Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

Tabrecta (kapmatynib)

we wskazaniu:
w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene*, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny.

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 25/2023
Data ukończenia: 10.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI ..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE ..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

1.1 Przedmiot analizy ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

1.3 Ocena populacji docelowej ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

1.5 Ocena siły interwencji ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

1.6 Ocena ekonomiczna ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

1.7 Ocena niepewności wnioskowania ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

2 PRZEDMIOT ANALIZY ..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

2.1 Informacje podstawowe ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

2.2 Szczegółowe warunki stosowania ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

2.2.1. Przeciwwskazania ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

2.2.2. Diagnostyka ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ ..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY) ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

3.1.3. Kryteria populacji docelowej ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce. ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

3.6 Horizon scanning ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ ..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

4.1 Szacowanie wielkości populacji ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

4.1.1. Opis metodyki ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

4.1.2. Wyniki oszacowań ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

4.2 Podsumowanie szacowania populacji ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH ..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

5.2 Opis badań ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

5.4 Ocena jakości badań ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

5.4.2. Opis komparatora.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

5.4.3. Opis punktów końcowych.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

6.1 Charakterystyka badania .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

6.2 Ocena skuteczności klinicznej .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

6.3 Ocena bezpieczeństwa stosowania .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

6.4 Podsumowanie siły interwencji .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI ..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

7.1.1. Założenia .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

7.1.2. Dane wejściowe .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

7.1.3. Wyniki .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

7.2. Model farmakoekonomiczny .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

7.2.1. Założenia .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

7.2.2. Dane wejściowe .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

7.2.3. Wyniki .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*) .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

8.3. Niepewność dodatkowych danych .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

8.4.Niepewność założeń modelu ekonomicznego .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

9.1. Populacja docelowa .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

10. PIŚMIENNICTWO ..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

11. ZAŁĄCZNIKI ..... Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

11.1. EPAR Tabrecta – wybrane fragmenty.....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
11.3. Diagram selekcji badań ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
11.4. Strategia wyszukiwania analiz HTA ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**
11.5. Diagram selekcji analiz HTA ..... **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

WYKAZ SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)
AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *Adverse events of special interest*)
AlAT	aminotransferaza alaninowa
ANC	bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*)
ASCO	Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology)*
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis)*
BICR	zaślepiony niezależny przegląd (ang. *Blinded Independent Central Review*)
BIRC	zaślepiony niezależny komitet rewizyjny (ang. *Blinded Independent Review Comittee*)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. *cost-effectiveness analysis*)
CHTH	chemioterapia
CR	całkowita odpowiedź (ang. *complete response*)
CTCAE	objawy toksyczności związanych z wcześniejszymi terapiami przeciwnowotworowymi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life year*)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*)
ECOG	(ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor)*
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz dot. jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Qulaity of Life Questionnaire-Core 30*)
EORTC QLQ-LC13	kwestionariusz dot. jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13*)
EQ-5D-5L	kwestionariusz dot. jakości życia (ang. The EQ-5D-5L descriptive system uses the same five dimensions as the EQ-5D-3L but has two extra levels of severity in each dimension)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. *European Society for Medical Oncology*)
FAERS	System raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)

GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. *global burden of disease*)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*)
ICI	inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego (ang. *immune checkpoint inhibitors*)
IHME	Instytut Metryk Zdrowia i Ewaluacji (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*)
ILD	śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease*)
IND	badanie nowego leku (ang. *investigational new drug*)
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*)
MET	przejście mezenchymalno epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition*)
METex14	mutacja prowadząca do pominięcia egzonu 14 w genie EGFR
N/A	nie dotyczy (ang. *not applicable*)
NCCN	Krajowa Kompleksowa Sieć ds. Chorób Nowotworowych (ang. *National Comprehensive Cancer Network*)
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *next-generation sequencing*)
NICE	Brytyjska publiczna organizacja pozarządowa (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*)
ORR	wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate*)
OS	całkowite przeżycie (ang. *overall survival*)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PA	Prezes Agencji
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*)
PR	częściowa odpowiedź (ang. *partial response*)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years Gained*)
QALYs	lata życia skorygowane i jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*)
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomized controlled trial*)
RECIST	(ang. *Response Evaluation in Solid Tumors*)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*)
RP	Rada Przejrzystości
RT	radioterapia
RT-PCR	PCR w czasie rzeczywistym (ang. *Real-time PCR*)
SD	choroba stabilna (ang. *stable disease*)
TTDD	czas do ostatecznego pogorszenia (ang. *time to definitive deterioration*)

TTR	czas do odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
YLL	Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Tabrecta (tabletki; 150 mg – 60 szt./opakowanie, 150 mg – 120 szt./opakowanie, 200 mg – 60 szt./opakowanie, 200 mg – 120 szt./opakowanie), którego substancją czynną jest kapmatynib, został zarejestrowany w następującym wskazaniu:

- w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene*, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dorosłych osób z NDRP oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) z mutacją METex14 (mutacją prowadzącą do pominięcia egzonu 14 w genie MET) jest rzadkim podtypem tej choroby (stanowi ok. 3% wszystkich NDRP), najczęściej nieoperacyjnym, w zaawansowanym stadium. Dysregulacja genu MET jest uważana za czynnik złego rokowania. Ponadto donosi się, że mutacja MET jest niezależnie związana z odrębnym i bardziej agresywnym fenotypem klinikopatologicznym w porównaniu z innymi mutacjami występującymi w NDRP. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – choć pierwsze diagnozy pojawiają się już u 30-latków – nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety). W stopniu IV mediana czasu przeżycia wynosi 10–12 miesięcy. Produkt leczniczy Tabrecta został dopuszczony do obrotu 22.06.2022 r. Stosowane dotychczas schematy leczenia to te dla zaawansowanego NDRP bez wskazania na mutacje genowe.

1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków NDRP z mutacją METex14 w genie kodującym EGFR, w stadium zaawansowanym oszacowano na 260 (100–410) osób rocznie.

Lek stosowany jest do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym ok. 5,5 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 11 miesięcy) – nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 120 osobo-lat. Od drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 240 osobo-lat.

Obliczenia nie biorą pod uwagę, że lek Tabrecta stosowany będzie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Eksperci kliniczni oszacowali, iż populacja docelowa wynosić będzie 100–150 chorych rocznie. Oszacowana przez ekspertów populacja została przyjęta jako wariant minimalny obliczeń.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Pomimo uzyskania dobrej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE, przydatność badania GEOMETRY MONO-1 do wnioskowania o skuteczności leczenia preparatem Tabrecta jest znacznie ograniczona z uwagi na brak komparatora. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością. Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

1.5 Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu GEOMETRY MONO-1 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w kohortach 4+6 w miesiącach 3., 6., 9., 12. oraz 24. było równe odpowiednio 90,9%; 77,3%; 66,5%; 58,7% oraz 37,9%. Mediana OS wynosiła 14,85 miesiąca. Mediana PFS (w momencie odcięcia danych dnia 18.09.2020 r.) wynosiła 6,60 miesiąca (95% CI: 4,70–8,18). Osiągnięty w badaniu ORR to 44%, jednak w ocenie BICR u żadnego z pacjentów nie potwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), w przeciwieństwie do oceny badacza, który stwierdził całkowitą odpowiedź u 1 pacjenta. Wykazano również, że czas trwania odpowiedzi (DoR) równy lub dłuższy niż 6 miesięcy osiągnięto u 61,4% populacji włączonej do analizy skuteczności (ocena BICR). Mediana DoR wyniosła 8,38 miesiąca wg oceny badaczy i 9,72 miesiąca wg BICR.

Ocena bezpieczeństwa w EPAR wskazała, iż wśród populacji z mutacją MET 90,6% pacjentów zgłosiło zdarzenie niepożądane najprawdopodobniej związane ze stosowaniem leku. Natomiast u wszystkich pacjentów zgłoszonych do badania A2201 zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłoszono u 86,9%. Łącznie 107 spośród 160 pacjentów z mutacją MET (66,9%) zgłosiło co najmniej jedno AESI, w tym 38 pacjentów stopnia 3 lub 4. 32,5% pacjentów zdecydowało się na zmianę/dostosowanie dawki ze względu na występujące AESI. 8,8% pacjentów wymagało trwałego przerwania leczenia, a 16,3% pacjentów wymagało przerwania leczenia na czas poradzenia sobie z występującymi AESI.

Stosowanie kapmatynibu wpływało na poprawę związaną z objawem kaszlu, opóźnieniem czasu do pogorszenia objawów płucnych i zachowaną QoL. Wyniki analizy jakości życia uzyskane w niekontrolowanym badaniu rejestracyjnym nie są jednak całkowicie wiarygodne. Badanie prowadzone metodą otwartej próby oraz brak komparatora, wpływają na ograniczenia wnioskowania.

Tepmetko i Tabrecta, które zostały zarejestrowane przez EMA w tożsamych wskazaniach. W związku z tym Analitycy Agencji podjęli się przedstawienia porównania sił obu ocenianych interwencji. Analiza jakości życia wskazała, iż zmniejszenie nasilenia objawów odczuwanych przez pacjentów było większe w przypadku stosowania tepotynibu niż kapmatynbiu. Mediana OS dla tepotynibu i kapmatynibu wyniosła odpowiednio 19,7 oraz 14,9 miesiąca. Mediana PFS wyniosła 10,8 mies. wśród pacjentów przyjmujących tepotynib. Mediana PFS w efekcie terapii kapmatynibem była niemal dwa razy krótsza (ok. 5,5 mies.). Profil bezpieczeństwa obydwu interwencji był zbliżony w aspekcie występowania TEAEs i TR TEAEs. Występują jednak różnice związane ze zdarzeniami niepożądanymi 3./4. stopnia oraz prowadzącymi do przerwania leczenia/zgonu pacjenta. Odsetek TEAEs ≥3. stopnia podczas terapii lekami Tepmetko i Tabrecta to odpowiednio 60,1% i 73,1%. 24% stosujących tepotynib przedwcześnie zakończyło leczenie. 12,4% populacji chorych na NDRP METex14 w badaniu rejestracyjnym (19,4% przyjmujących kapmatynib) Tepmetko doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Odsetek zgonów w wyniku zdarzeń niepożądanych z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tabrecta wyniósł 3,8%. Należy podkreślić jednak, że przestawione porównanie ma jedynie charakter poglądowy i możliwość wnioskowania na jego podstawie jest znacznie ograniczona.

