<p><b>Zalecenia:</b> PBAC rekomenduje wpisanie afatynibu na wykaz leków refundowanych (PBS) na zasadzie minimalizacji kosztów z erlotynibem. Odpowiadające moce leków to 40 mg afatynibu i 150 mg erlotynibu.</p> <p>PBAC rekomenduje następujące kryteria leczenia afatynibem: monoterapia miejscowozaawansowanego lub przerzutowego NDRP (niepłaskonabłonkowy lub bez ustalonego typu NOS) z mutacją aktywującą EGFR, stan sprawności WHO/ECOG 0-2, brak oznak progresji choroby.</p> <p>PBAC rekomenduje aby leczenie afatynibem trwało tylko do wystąpienia progresji choroby. Ponadto rekomendowane jest wykluczenie możliwości stosowania sekwencyjnego innych inhibitorów kinazy tyrozynowej po niepowodzeniu afatynibu.</p> <p>PBAC rekomenduje negocjowanie z wnioskodawcą instrumentów dzielenia ryzyka które uwzględniłyby ryzyko zbytniego rozpowszechnienia i zużycia leku wśród pacjentów z rzadko występującą mutacją EGFR.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Ponowiona oferta cenowa wnioskodawcy jest analogiczna do już zaakceptowanej dla erlotynibu. Priorytetyzacja dostępu do inhibitorów kinazy tyrozynowej u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR sprawi iż leki te znajdą się w algorytmie leczenia w miejscu w którym ich stosowanie przyniesie największą korzyść. Zapewnienie dostępu do tych leków w I linii leczenia będzie również zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej.</p> <p>Według PBAC afatynib w nowej cenie może być uznany za technologię efektywną kosztowo w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie, w związku z wyższością afatynibu w zakresie przeżycia wolnego od progresji, jakości życia, odmiennych profili bezpieczeństwa, pomimo dowodów wskazujących na brak korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego.</p>
NICE 2014	Leczenie miejscowozaawansowanego lub przerzutowego NDRP z mutacją aktywującą EGFR u pacjentów nie leczonych TKI lub chemioterapią.	<p><b>Zalecenia:</b> NICE rekomenduje stosowanie afatynibu jako jednej z opcji leczenia chorych z miejscowozaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją EGFR, wcześniej nieleczonych, pod warunkiem, że producent dostarczy lek po niższej cenie (równiej innej terapii w danym schemacie leczenia NDRP).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dostępne dowody wskazują na zbliżoną skuteczność afatynibu do erlotynibu i gefitynibu. Jednocześnie nie jest możliwe przeprowadzenie oszacowania wskaźnika ICUR dla afatynibu. Komisja poddała krytyce ocenę efektywności kosztowej w oparciu o model przedstawiony przez wnioskodawcę (manufacturer). Przede wszystkim z powodu włączonej populacji (głównie pochodzenia azjatyckiego), która nie przekłada się na praktykę kliniczną w Anglii. Jednocześnie zastosowana metodologia i założenia modelu ekonomicznego (dotyczące proporcjonalnych ryzyk i ekstrapolacji przeżycia wolnego od progresji) mają niekorzystny wpływ na jego wiarygodność. W związku z tym, według autorów rekomendacji oszacowanie najbardziej wiarygodnego wskaźnika ICUR i ocena efektywności kosztowej nie były możliwe.</p>

Ponadto w ramach przeszukiwania odnaleziono dokumenty NCPE 2013 i AWMSG 2013. W dokumentach tych jednakże nie zawarto rekomendacji odnośnie zasadności / braku zasadności refundacji afatynibu.