1.6 Ocena ekonomiczna

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Tabrecta.

Najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii kapmatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, który – na podstawie dostępnych danych – estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych z badania i przy założeniu rozkładu Weibulla, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego, np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 0,90 (10,8 miesiąca).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok. PLN/LYG,

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim i

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok.

Tabrecta i Tepmetko stosowane w tym samym wskazaniu stanowią technologie komparatywne. Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim dla Tepmetko wyniósł ok . Natomiast ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok.

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje również wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Obecnie inne agencje HTA nie przeprowadziły analiz farmakoekonomicznych dotyczących efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że we Francji kapmatynib uzyskał negatywną ocenę. Kapmatynib uznano za lek niespełniający kryteriów określonych w art. L.5121-12 kodeksu opieki zdrowotnej. Komisja uznała, że dostępne jest już odpowiednie leczenie we wnioskowanym wskazaniu oraz lek nie może być uznany za innowacyjny ze względu na niski poziom dowodów naukowych pochodzących ze wstępnych wyników badania II fazy i brak danych porównawczych pozwalających na ilościową ocenę jego korzyści terapeutycznych. Pozostałe rekomendacje, z wyjątkiem rekomendacji Walii, są w trakcie oceny. W Wielkiej Brytanii zawieszono ocenę dotyczącą leku Tabrecta ze względu na niedostarczenie przez wnioskodawcę dowodów niezbędnych do jej przeprowadzenia.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiona próba.
- Krótki okres obserwacji pacjentów objętych badaniem (badanie niezakończone).
- Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

- Badanie było prowadzone w Polsce.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. *European Public Assessment Report*, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Tabrecta 150 mg tabletki powlekane w blistrach, 60 szt./op, lub 120 szt./op.; Tabrecta 200 mg tabletki powlekane w blistrach, 60 szt./op, lub 120 szt./op, brak numeru EAN.
Substancja czynna	kapmatynib
Oceniane wskazanie	W leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene*, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny. Kod ICD-10: **C**34.1, **C**34.2, **C**34.3, **C**34.8, **C**34.9 Kod ICD-11: 2C25.0, 2C25.2, 2C25.3, 2C25.Y, 2C25.Z
Kryteria diagnostyczne	Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TABRECTA należy potwierdzić występowanie mutacji pomijających METex14 za pomocą zatwierdzonej metody testowej.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Tabrecta wynosi 400 mg doustnie dwa razy na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku. Leczenie należy kontynuować w oparciu o indywidualne bezpieczeństwo stosowania i tolerancję oraz tak długo, jak pacjent odnosi korzyści kliniczne z terapii. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Tabrecta lub wystąpienia wymiotów, nie należy uzupełniać pominiętej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę w wyznaczonym czasie.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Kapmatynib jest inhibitorem receptorowej kinazy tyrozynowej MET. Kapmatynib hamuje fosforylację MET (zarówno autofosforylację, jak i fosforylację aktywowaną przez ligand, czynnika wzrostu hepatocytów [HGF]), fosforylację białek zstępującego szlaku sygnałowego zachodzącą za pośrednictwem MET, jak również proliferację i przeżycie komórek nowotworowych zależnych od MET.
Grupa ATC	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: **L**01EX17
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	20.06.2022 r. Tabrecta 150 mg tabletki powlekane w blistrach, 60 szt./op, lub 120 szt./op.; Tabrecta 200 mg tabletki powlekane w blistrach, 60 szt./op, lub 120 szt./op, - EU/1/22/1650/001-004.
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg, Niemcy Lek Pharmaceuticals d.d., Trimlini 2D, 9220 Lendava, Słowenia Novartis Farmacéutica S.A., Gran Via de les Corts Catalanes, 764, 08013 Barcelona, Hiszpania

Źródło: Opracowanie na podstawie ChPL Tabrecta https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tabrecta-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 28.10.2022]; EPAR Tabrecta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tabrecta-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.10.2022].

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, przeciwskazaniami do stosowania leku Tabrecta są nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, krospowidon, powidon, stearynian magnezu, krzemionka koloidalna, laurylosiarczan sodu, hypromeloza, dwutlenek tytanu (E171), makrogol, talk, żółty tlenek żelaza (E172), czerwony tlenek żelaza (E172), czarny tlenek żelaza (E172).

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tabrecta, diagnostyka przy kwalifikacji do leczenia kapmatynibem powinna obejmować:

- potwierdzenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz występowania mutacji pomijających METex14 z wykorzystaniem zatwierdzonego i rzetelnego testu PCR w czasie rzeczywistym (RT-PCR), opracowanego w celu wykrycia MET z usuniętym egzonem 14 w mRNA pochodzącym z tkanki ludzkiej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie. Test ten jest wskazany jako pomocniczy przy doborze pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w którym występuje mutacja MET powodująca usunięcie całego egzonu 14 (141 zasad) z zachowaniem ramki odczytu mRNA, do leczenia kapmatynibem;
- przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tabrecta lekarz przeprowadzi badania krwi, aby sprawdzić czynność wątroby (w tym oznaczenie aktywności AspAT, AlAT i stężenia bilirubiny całkowitej) i trzustki pacjenta;

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Tabrecta w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 w zależności od sytuacji klinicznej;*
- *morfologię krwi z rozmazem;*
- *oznaczenie stężenia elektrolitów;*
- *oznaczenie stężenia kreatyniny;*
- *EKG.*

Metoda RT PCR oraz NGS są objęte refundacją w ramach wykazu badań genetycznych w chorobach nowotworowych (m.in. w ICD-10: C34 – z rozszerzeniami do pięciu znaków) zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne.

2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tabrecta, monitorowanie podczas leczenia kapmatynibem powinno obejmować:

- monitorowanie stanu pacjentów pod kątem działań niepożądanych podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Tabrecta z silnymi inhibitorami CYP3A, w tym, lecz nie ograniczonych do klarytromycy, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinawiru z rytonawirem, nefazodonu, nelfinawiru, pozakonazolu, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, telitromycyny, werapamilu i worykonazolu;
- monitorowanie pacjentów pod kątem nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na śródmiąższową chorobę płuc;
- monitorowanie prób czynnościowych krwi (w tym AspAT, AlAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej).

Komentarz analityków:

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Tabrecta oraz w opinii analityków Agencji należałoby rozważyć dodatkowo (do konsultacji z ekspertami klinicznymi):

- *morfologię krwi z rozmazem;*

- *oznaczenie stężenia kreatyniny;*
- *oznaczenie stężenia albumin;*
- *oznaczenie aktywności amylazy i lipazy trzustkowej;*
- *badanie obrazowe konieczne do oceny zmian według kryteriów RECIST 1.1 w zależności od sytuacji klinicznej;*
- *EKG.*

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

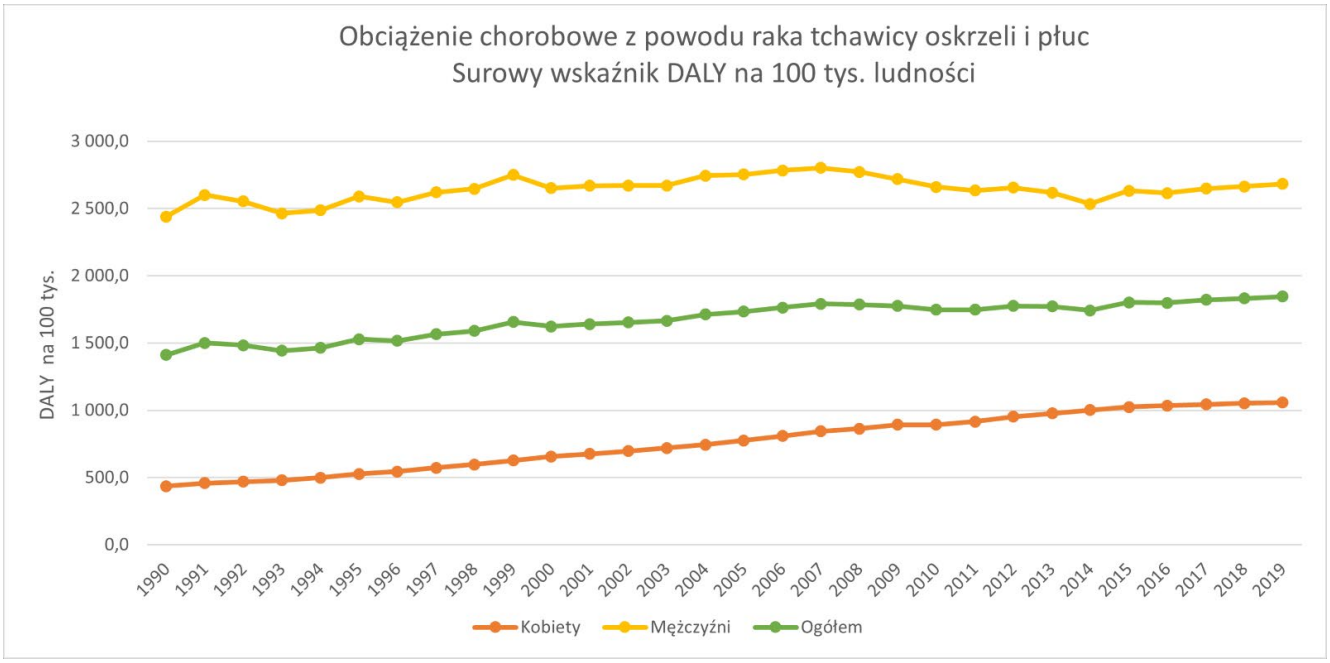
Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Tabrecta tj. zaawansowany niedrobnokomórkowy raki płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene*, METex14), wymagający terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Rak tchawicy, oskrzeli i płuca C33, C34-C34.92, Z12.2, Z80.1-Z80.2, Z85.1-Z85.20. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 78,1/100 tys. ludności (95% CI: 65,4-92,9) nowych przypadków, chorobowość związana z: Rak tchawicy, oskrzeli i płuca C33, C34-C34.92, Z12.2, Z80.1-Z80.2, Z85.1-Z85.20 wynosiła odpowiednio 78,8 na 100 tys. ludności (95% CI: 65,8-94,0) u obu płci.

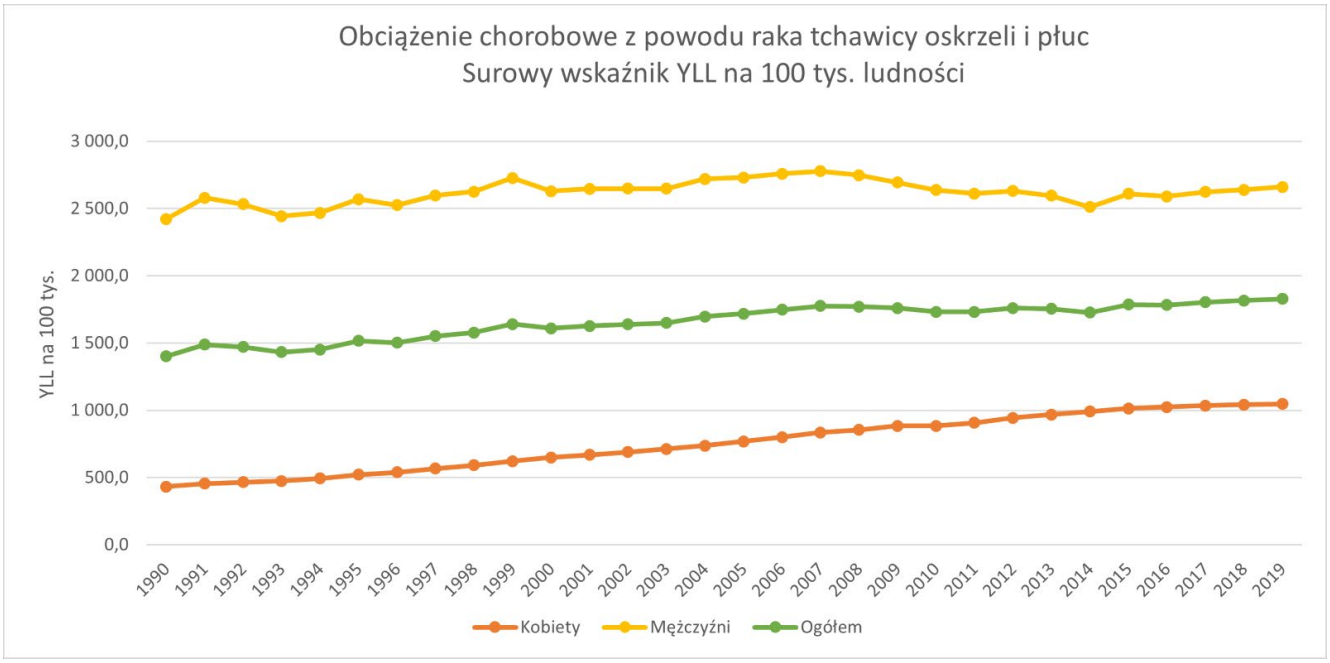
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
  - Ogółem: 709 154,4 (585 977,9–846 722,8);
  - Kobiety: 209 754,9 (165 023,1–266 829,9);
  - Mężczyźni: 499 399,5 (388 812,2–626 534,7).

  W tym:
- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
  - Ogółem: 702 584,7 (579 778,4–839 729,5);
  - Kobiety: 207 717,7 (163 187,6–265 054,7);
  - Mężczyźni: 494 867,0 (384 736,8–621 947,5).

Wykres trendu dla DALY i YLL przedstawiono na Wykres 1, a bezwzględne wartości DALY i YLL szacowane dla roku 2019 dla osób z rakiem tchawicy, oskrzeli i płuca przedstawia Tabela 3.





Źródło: http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp: 22.09.2022].

Wykres 1. DALYs oraz YLLs z powodu raka tchawicy, oskrzeli i płuc w Polsce w latach 1990–2019

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla raka tchawicy, oskrzeli i płuca zostały oszacowane w zależności od faz choroby, a ich średnie wartości dla poszczególnych faz przedstawiono w Tabela 2.

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Rak tchawicy, oskrzeli i płuc	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

Źródło: http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool, [dostęp: 28.10.2022].

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z rakiem tchawicy, oskrzeli i płuca

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	207 717,7	494 867,0	702 584,7
DALY	209 754,9	499 399,5	709 154,4

Źródło: http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool, [dostęp: 28.10.2022].

Podsumowanie:

Wskaźniki DALYs oraz YLLs należy traktować jako orientacyjne z uwagi na ograniczone możliwości bazy GBD, w której nie ma informacji o obciążeniu chorobowym w specyficznym wskazaniu, jakim jest NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego. GBD 2019 uwzględnia jednostkę chorobową poszerzoną w stosunku do ocenianej, tj. rak tchawicy, oskrzeli i płuc, dotyczy ona bardziej ogólnej populacji.

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Rak niedrobnokomórkowy płuca, NDRP:

ICD-10: C34.1 Nowotwór złośliwy płata górnego płuca lub oskrzela płatowego górnego, C34.2 Nowotwór złośliwy płata środkowego płuca lub oskrzela płatowego środkowego, C34.3 Nowotwór złośliwy płata dolnego płuca lub oskrzela płatowego dolnego, C34.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca, C34.9. Nowotwór złośliwy oskrzela lub płuca, umiejscowienie nieokreślone.

ICD-11: 2C25.0 Gruczolakorak oskrzeli lub płuc (*Adenocarcinoma of bronchus or lung*); 2C25.2 Rak płaskonabłonkowy oskrzeli lub płuc (*Squamous cell carcinoma of bronchus or lung*); 2C25.3 Rak wielkokomórkowy oskrzeli lub płuc (*Large cell carcinoma of bronchus or lung*); 2C25.Y Inne określone nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc (*Other specified malignant neoplasms of bronchus or lung*), 2C25.Z Nowotwory złośliwe oskrzeli lub płuc, nieokreślone (*Malignant neoplasms of bronchus or lung, unspecified*) & XA57M6 & XH1DU4 Inne określone nowotwory złośliwe oskrzela lub płuca/ Płuco/ Niedrobnokomórkowy rak (*Other specified malignant neoplasms of bronchus or lung/ Lung/ Non-small cell carcinoma*).

Etiologia

Głównym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka płuca jest narażenie na rakotwórcze substancje zawarte w dymie tytoniowym wywołane czynnym lub biernym paleniem papierosów, ale także (choć w mniejszym stopniu)

ekspozycja na niektóre fizyczne i chemiczne czynniki środowiskowe, tj. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe; czy predyspozycje genetyczne (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnieniu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA)[1]. Mutacje pomijające METex14 najczęściej zgłaszane są wśród osób starszych chorujących na NDRP[2], jednak wśród wszystkich mutacji u osób chorujących na NDRP pojawiają się stosunkowo rzadko (u ok. 3% chorujących).

Rozpoznanie

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zaawansowanego NDRP podkreślają rolę diagnostyki genetycznej w doborze leczenia systemowego. W przypadku konieczności potwierdzenia obecności mutacji MET diagnostyka poszerzana jest o ocenę genów z wykorzystaniem materiału tkankowego lub – w przypadku potwierdzenia dostatecznej liczby komórek w preparacie – badania cytologicznego (preferowany jest materiał cytologiczny zatopiony w bloku parafinowym). Niezbędne jest potwierdzenie dostatecznej liczby komórek w badanym preparacie (utkanie nowotworowe powinno stanowić przynajmniej 20%)[3].

Mutacje prowadzące do pominięcia egzonu 14 w MET oznacza się z użyciem testu PCR w czasie rzeczywistym (RT-PCR), opracowanego w celu wykrycia MET z usuniętym egzonem 14 w mRNA pochodzącym z tkanki ludzkiej utrwalonej w formalinie i zatopionej w parafinie. Test ten jest wskazany jako pomocniczy przy doborze pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w którym występuje mutacja MET powodująca usunięcie całego egzonu 14 (141 zasad) z zachowaniem ramki odczytu mRNA, do leczenia kapmatynibem[4].

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych praktyki klinicznej ESMO z 2020 r. mutacja METex14 jest częściej (choć nie wyłącznie) rozpoznawana w niedrobnokomórkowym raku płuca z potwierdzonym typem histologicznym gruczolakoraka (ang. *adeonocarcinoma*) i raka sarkoidalnego (ang. *sarcomatoid carcinoma*). Ponadto potwierdzenie mutacji METex14 wyklucza występowanie mutacji w innych genach związanych z NDRP, tj. EGFR, ALK czy BRAF[5].

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Rak płuca we wczesnej fazie rozwoju przebiega najczęściej bezobjawowo. Objawy ogólnoustrojowe ujawniają się późno, są to: postępujący ubytek masy ciała i osłabienie. W przypadku miejscowego wzrostu raka objawy obejmują: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, nawracające zapalenia płuc; w zależności od umiejscowienia guza – zespół żyły głównej górnej, ból opłucnowy, ból barku i zespół Hornera, zaburzenia rytmu serca, chrypka, dysfagia; w zaawansowanych stadiach choroby objawy przedmiotowe zmian w płucach. Objawy związane z przerzutami to m.in. powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych, ból kości; w razie przerzutów w obwodowym układzie nerwowym – ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne, zmiany zachowania i zaburzenia osobowości; w razie przerzutów w wątrobie – jej powiększenie, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczka. Z zespołów paranowotworowych występujących w przebiegu raka płuca wymienić można m.in. endokrynologiczne (zespół Cushinga, zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny, zespół rakowiaka, hiperkalcemia, itp.), nerwowo-mięśniowe (neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory móżdżku, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, zapalenie wielomięśniowe), skórne (rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa), kostne (osteoartopatia przerostowa, palce pałeczkowate), naczyniowe (wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia), hematologiczne (niedokrwistość, zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego)[6].