## 8. Opinie ekspertów

Tabela 40. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Finansowanie z publicznych środków afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (rak gruczolowy lub nowotwór z przewagą gruczolakoraka oraz obecnością mutacji w genie EGFR) w stadium zaawansowania miejscowego z brakiem możliwości stosowania miejscowego postępowania o założeniu radykalnym lub w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) jest uzasadnione. Uzasadnienie dotyczy przede wszystkim stosowania afatynibu w pierwszej linii leczenia, ponieważ wyn ki dwóch badań III fazy LUX-Lung 3, LUX-Lung wykazały – w porównaniu do chemioterapii – możliwość:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (...)</li> <li>• znamiennego zwiększenia wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (...);</li> <li>• korzystnego wpływu na wskaźniki jakości życia chorych oraz zmniejszenie dolegliwości i objawów choroby.</li> </ul> <p>Wpływ afatynibu na czas przeżycia ogólnego nie został dotychczas przedstawiony w sposób ostateczny, co wynika z nieosiągnięcia – w porównaniu do założeń badania – odpowiedniej liczby zdarzeń (zgon). Brak znamiennego wydłużenia czasu przeżycia ogólnego – w porównaniu do chemioterapii – jest utrudniony w związku z zaplanowanym w badaniach „wymiernym” (cross-over) stosowaniem afatynibu u chorych z progresją choroby podczas stosowania chemioterapii w grupie kontrolnej.</p> <p>Niepożądane działania podczas leczenia afatynibem, które występowały u chorych w obu badaniach, mają charakter typowy dla inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (biegunka, wysypka skórna, zapalenie błon śluzowych). Częstość wymienionych objawów niepożądanych jest większa w przypadku afatynibu w porównaniu do gefitynibu i erlotynbu, ale informacje pochodzą jedynie z pośrednich porównań.</p> <p>Dodatkowym czynnikiem, który uzasadnia finansowanie z publicznych środków afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka stanowi wynik pośredniego porównania wobec innych inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (gefityn b i erlotynib), który wskazuje na zbliżony zakres korzyści po leczeniu afatynibem i gefitynibem lub erlotynibem (zmniejszenie ryzyka progresji choroby w przypadku porównania z gefityn b i erlotynibem – odpowiednio – 22% i 9%). Wymienione różnice nie mają cech znamienności, ale potwierdzają porównywalność skuteczności ocenianych leków.</p> <p>Farmakokinetyczne właściwości afatynibu wyróżniają wymieniony lek wśród inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR, co – między innymi – może skutkować mniejszym ryzykiem występowania niekorzystnych interakcji z innymi lekami (np. inhibitory pompy protonowej i leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora H2) stosowanymi u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Afatynib jest tzw. „nieodwracalnym” inhibitorem tyrozynowej kinazy EGFR, co potencjalnie zwiększa przeciwnowotworową aktywność leku w porównaniu do „odwracalnych” inhibitorów (gefitynib i erlotynib) w związku z zmniejszeniem ryzyka występowania oporności. Obecnie prowadzone jest badanie z bezpośrednim porównaniem afatynibu i jednego z „odwracalnych” inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR.”</p>	<p>„Nie dotyczy – finansowanie z publicznych środków afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (rak gruczolowy lub nowotwór z przewagą gruczolakoraka oraz obecnością mutacji w genie EGFR) w stadium zaawansowania miejscowego z brakiem możliwości stosowania miejscowego postępowania o założeniu radykalnym lub w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) jest uzasadnione.”</p>	<p>„Finansowanie z publicznych środków afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (rak gruczolowy lub nowotwór z przewagą gruczolakoraka oraz obecnością mutacji w genie EGFR) w stadium zaawansowania miejscowego z brakiem możliwości stosowania miejscowego postępowania o założeniu radykalnym lub w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) jest uzasadnione z powodu potwierdzenia w badaniach III fazy skuteczności leczenia oraz wykazania możliwości istotnego klinicznie zmniejszenia dolegliwości i objawów choroby (korzystny wpływ na jakość życia chorych).”</p>



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 18.03.2014 r., znak MZ-PLR-460-20307-4/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- GIOTRIF 20 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083397
- GIOTRIF 30 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083434
- GIOTRIF 40 mg tabletki powlekane, 28 tabl., kod EAN 5909991083465

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, leki mają być finansowane we wskazaniu: „Jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR - I linia leczenia” w ramach programu lekowego „Leczenie afatynibem chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (ICD-10 C 34.0)”.