W przypadku zaawansowanej choroby (zwykle nieresekcyjne stopnie IIIB i IV), nie można oczekiwać wyleczenia z powodu rozległości choroby, a leczenie systemowe jest podawane w celu złagodzenia objawów i przedłużenia życia. Mediana całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) wśród pacjentów chorujących na NDRP z mutacją METex14, którzy nigdy nie otrzymali leczenia opartego na inhibitorze MET wynosiła od 8 do 11 miesięcy.

[1]Wytyczne PTOK 2021:http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 26.09.2022].
[2]EPAR Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.09.2022].
[3]Wytyczne PTOK 2021:http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 26.09.2022].
[4] EPAR Tabrecta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tabrecta-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.10.2022].
[5]Wytyczne ESMO 2020: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31710-7/pdf [dostęp: 24.11.2022].
[6] Interna Szczeklika, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1. [dostęp 28.10.2022].

Epidemiologia[7]

Od dziesięcioleci rak płuc jest jednym z najczęstszych nowotworów na świecie. NDRP stanowi około 85% wszystkich przypadków raka płuc i jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. W Europie rak płuc jest najczęstszą przyczyną zgonów związaną z rakiem i odpowiada około 384 000 (20%) zgonów w 2020 r. U większości pacjentów z NDRP choroba zostaje rozpoznana za późno (choroba miejscowo zaawansowana lub przerzutowa), przez co nie kwalifikują się oni do operacji.

Mutacja METex14 jest uznawana za czynnik onkogenny w zaawansowanym NDRP. Jest to rzadka mutacja, która stanowi około 3% wszystkich NDRP i zwykle występuje niezależnie od innych czynników molekularnych.

Wyniki zawarte w przeglądzie systematycznym dotyczącym klinicznopatologicznych konsekwencji mutacji METex14 w NDRP sugerują, że częściej NDRP z mutacją prowadzącą do pominięcia egzonu 14 w genie MET, jest rozpoznawany u pacjentów starszych (ok. 65–76 lat) oraz dominuje wśród kobiet[8].

Aktualne postępowanie medyczne

Wg EPAR Tabrecta:

Leczenie pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym NDRP jest na ogół analogiczne do leczenia pacjentów z przerzutowym NDRP (IV stopień). Najczęstszym schematem przy leczeniu NDRP z mutacją kierunkową METex14 jest leczenie rutynowe oparte na inhibitorach immunologicznego punktu kontrolnego (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICI) i/lub chemioterapii. W dniu 16.02.2022 r. do obrotu w UE w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), którzy posiadają mutacje METex14 został dopuszczony produkt Tepmetko.

Wg PTOK:

NDRP – IV stopień:

Leczenie ma charakter paliatywny – w zależności od sytuacji klinicznej można rozważyć CHTH (chemioterapię), leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib, ozymertynib), ALK (kryzotynib) i ROS1 (niwolumab, pembrolizumab), immunoterapii, paliatywnej RT lub leczenie objawowe; u chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest **leczenie ukierunkowanie molekularnie;**

- Pierwsza linia leczenia systemowego:
  - CHTH (cisplatyna + etopozyd/winorelbina/gemcytabina/docetaksel/paklitaksel/pemtreksed; u chorych z przeciwwskazaniami karboplatyna zamiast cisplatyny);
  - leczenie ukierunkowane molekularnie (brak wytycznych w stosunku do zmian z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego);
  - immunoterapia.
- Druga linia leczenia systemowego:
  - CHTH (docetaksel lub pemetreksed – u chorych bez zaburzeń genów EGFR, ALK i ROS1 oraz z progresją po wcześniejszej paliatywnej CHTH),
  - leczenie ukierunkowane molekularnie (docetaksel + nintedanib; mutacja w EGFR – inhibitory kinazy tyrozynowej I lub II generacji, jeśli chorzy nie otrzymywali tych leków we wcześniejszej linii/ ozymertynib, gdy doszło do progresji po pierwszej linii leczenia po użyciu inhibitorów I lub II generacji; mutacja ALK i ROS1 – kryzotynib);
  - immunoterapia (niwolumab lub atezolizumab);
  - paliatywna RT;
  - postępowanie objawowe.

[7]EPAR Tabrecta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tabrecta-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 28.10.2022].
[8]H.G.Vuong et al., *Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer – A systematic review and meta-analysis*, Lung Cancer 2018; 123: 76–82.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Tabrecta

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/rozpoczęcia leczenia/badania przy kwalif kacji	
Kobiety i mężczyźni w wieku ≥18 lat (lub osiągnięta pełnoletniość zgodnie z lokalnymi prawami i przepisami, jeśli pełnoletność wynosi więcej niż 18 lat, np. ≥20 lat w Japonii).	4.1 Wskazania do stosowania: Do stosowania u dorosłych pacjentów.
Pacjenci z NDRP w stadium IIIB lub IV (dowolna histologia) w momencie włączenia do badania. Pacjenci z potwierdzoną histologicznie lub cytologicznie diagnozą NDRP: • receptor EGFR typu dz kiego (bez delecji w eksonie 19 i substytucji L858R w eksonie 21); • negatywny status ALK. Pacjenci z mutacjami MET (z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego w osoczu i/lub tkankach, jak określono w centralnym laboratorium lub za pomocą testu o odpowiednim statusie prawnym).	4.1 Wskazania do stosowania: „(…) w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno nabłonkowego". 4.2 Dawkowanie i sposób podawania: „Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym TABRECTA należy potwierdzić występowanie mutacji pomijających METex14 za pomocą zatwierdzonej metody testowej". 5.1 Właściwości farmakokinetyczne. *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo*: „W kohortach z mutacjami MET kwalifkowani chorzy z NDRP musieli posiadać receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) typu dz kiego (bez delecji w egzonie 19 i substytucji L858R w egzonie 21) negatywny status kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) mutację om jającą METex14(…)"
Pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na jedną lub dwie wcześniejsze linie leczenia ogólnoustrojowego w zaawansowanej chorobie (kohorty 1a, 1b, 2, 3, 4). Pacjenci po niepowodzeniu jednej, wcześniejszej linii terapii (kohorta 6). Pacjenci nieleczeni w pierwszej linii terapii (kohorta 5a, 5b, 7). Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako udokumentowaną progresję choroby lub nietolerancję leczenia. Leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu było uważane za część chemioterapii pierwszego rzutu, jeśli podawano je pacjentom z udokumentowaną odpowiedzią lub stabilną chorobą (SD) przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Neoadiuwantowe i uzupełniające leczenie ogólnoustrojowe były liczone jako poprzednia linia leczenia, jeśli nawrót wystąpił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia neoadiuwantowego lub uzupełniającego leczenia ogólnoustrojowego.	4.1 Wskazania do stosowania: „(…) w leczeniu pacjentów (…), którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny." W ChPL nie uszczegółowiono bardziej kryteriów dot. linii leczenia.
Choroba możliwa do oceny radiologicznej wg RECIST v1.1.	4.1 Wskazania do stosowania: „w leczeniu pacjentów (…) z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca." 5.1 Właściwości farmakokinetyczne. *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo*: „W kohortach z mutacjami MET kwalifikowani chorzy z NDRP musieli posiadać (…) przynajmniej jedną mierzalną zmianę zgodnie z definicją podaną w kryteriach oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) wersja 1.1."
Pacjenci, u których nastąpiła poprawa do stopnia ≤1 ze wszystkich objawów toksyczności związanych z wcześniejszymi terapiami przeciwnowotworowymi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, wersja 4.03). Pacjenci z łysieniem dowolnego stopnia mogli zostać włączeni do badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Osoby z prawidłową czynnością narządów, w tym następujące wyn ki badań laboratoryjnych podczas wizyty przesiewowej: • bezwzględna liczba neutrofili (ANC) ≥1,5 x 10^9/L; • płytki krwi ≥75 x 10^9/L; • hemoglobina (Hgb) >9 g/dl; • klirens kreatyniny ≥45 ml/min; • bilirubina całkowita ≤1,5 x górna granica normy (GGN); • aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) ≤3 x GGN, z wyjątkiem pacjentów z przerzutami do wątroby; • aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤3 x GGN, z wyjątkiem pacjentów z przerzutami do wątroby; • fosfataza alkaliczna (ALP) ≤5 x GGN; • amylazy w surowicy stopnia ≤2;	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowanie: „Należy wykonać próby czynnościowe wątroby (w tym oznaczenie aktywności AlAT, AspAT i stężenia bilirubiny całkowitej) przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie raz na miesiąc lub według wskazań klinicznych, (…)". W ChPL nie uszczegółowiono bardziej kryteriów dotyczących wykonywanych badań diagnostycznych przed właczeniem do badania.

Badanie rejestracyjne	ChPL
• stężenie lipazy w surowicy ≤ GGN; • glukoza na czczo ≤175 mg/dl; Dodatkowo pacjenci powinni mieć w granicach normy wyn ki badań: potasu, magnezu, fosforu, wapnia (skorygowanego o albuminę w surowicy).	
Status sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–1.	5.1 Właściwości farmakokinetyczne. *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo*: „W kohortach z mutacjami MET kwalifikowani chorzy z NDRP musieli posiadać (…) stan sprawności (PS) według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 do 1.”
Uczestnicy zdolni i gotowi do przestrzegania wizyt, planu leczenia i badań laboratoryjnych.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/monitorowania leczenia	
Wcześniejsze leczenie kryzotynibem lub innym inhibitorem MET lub HGF.	Brak odniesienia w ChPL.
Znana nadwrażliwość na którąkolwiek substancje pomocniczą kapmatynibu (krospowidon, mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, powidon, siarczan dodecylu sodu, stearynian magnezu, koloidalny dwutlenek krzemu i różne prem ksy).	4.3 Przeciwskazania: „Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza m krokrystaliczna, mannitol, krospowidon, powidon, stearynian magnezu, krzemionka koloidalna, laurylosiarczan sodu, hypromeloza, dwutlenek tytanu (E171), makrogol, talk, żółty tlenek żelaza (E172), czerwony tlenek żelaza (E172), czarny tlenek żelaza (E172).”
Pacjenci z potwierdzoną mutacją EGFR, która może wykazać wrażliwość na leczenie anty-EGFR (delecja w eksonie 19 lub substytucja L858R w eksonie 21). Pacjenci z potwierdzoną rearanżacją genu ALK, która może wykazać wrażliwość na leczenie anty-ALK.	5.1 Właściwości farmakokinetyczne. *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo*: „W kohortach z mutacjami MET kwalifikowani chorzy z NDRP musieli posiadać receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) typu dz kiego (bez delecji w egzonie 19 i substytucji L858R w egzonie 21), negatywny status kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK), mutację om jającą METex14(…)”
Pacjenci z objawowymi przerzutami do mózgu: niestabilni neurologicznie; którzy wymagali zwiększenia dawki steroidów w ciągu 2 tygodni; którzy mieli wykonaną stereotaktyczną radiochirurgię/stereotaktyczną radiochirurgię nożem gamma w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem terapii.	5.1 Właściwości farmakokinetyczne. *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo*: „(…) Pacjenci z objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), którzy byli niestabilni neurologicznie lub u których konieczne było zwiększenie dawki steroidów podczas 2 wcześniejszych tygodni w celu kontroli objawów ze strony OUN (…) nie byli kwalifikowani do badania”.
Obecność lub historia nowotworowego zapalenia opon mózgowych.	Brak odniesienia w ChPL.
Obecność lub historia nowotworu złośliwego innego niż NDRP, który został zdiagnozowany i (lub) wymagał leczenia w ciągu ostatnich 3 lat. Wyjątkiem od tego wyłączenia są: rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy w pełni resekcjonowany oraz rak *in situ* dowolnego rodzaju.	Brak odniesienia w ChPL.
Klinicznie istotne, niekontrolowane choroby serca, w tym jedna z następujących chorób: • niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • historia udokumentowanej zastoinowej niewydolności serca (klasyfikacja czynnościowa III–V wg *New York Heart Association*, NYHA); • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, definiowane jako skurczowe ciśnienie krwi ≥160 mmHg i (lub) rozkurczowe ciśnienie krwi ≥100 mmHg, z lekami przeciwnadciśnieniowymi lub bez nich. Wprowadzenie lub dostosowanie leków przeciwnadciśnieniowych było dozwolone przed badaniem przesiewowym; • arytmie komorowe; • zaburzenia rytmu nadkomorowego i guzowego, których nie można kontrolować lekami; • inne zaburzenia rytmu serca, których nie można kontrolować lekami; • QTcF ≥450 ms (osoby płci męskiej), ≥460 ms (osoby płci żeńskiej) w przesiewowym EKG (jako średnia trzykrotności EKG).	5.1 Właściwości farmakokinetyczne. *Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo*: „(…) pacjenci ze znamienną klinicznie niekontrolowaną chorobą serca (…) nie byli kwalif kowani do badania.”.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Radioterapia klatki piersiowej w polach płucnych ≤4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia kapmatynibem lub u pacjentów, u których nie nastąpiła poprawa po radioterapii. W przypadku wszystkich innych miejsc anatomicznych (w tym radioterapii kręgów piersiowych i żeber), radioterapii ≤2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia kapmatynibem lub pacjentów, u których nie nastąpiła poprawa po radioterapii. Dozwolona była radioterapia paliatywna w przypadku zmian kostnych ≤2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia kapmatyn bem.	Brak odniesienia w ChPL.
Duże zabiegi chirurgiczne (np. w klatce piersiowej, w jamie brzusznej lub w miednicy) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem leczenia kapmatynibem (2 tygodnie na resekcję przerzutów do mózgu) lub w przypadku, gdy działania niepożądane takiego zabiegu nie ustąpiły. Chirurgia klatki piersiowej wspomagana wideo (VATS) i mediastinoskopia nie były uważane za poważne zabiegi chirurgiczne, a pacjenci mogli zostać włączeni do badania po upływie ≥1 tygodnia od zabiegu.	Brak odniesienia w ChPL.
Otrzymywanie leczenia silnymi induktorami CYP3A4 (bez możliwości przerwania leczenia do ≥1 tygodnia przed leczeniem, ani podczas leczenia).	4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji: „Kapmatynib jest metabolizowany przez enzym CYP3A4 (…)". 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji. <u>*Silne induktory CYP3A*</u>: „(…) Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Tabrecta z silnymi induktorami CYP3A, w tym, lecz nie ograniczonych do karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, ryfampicyny i ziela dziurawca zwyczajnego *(Hypericum perforatum)*. Należy rozważyć zastosowanie innego produktu leczniczego, który nie wykazuje lub wykazuje minimalne działanie indukujące CYP3A.". 5.2 Właściwości farmakokinetyczne. <u>*Metabolizm*</u>: „Badania *in vitro* i *in vivo* wskazały, że kapmatyn b jest usuwany głównie w drodze metabolizmu przy udziale cytochromu P450 (CYP) (…)".
Występowanie zaburzeń czynności przewodu pokarmowego lub chorób układu pokarmowego, które uniemożliwiłyby poprawne wchłanianie kapmatyn bu (np. choroby wrzodziejące, niekontrolowane nudności, wymioty, biegunka, zespół złego wchłaniania).	Brak odniesienia w ChPL.
Niezdolność lub niechęć do połykania tabletek zgodnie z harmonogramem dawkowania.	Brak odniesienia w ChPL.
Przyjmowanie rosnących lub zmiennych dawek kortykosteroidów. Jeśli pacjenci otrzymywali kortykosteroidy z powodu niedoboru endokrynologicznego lub objawów związanych z chorobą nowotworową dawkę należy ustabilizować (lub zmniejszyć) przez okres ≥5 dni przed podaniem pierwszej dawki kapmatyn bu.	Brak odniesienia w ChPL.
Leczenie lekami przeciwdrgawkowymi, które stymulują metabolizm i wydzielanie enzymów, których nie odstawiono co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem badania. Pacjenci otrzymujący leki przeciwdrgawkowe nie indukujące enzymów kwalif kowali się do udziału w badaniu.	Brak odniesienia w ChPL.
Dla kohort 1–4 oraz 6: przyjmowanie wcześniejszych leków przeciwnowotworowych do 4 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania kapmatynibu.	Brak odniesienia w ChPL.
Inne ciężkie, ostre lub przewlekłe stany medyczne/psychotyczne lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które zdaniem badacza mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub wpływać na interpretację wyników badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Każda inna choroba, która zdaniem badacza byłaby przeciwwskazana ze względu na bezpieczeństwo lub zgodność z procedurami badań klinicznych, np. zakażenie (w tym czynne zapalenie wątroby typu B i C), zapalenie, niedrożność jelit, niemożność połykania leków, problemy społeczne/psychologiczne itp.	Brak odniesienia w ChPL.
Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację. <u>*Ciąża*</u>: „Brak danych dotyczących stosowania kapmatynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (…). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tabrecta należy upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży".

Badanie rejestracyjne	ChPL
	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację. Karmienie piersią: „(…) Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Podczas leczenia produktem Tabrecta i przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki, należy przerwać karmienie piersią z powodu możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią".
Kobiety w wieku rozrodczym, zdefiniowane jako wszystkie kobiety, które są fizjologicznie zdolne do zajścia w ciążę, chyba że stosują bardzo skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 7 dni po zakończeniu leczenia. W przypadku stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych kobiety powinny przyjmować tę samą tabletkę przez co najmniej 3 miesiące przed zastosowaniem badanego leczenia.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację. Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet: „Kobiety w wieku rozrodczym aktywne seksualnie muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji (metody, które skutkują odsetkiem zajścia w ciążę mniejszym niż 1%) w trakcie leczenia produktem leczniczym Tabrecta i przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku".
Mężczyźni aktywni seksualnie, chyba że używali prezerwatywy podczas stosunku płciowego podczas przyjmowania leku i przez 7 dni po zakończeniu leczenia i nie powinni w tym okresie płodzić dziecka. Prezerwatywa była wymagana również przez mężczyzn poddanych wazektomii, jak również podczas stosunku seksualnego z męskim partnerem.	4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację. Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet: „Mężczyźni, których partnerki seksualne są w ciąży, prawdopodobnie są w ciąży lub które mogłyby zajść w ciążę, powinni używać prezerwatyw w trakcie leczenia produktem leczniczym Tabrecta i przez co najmniej 7 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku".
Śródmiąższowa choroba płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc występujące lub występujące w wywiadzie, w tym klinicznie istotne popromienne zapalenie płuc (tj. zaburzające codzienne czynności lub wymagające leczenia).	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. Choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc: „(…) Należy natychmiast wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tabrecta u pacjentów z podejrzeniem choroby śródmiąższowej płuc /zapalenia płuc oraz zakończyć leczenie i nie wznawiać go, jeśli inne potencjalne przyczyny choroby śródmiąższowej płuc/zapalenia płuc nie zostaną zidentyfikowane".

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Tabrecta oraz ChPL Tabrecta.