### Problem zdrowotny

Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. non-small lung cancer, NDRP) rozpoznawany jest w ok. 80% przypadków pierwotnych raków płuc. Wyróżnia się następujące podtypy NDRP: płaskonabłonkowy (ang. squamous cell carcinoma, ok. 40%), gruczołowy (ang. adenocarcinoma, ok. 30%), wielkokomórkowy (ang. large cell carcinoma, ok. 10%). NDRP może rozwinąć się z komórek nabłonkowych pod wpływem czynników genetycznych i/lub długoterminowego narażenia na wdychane karcynogeny. Onkogeny mogące mieć wpływ na rozwój NDRP to m.in. mutacje genu EGFR oraz KRAS. Charakterystycznymi objawami są kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenia płuc, ból w klatce piersiowej.

Mutacje aktywujące EGFR występują w rakach gruczołowych u około 10-15% chorych rasy białej i u 30-60% chorych populacji wschodnioazjatyckiej (częściej u kobiet, osób niepalących i chorych na raka gruczołowego). Wg Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Macieja Krakowskiego „stosowanie inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (afatynib, gefitynib i erlotynib) w ramach pierwszej linii leczenia jest wskazane u około 800 chorych rocznie pod warunkiem wiarygodnego potwierdzenia histologicznego typu (rak gruczołowy lub nowotwór z przewagą gruczolakoraka oraz obecność mutacji w genie EGFR).”

O wyborze metody terapeutycznej decyduje ocena zaawansowania choroby. Chorych w stopniu I, II i części w stopniu IIIA poddaje się leczeniu chirurgicznemu (doszczętna resekcja płuca), rozważona może być także radioterapia czy chemioterapia pooperacyjna, ewentualnie przedoperacyjna. Gorzej rokujący pacjenci w stopniu IIIA oraz lepiej rokujący pacjenci w stopniu IIIB powinni otrzymać radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie pacjentów gorzej rokujących w stopniu IIIB oraz w stopniu IV ma charakter wyłącznie paliatywny i stosuje się u nich chemioterapię, inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR w przypadku pacjentów EGFR-pozytywnych, paliatywną radioterapię lub leczenie objawowe. W pierwszoliniowym leczeniu systemowym zazwyczaj wykorzystuje się schematy chemioterapii oparte na związkach platyny.

### Wnioskowana technologia

Afatynib jest silnym i selektywnym, nieodwracalnym inhibitorem receptorów z rodziny ErbB. Afatynib wiąże się kowalencyjnie i nieodwracalnie blokuje przesyłanie sygnałów ze wszystkich homo- i heterodimerów utworzonych przez receptory EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 i ErbB4 z rodziny ErbB. GIOTRIF stosowany w monoterapii jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR.

### Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych oraz opinii eksperta w ramach I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca powinno stosować się schematy chemioterapii oparte na pochodnych platyny, pemetreksed, schematy chemioterapii z bewacuzymabem lub cetuksymabem. U pacjentów z mutacją EGFR zaleca się stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. erlotynib, gefitynib czy afatynib.

---

**Skuteczność kliniczna**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### **Analiza bezpieczeństwa**



### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

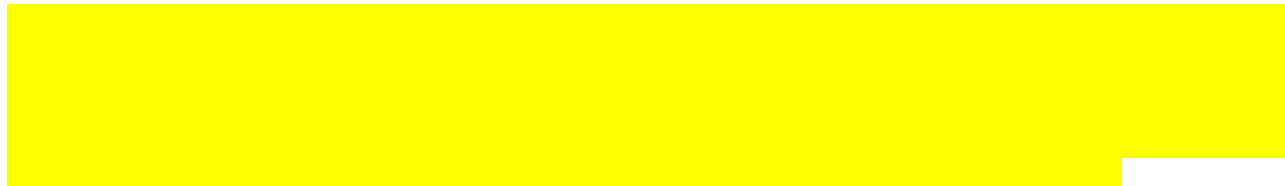
Celem analizy była ocena opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Giotrif (afatynib) w I linii leczenia chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR, finansowanego w ramach programu lekowego leczenia raka płuca.



### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych afatynibu w ramach programu lekowego leczenia NDRP w I linii leczenia.