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Szczególnie kryteria wykluczenia/monitorowania leczenia, dotyczące wszelkich zabiegów, operacji i chorób są precyzyjnie przedstawione w badaniu rejestracyjnym. W EPAR znajdują się również szczegółowe informacje dotyczące poszczególnych kohort pacjentów biorących udział w badaniu.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (https://www.esmo.org/);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (https://ascopubs.org/jco/special/guidelines);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (https://www.nccn.org/).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.10.2022 r. i zaktualizowano w dniu 05.01.2023 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Poniższy przegląd wytycznych klinicznych dotyczy postępowania terapeutycznego w IV stopniu zaawansowania NDRP, ze względu na przeważającą populację pacjentów chorujących na NDRP o IV stopniu (ok. 98%) włączoną do badania rejestracyjnego GEOMETRY MONO-1. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
PTOK 2021, Polska http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf	Wytyczne nie odnoszą się do ocenianej technologii. Zalecenia PTOK zostały opubl kowane przed rejestracją ocenianego leku. Wybór metody leczenia systemowego zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy), cech molekularnych nowotworu i wskazań rejestracyjnych. Wartość leków ukierunkowanych na inne niż mutacje EGFR cele molekularne (np. nieprawidłowości genów RET, MET,BRAF, HER2, NTRK i KRAS) jest obecnie oceniana w badaniach klinicznych. Niektóre spośród ocenianych leków uzyskały rejestrację, ale nie są obecnie refundowane w Polsce. Wybrane rekomendacje dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu IV: U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A);

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej nowotworu. U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B). Jakość dowodów naukowych I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego) III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów Kategorie rekomendacji A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej C — Wskazania określane indywidualnie
ESMO 2020, Europa https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf	Mutacje METex14 wykluczają się wzajemnie z innymi mutacjami (EGFR, ALK, BRAF), co dodatkowo wzmacnia status MET jako czynnika onkogennego. Postępowanie w zaawansowanym/przerzutowym NDRP: • Strategia leczenia powinna uwzględniać histologię, patologię molekularną, wiek, PS, choroby współistniejące i preferencje pacjenta. • Leczenie ogólnoustrojowe powinno być oferowane wszystkim pacjentom w stadium IV z PS 0-2 [I,A] Leczenie NDRP z innymi czynn kami onkogennymi: • kryzotynib; • **kapmatynib;** • kabozantyn b; • tepotynib. W przypadku mutacji METex14 zachęca się pacjentów do brania udziału w badaniach klinicznych [III, C]. Kryzotynib wykazał potencjalną skuteczność kliniczną, którą należy dodatkowo potwierdzić [III, C] Poziomy dowodów: I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania typu case-control; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie 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 – brak wystarczających dowodów na skuteczność lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalnie; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dotyczące niekorzystnych skutków, ogólnie niezalecane; E– silne dowody na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki, nigdy niezalecane.
ASCO 2022, USA https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00824; https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00825	Odnalezione wytyczne odnoszą się do ocenianej technologii Optymalna terapia drugiego rzutu dla pacjentów z METex14: **Zalecenie 10.2 (2021):** W przypadku pacjentów z mutacją pomijającą METex14, PS 0-2, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię pierwszego rzutu z immunoterapią lub bez immunoterapii należy proponować terapię ukierunkowaną na MET: **kapmatynibem** lub tepotynibem (typ: nieformalna zgoda; jakość danych naukowych: niska; siła zalecenia: umiarkowana). Jakość dowodów: Wysoka – jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest bliski oszacowanemu efektowi. Umiarkowana – mamy umiarkowaną pewność co do oszacowania efektu: Prawdziwy efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest istotnie różny. Niska – nasze zaufanie do oszacowanego efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może istotnie różnić się od oszacowanego efektu. Bardzo niska - mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacząco różnił się od oszacowanego efektu. Siła zalecenia: Silna: – w rekomendacjach dla interwencji, pożądane efekty przeważają nad jej niepożądanymi efektami; – w zaleceniach przeciwko interwencji, niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej efektami pożądanymi; – wszyscy lub prawie wszyscy poinformowani dokonaliby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji. Słabe:

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	– w rekomendacjach za interwencją, efekty pożądane prawdopodobnie przeważają nad niepożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność; – w zaleceniach przeciwko interwencji efekty niepożądane prawdopodobnie przewyższają efekty pożądane, ale istnieje znaczna niepewność; większość poinformowanych osób wybrałaby zalecany sposób działania, ale znaczna część nie wybrałaby go.
NCCN 2022, USA https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf	Wytyczne odnoszą się do ocenianej technologii. **TERAPIA CELOWANA LUB IMMUNOTERAPIA W ZAAWANSOWANEJ LUB PRZERZUTOWEJ CHOROBIE:** Mutacje pomijające METex14: Pierwsza linia terapii/ Kolejne linie terapii: • **kapmatynib**; • kryzotynib; • tepotynib. **TERAPIA SYSTEMOWA Z POWODU ZAAWANSOWANEJ LUB PRZERZUTOWEJ CHOROBY – PROGRESJA:** GRUCZOŁAKORAK, WIELKOKOMÓRKOWY, NIEOKREŚLONY NDRP: • PS 0–2: niwolumab, pembrolizumab lub atezolizumab, docetaksel (2B), pemetreksed (2B), gemcytabina (2B), ramucyrumab/docetaksel (2B) lub PS 0–2: paklitaksel związany z albuminami (2B); • PS 3–4: najlepsza terapia podtrzymująca; Opcje w przypadku dalszej progresji to najlepsza opieka podtrzymująca lub badania kliniczne. Wszystkie zalecenia to kategoria 2A, chyba że zaznaczono inaczej. [a]Jeśli progresja po inhibitorze PD-1/PD-L1, stosowanie inhibitora PD-1/PD-L1 nie jest zalecane. [b]Jeśli nie podawano wcześniej. Najlepsza opieka wspomagająca. Kategorie dowodów i konsensusu NCCN: Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2A: W oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2B: W oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 3: W oparciu o dowolny poziom dowodów, istnieje poważny brak zgody NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że zaznaczono inaczej.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Kapmatynib (3 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1[9]) jako terapia celowana we wskazaniu: leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene*, METex14), jest uwzględniony we wszystkich przedstawionych wytycznych, z wyjątkiem Wytycznych Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego opracowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (zalecenia PTOK zostały opublikowane przed rejestracją produktu leczniczego Tabrecta). NCCN oraz ASCO w swoich rekomendacjach proponują wykorzystanie kapmatynibu zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia.

EPAR Tabrecta nie uwzględnił jako stosowanej metody leczenia kryzotynibu (3 lub 4 punkty wg skali ESMO-MCBS v1.1[10]), który jest opcją terapeutyczną wskazaną w wytycznych opublikowanych przez ESMO z 2020 r. i NCCN 2022 r.

[9]ESMO-MCBS v1.1 Scorecards: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=capmatin b [dostęp: 20.12.2022].
[10]ESMO-MCBS v1.1 Scorecards: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=crizotinib [dostęp: 20.12.2022].

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 6).

Produkt leczniczy Tabrecta (kapmatynib) był przedmiotem oceny AOTMiT w 2020 r., która dotyczyła zasadności wydawania zgody na refundację we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET. Rada Przejrzystości w swoim stanowisku uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Tabrecta w ww. wskazaniu. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę Stanowisko Rady Przejrzystości również nie rekomendował zgody na wnioskowaną refundację. Głównymi argumentami decyzji były duży koszt terapii (produkt leczniczy w 2020 r. był zarejestrowany w USA) oraz wysoki odsetek zdarzeń niepożądanych.

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: niedrobnokomórkowy rak płuca (ICD-10: C34) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
kapmatynib				
158/2020	Rekomendacja nr 54/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.	W sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/158/REK/2020%2008%2012%20Rekomendacja%20nr%20RP_54_2020_Tabrecta%20Import%20docelowy.pdf	„Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET." „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii."
158/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku.	W sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Tabrecta (capmatinib) we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/158/SRP/U_32_246_10082020_s_54_Tabrecta_capmatinib_import_prop.pdf	„Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Tabrecta (capmatinib), tabletki á 200 mg, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET."
atezolizumab				
16/2018	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018 r.	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)".	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/REK/RP_22_2018_Tecentriq.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)" pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, celem zapewnienia efektywności kosztowej terapii. (Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tecentriq we wskazaniu zgodnym z zarejestrowanym, tj. leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z mutacjami aktywującymi EGFR lub ALK-pozytywnymi mutacjami w guzie przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również leczenie ukierunkowane molekularnie.)
16/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018, z dnia 19 marca 2016 r.	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)".	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/016/SRP/U_10_67_180319_stanowisko_23_Tecentriq_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)". Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, kod EAN: 5902768001167, w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
				niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)", w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) i obniżenia ceny leku. Rada uważa, że zapisy programu lekowego powinny uwzględniać stosowanie atezolizumabu u wybranych pacjentów po progresji, zgodnie z wynikami prac oryginalnych.
niwolumab				
243/2020	Opinia nr 133/2020 z dnia 19 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji	Rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/243/REK/RDTL_133_2020_Opdivo_C34_podtrzymujaca.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) pod warunkiem zastosowania jako leczenie podtrzymujące po wcześniejszym leczeniu niwolumabem w dawce 40 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) pod warunkiem zastosowania jako leczenie podtrzymujące po wcześniejszym leczeniu niwolumabem w dawce 40 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
243/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 276/2020 z dnia 19 października 2020 roku	W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniu rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34).	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/243/ORP/U_43_355_19102020_o_276_Opdivo_nivolumab_rak_pluc_RDTL_zacz_REOPT.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolki 10 mg/ml, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34).
20/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)".	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fio ka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)" (Wskazanie rejestracyjne wymienione w pozycji drugiej jest zgodne z wnioskowanym wskazaniem w ramach proponowanego programu lekowego dla niwolumabu, choć w przypadku programu zostało doprecyzowane jako leczenie raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej I linii opartej na pochodnych platyny.)

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
20/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017 oraz 34/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)".	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4865-020-2017-zlc	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fio ka 4 ml, kod EAN 5909991220501; Opdvo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fio ka 10 ml, kod EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego „Leczenie NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C34)"
pembrolizumab				
124/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 81/2017 z dnia 7 grudnia 2017 r.	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C34)".	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/REK/RP_Keytruda_81_2017_KW.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu lecznicznego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C34)"
124/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku.	W ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)".	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/124/SRP/U_48_532_stanowisko_147_Keytruda_art_35.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)" Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, EAN: 5901549325126, w ramach obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)", w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, po warunkiem obniżenia ceny leku lub zaproponowania korzystniejszego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz umieszczenia w programie lekowym następującego, obligatoryjnego warunku: podawanie leku Keytruda przez maksymalnie 2 lata z ponownym rozpatrzeniem zasadności leczenia
nintedanib				
131/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2016, nr 9/2016, nr 10/2016, z dnia 1 lutego 2016 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)".	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4179-zlecenie-131-2015	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vargatef (nintedanib), kapsułki miękkie, 100 mg, 120 kapsułek, kod EAN 5909991203894; 150 mg, 60 kapsułek, kod EAN 5909991203900; 100 mg, 60 kapsułek, kod EAN 5909991203887, we wskazaniach: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)".
131/2015	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016 r.	W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)".	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/131/REK/RP_6_2016_Vargatef.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk; Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk; Vargatef (nintedan b), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk; w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)" Oceniane wskazanie: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
				dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT: https://bipold.aotm.gov.pl/ [dostęp: 28.10.2022].

Podsumowanie:

Przedmiotem oceny AOTMiT było pięć substancji czynnych: kapmatynib, atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab oraz nintedanib.

Kapmatynib, który stanowi technologię medyczną ocenianą w niniejszym raporcie, był interwencją wcześniej ocenianą przez Agencję pod kątem zasadności wydania zgody na refundację w ramach importu docelowego, we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET. Uzyskał on negatywną rekomendację ze względu na brak wystarczających dowodów pozwalających na ocenę efektywności i bezpieczeństwa leku, profil zdarzeń niepożądanych, wysokie koszty leku oraz dostępność w kraju tańszych opcji terapeutycznych.

Pozostałe oceny dotyczyły bardziej ogólnej, poszerzonej w stosunku do ocenianej, populacji, tj. odpowiednio: dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po wcześniejszej chemioterapii; osób dorosłych z NDRP o typie innym niż płaskonabłonkowy po niepowodzeniu chemioterapii wielolekowej I linii opartej na pochodnych platyny; w terapii dorosłych pacjentów po niepowodzeniu przynajmniej 1 linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością ekspresji ligandu receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. *programmed death protein 1 ligand*, PD-L1) w przynajmniej 50% komórek nowotworu; czy też w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
  - inhibitory punktów kontrolnych;
  - docetaksel;
  - ramucyrumab + docetaksel;
  - dublety platyny (dla pacjentów, którzy otrzymywali inhibitory punktów kontrolnych pierwszej linii leczenia);
  - tepotynib.
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
  - tepotynib (wytyczne NCCN wskazują tepotynib oraz kapmatynib jako terapię celowaną w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego, METex14);
  - kabozantynib;
  - kryzotynib;
  - docetaksel;
  - ramucyrumab + docetaksel;

- nintedanib + docetaksel;
- pemetreksed;
- pembrolizumab;
- niwolumab;
- atezolizumab;
- gemcytabina;
- paklitaksel związany z albuminami.

- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene*, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny, refundacji nie podlegają żadne substancje czynne[11]. We wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak.
- w ramach programu lekowego: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45):
  - niwolumab (chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca)
  - atezolizumab (chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem atezolizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca*);*
  - nintedanib (chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii)).

  W ramach programu lekowego w innych wskazaniach, nieobejmujących przedmiotowej populacji docelowej, refundowane są następujące substancje czynne:
  - kryzotynib (B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)): rearanżacja genów ALK lub ROS1 w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii));
  - kabozatynib (B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10:C22.0); B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10:C64).
- w ramach chemioterapii:
  - docetaksel – C.19.;
  - gemcytabina C.28.;
  - paklitaksel – C.47. (wytyczne NCCN 2022 wskazują na stosowanie paklitakselu związanego z albuminami; finansowana jest standardowa postać paklitakselu, paklitaksel z albuminami finansowany jest w innym wskazaniu);
  - pemetreksed – C.49.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Kapmatynib i tepotynib przeznaczone do stosowania ściśle w ocenianym wskazaniu, jakim jest NDRP ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (METex14), które są dopuszczone przez EMA do obrotu i aktualnie rekomendowane przez amerykańskie wytyczne kliniczne NCCN – nie są finansowane w Polsce.

[11]Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 09.01.2023]

W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne do leczenia pacjentów z NDRP METex14:

- w programie lekowym: niwolumab, atezolizumab, nintedanib;
- w ramach chemioterapii: docetaksel; gemcytabina; paklitaksel (standardowa postać, paklitaksel z albuminami finansowany jest w innym wskazaniu); pemetreksed.

Terapie rekomendowane w wytycznych, które nie są finansowane w ocenianym wskazaniu to:

- kryzotynib (finansowany w ramach programu lekowego dla chorych z NDRP);
- kabozatynib (finansowany w ramach programów lekowych w innych wskazaniach, tj. rak wątrobowokomórkowy, rak nerki).

Dostępność finansowanych opcji terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieujętych w wytycznych.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

NDRP stanowi około 85% wszystkich przypadków raka płuc i jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety).

- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu w związku z chorobą wynosi (YLL, wskaźnik surowy): ogółem 1828/100 tys. (1047,7/100 tys. Kobiet; 2659,3/100 tys. mężczyzn).
- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY, wskaźnik surowy): ogółem 1845,1/100 tys. (1058,0/100 tys. kobiet; 2683,7/100 tys. mężczyzn).

Mutacja METex14 odgrywa kluczową rolę jako czynnik onkogenny i występuje u ok. 3% pacjentów z NDRP, zwykle niezależnie od innych czynników molekularnych. Obciążenie mutacją MET wpływa na gorsze rokowanie, w porównaniu do przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca bez mutacji kierujących.

Kapmatynib i tepotynib przeznaczone do stosowania ściśle w ocenianym wskazaniu: NDRP ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (METex14), które są dopuszczone przez EMA do obrotu i aktualnie rekomendowane przez amerykańskie wytyczne kliniczne NCCN – nie są finansowane w Polsce.

W Polsce finansowane są następujące opcje terapeutyczne do leczenia pacjentów z NDRP METex14:

- w programie lekowym: niwolumab, atezolizumab, nintedanib;
- w ramach chemioterapii: docetaksel; gemcytabina; paklitaksel (standardowa postać, paklitaksel z albuminami finansowany jest w innym wskazaniu); pemetreksed.

Dodatkowo przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą (Tabela 7). Oszacowania przeprowadzono z wykorzystaniem modelu farmakoekonomicznego przedstawionego w rozdziale 7. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji. Dodatkowo ze względu na brak komparatora w badaniu rejestracyjnym dla leku Tabrecta (badanie jednoramienne), zdecydowano się na porównianie z komparatorem będącym refundowaną opcją terapeutyczną w leczeniu NDRP, jaką jest kryzotynib. Informacje dotyczące skuteczności kryzotynibu w leczeniu pacjentów z NDRP METex14 pozyskano z publikacji autorstwa A.Drilon z 2020 r[12]. W oparciu o medianę PFS, wynoszącą dla potencjalnego komparatora 7,3 miesiąca, oszacowano na podstawie trendu wykładniczego wartość oczekiwaną PFS, która zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale 7 odpowiada przewidywanym latom życia zyskanym dzięki zastosowaniu tej technologii.

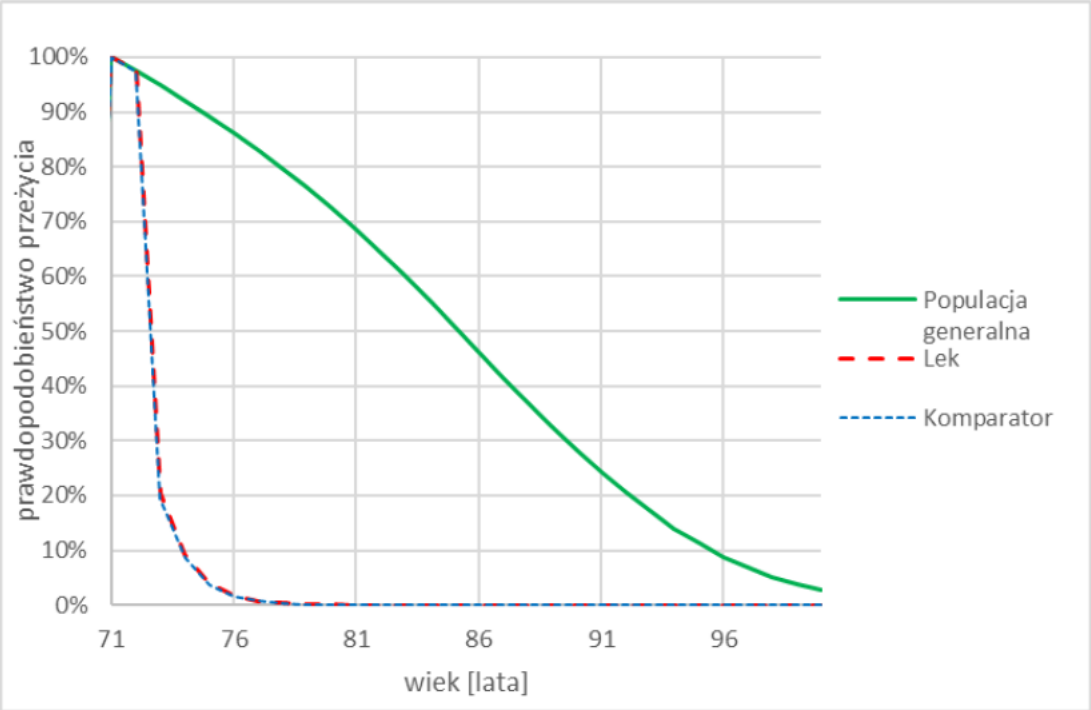
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 14,71. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 13,81, utracone lata życia w przypadku zastosowania komparatora wyniosłyby 13,84. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji byłyby równe 0,02, co stanowi 0% zyskanych lat życia w stosunku do komparatora.