W analizie rozważono scenariusz istniejący: brak refundacji afatynibu w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego oraz scenariusz nowy: refundacja afatynibu we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego leczenia NDRP w I linii leczenia.



#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Afatynib uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od następujących instytucji: HAS w 2014 r., PBAC w 2013 r., SMC w 2014 r. oraz NICE w 2014 r. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję nie odnaleziono dodatkowych rekomendacji refundacyjnych.

## 11. Źródła

### **Problem decyzyjny**

Szczeklik 2011	Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, Warszawa 2011
PTOK/PUO 2011	Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2012
Jassem 2014	Jassem J. et al. Rola systemowych metod leczenia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: uaktualnione zalecenia ekspertów. „Nowotwory Journal of Oncology” 2014; 64, 1: 61–75

### **Rekomendacje kliniczne**

PUO 2013	Krzakowski M., Warzocha K. et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Via Medica, Gdańsk 2013.
NCCN 2014	Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer (NCCN Guidelines Version 3.2014), <a href="https://www.nccn.org">https://www.nccn.org</a> (dostęp 14.05.2014)
ESMO 2012	Peters S, Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii56–vii64, 2012 <a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii56.full.pdf+html">http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii56.full.pdf+html</a> (dostęp 14.05.2014)
NCI 2014	National Center Institute, Non-Small Cell Lung Cancer Treatment, Stage IIIB NSCLC Treatment, Stage IV NSCLC Treatment. <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page10">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page10</a> , <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page11">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessional/page11</a> (dostęp 14.05.2014)

### **Badania pierwotne**

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

---

**Rekomendacje refundacyjne**

SMC 2014	The Scottish Medicines Consortium (SMC), afatinib 20mg, 30mg, 40mg, 50mg film-coated tablets (Giotrif®) SMC No. (920/13), luty 2014 <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/afatinib_Giotrif_FINAL_November_2013_AMEND_ED_07.03.14_FOR_WEBSITE_.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/afatinib_Giotrif_FINAL_November_2013_AMEND_ED_07.03.14_FOR_WEBSITE_.pdf</a> (dostęp 14.05.2014)
HAS 2014	Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, GIOTRIF 50 mg, comprimé pelliculé, GIOTRIF 40 mg, comprimé pelliculé, GIOTRIF 30 mg, comprimé pelliculé, GIOTRIF 20 mg, comprimé pelliculé, 19 lutego 2014, <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13272_GIOTRIF_PIC_INS_Avis2_CT13272.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13272_GIOTRIF_PIC_INS_Avis2_CT13272.pdf</a> (dostęp 14.05.2014)
PBAC 2013	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Afatinib, tablet, 20mg, 30mg, 40mg and 50mg, (as dimaleate), Giotrif®, lipiec 2013 <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afatinib-first-line-psd-07-2013.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afatinib-first-line-psd-07-2013.pdf</a> (dostęp 14.05.2014)
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence, Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutationpositive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, NICE technology appraisal guidance 310, kwiecień 2014 <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14506/67436/67436.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14506/67436/67436.pdf</a> (dostęp 14.05.2014)

**Inne**

MZ 23042014	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53)
-------------	---



## 12. Załączniki

Załącznik 1. GIOTRIF® (afatynib) w leczeniu I linii chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR. Analiza kliniczna. [redacted]. Warszawa, [redacted]

Załącznik 2. GIOTRIF® (afatynib) w leczeniu I linii chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. [redacted]. Warszawa, [redacted]

Załącznik 3. GIOTRIF® (afatynib) w leczeniu I linii chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.0. [redacted]. Warszawa, [redacted]

Załącznik 4. GIOTRIF® (afatynib) w leczeniu I linii chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR. analiza racjonalizacyjna w ramach programu lekowego. Wersja 1.0. [redacted]. Warszawa, [redacted]

Załącznik 5. GIOTRIF® (afatynib) w leczeniu I linii chorych na NDRP z mutacją aktywującą genu EGFR. Uzupełnienia analizy klinicznej wersji 1.0 i analizy wpływu na system ochrony zdrowia wersji 1.0