[12]A.Drilon et al., Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration, Nature Medicine, 2020; 26(1):47-51. doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8.

Tabela 7. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	14,71	0,90	0,88
Utracone lata życia związane z chorobą	-	13,81	13,84
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	-	0,02	-
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	0%	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



Wykres 2. Prawdopodobieństwo przeżycia po zastosowaniu ocenianej technologii oraz komparatora w porównaniu do populacji generalnej

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 02.11.2022 r. W wyszukiwaniu użyto kluczowego słowa „NSCLC", oznaczającego niedrobnokomórkowego raka płuca. Spośród wyników wyszukiwania wybrano produkty, dla których celem molekularnym był receptor c-Met. Dodatkowo wykluczono produkty lecznicze stosowane w 1 linii leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono otrzymane wyniki wyszukiwania.

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu NDRP z ukierunkowaną mutacją METex14

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Tepmetko	tepotynib	Merck KGaA (MKKGY)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	II	100%	100%	N/A*	Doustnie
Xalkori	kryzotyn b	Pfizer Inc. (PFE)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	III	100%	100%	08.2011	Doustnie
Tabrecta	kapmatynib	Novartis AG (NVS)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Zatwierdzony	100%	100%	05.2020	Doustnie
Rybrevant	amiwantamab	Johnson & Johnson (JNJ)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzony	100%	100%	05.2021	Dożylnie
Cabometyx/Cometriq	kabozantynib	Exelixis, Inc. (EXEL)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	III	46%	N/A*	N/A*	Doustnie
Orpathys	wolitynib	AstraZeneca PLC (AZN)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	III	44%	23%	N/A*	Doustnie
Sitravatin b	sitrawatyn b	Mirati Therapeutics, Inc. (MRTX)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	II	45%	16%	N/A*	Doustnie
Telisotuzumab Vedotin	telizotuzumab vedotin	AbbVie Inc. (ABBV)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	III	46%	64%	N/A*	N/A*
Merestinib	merestynib	Eli Lilly and Company (LLY)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	II	11%	N/A*	N/A*	Doustnie
REGN5093	REGN5093, METxMET	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (REGN)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	I/II	11%	3%	N/A*	Dożylnie
Sym015	MET mAb	Symphogen A/S	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	II	12%	N/A*	N/A*	N/A*
ABBV-400	ABBV-400	AbbVie Inc. (ABBV)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	I	5%	1%	N/A*	Dożylnie
EMB-01	Immuno-Oncology Program (EpimAb), EMB01	EpimAb Biotherapeutics, Inc.	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	IND**	0%	N/A*	N/A*	N/A*
Rilotumumab	rilotumumab	Amgen, Inc. (AMGN)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zainicjowane przez badacza	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie
APL-101	bezotyn b	Apollomics, Inc.	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Rozwój poza Stanami Zjednoczonymi	0%	N/A*	N/A*	Doustnie
Ningetinib	tosylan ningetynibu	HEC Pharm	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Rozwój poza Stanami Zjednoczonymi	0%	N/A*	N/A*	Doustnie

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Glumetinib	Glumetin b	Shanghai HaiHe Pharmaceutical Co., Ltd.	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Rozwój poza Stanami Zjednoczonymi	0%	N/A*	N/A*	Doustnie
C-Met/EGFR Bispecific ADC	Koniugat c-Met/EGFR z przeciwciałem bipeptydowym	Sorrento Therapeutics, Inc. (SRNE)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	N/A*
MP0250	MP-0250	Molecular Partners AG (MOLN)	NDRP (c-Met, HGFR)	Białko	Rozwój poza Stanami Zjednoczonymi	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie
Emibetuzumab	em betuzumab	Eli Lilly and Company (LLY)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie
MRX34	miR-34 mimic	Synlogic, Inc. (SYBX)	NDRP (c-Met, HGFR)	Kwas nukleinowy	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie
SAR125844	SAR-125844	Sanofi (SNY)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie
MetMAb	onartuzumab	Roche Holding AG (RHHBY)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie
Glesatin b	glezatyn b	Mirati Therapeutics, Inc. (MRTX)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Doustnie
Ficlatuzumab	ficlatuzumab	AVEO Pharmaceuticals, Inc. (AVEO)	NDRP (c-Met, HGFR)	Przeciwciało monoklonalne	Zawieszono	0%	N/A*	N/A*	Dożylnie
Foretinib	foretynib	Exelixis, Inc. (EXEL)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Zawieszone	0%	N/A*	N/A*	Doustnie
Tivantinib	ARQ 197	ArQule, Inc. (ARQL)	NDRP (c-Met, HGFR)	Mała cząsteczka	Zawieszone	0%	N/A*	N/A*	Doustnie

N/A* - *not applicable* (nie dotyczy);

IND** - *investigational new drug* (badanie nowego leku).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Biomedtracker: https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=211 [dostęp: 02.11.2022]

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc (ICD-10: C.34) z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 i 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań w latach 2014 – 2019 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet oraz mężczyzn w wieku 20 – 85+ lat.

Tabela 9. Liczba nowych zachorowań na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Płeć	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Kobiety	7 322	7 503	7 729	7 746	7 800	8 468
Mężczyźni	14 680	14 459	14 465	13 796	13 422	13 801
Łącznie	22 002	21 962	22 194	21 542	21 222	22 269

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: http://onkologia.org.pl/ [dostęp: 28.10.2022].

Tabela 10. Prognozowana zapadalność na nowotwory złośliwe oskrzeli i płuc w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040

Płeć	2020	2025	2030	2035	2040
Kobiety	11 231	11 870	12 328	12 645	12 920
Mężczyźni	18 277	19 918	21 365	22 696	23 990
Łącznie	29 508	31 789	33 693	35 341	36 911

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en [dostęp: 28.10.2022].

Według danych zawartych w EPAR Tabrecta niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi ok. 85% wszystkich raków płuca. Odsetek pacjentów, u których diagnozuje się IV stopień zaawansowania NDRP w momencie rozpoznania wynosi od 47% do 55%. Mutacje prowadzące do pominięcia eksonu 14 genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego występują w około 3% przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca.

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe 2., 3. i 4. stopnia, a następnie zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W ramach ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, ze względu na zgodność z trendami występującymi w danej populacji. W ramach interpolacji danych z Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa stopnia 4, dla której współczynnik R^2 osiągnął wartość najbliższą wartości 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na NDRP na lata 2022–2025 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN). Pozyskane wyniki pozwoliły na dokonanie oszacowania dotyczącego liczby nowych zachorowań na NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego. Wyniki oszacowań przedstawiają poniższe tabele (Tabela 10 i Tabela 11).

Tabela 11. Liczba nowych zachorowań na niedobnokomórkowego raka płuca (NDRP)

Rok / Baza	2022	2023	2024	2025
KRN	22 362	22 461	22 560	22 659
Globocan	30 477	30 933	31 371	31 792

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 12. Liczba nowych zachorowań na NDRP z mutacjami METex14

Rok / Baza	2022	2023	2024	2025
KRN	291	292	293	295
Globocan	396	402	408	413

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Szacowanie wnioskowanej populacji docelowej, tj. nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET zostało przedstawione w raporcie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ramach oceny zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Tabrecta o substancji czynnej kapmatynib. Eksperci kliniczni oszacowali, iż populacja docelowa wynosić będzie od 100 do 150 chorych rocznie. Oszacowana przez ekspertów populacja została przyjęta jako wariant minimalny obliczeń, tak więc dolna granica zakresu nowych przypadków rocznie oraz liczba osób kwalifikujących się do leczenia kapmatynibem będzie równa 100.

Wykonane obliczenia posłużyły do określenia liczby nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025. Z uwagi na rozbieżność między wynikami oszacowań na podstawie danych z KRN i Globocan przyjęto, że dolną granicę przedziału stanowić będzie najniższa liczebność oszacowana przez ekspertów (100 pacjentów), a górną najwyższa liczebność oszacowana na podstawie bazy Globocan (413 osób, po zaokrągleniu 410 osób). Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in z odsetkiem pacjentów teoretycznie kwalifikujących się do leczenia, którzy w rzeczywistości otrzymają ocenianą technologię. W analizie nie uwzględniono, że oceniana technologia stosowana będzie dopiero w drugiej lub dalszych liniach leczenia. Powyższe oszacowania można traktować jako maksymalny wariant populacji docelowej. W wariancie maksymalnym przyjęto średnią z wartości zaokrąglonych (260 pacjentów). Ostatecznie liczbę nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025 w wariancie maksymalnym szacuje się na 260 pacjentów (100–410).

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tabrecta leczenie należy kontynuować, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 260 (100–410; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 260 (zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (w okresie stabilnym): ok. 250 osobo-lat (100–390 zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 120 osobo-lat (50–190 zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana populacja w drugim roku: 250 osobo-lat (100–390 zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków NDRP z mutacją METex14 w genie kodującym EGFR, w stadium zaawansowanym oszacowano na 260 (100–410) osób rocznie.

Lek stosowany jest do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym ok. 5,5 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 11 miesięcy) – nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 120 osobo-lat. Od drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 250 osobo-lat.

Obliczenia nie biorą pod uwagę, że lek Tabrecta stosowany będzie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

Eksperci kliniczni oszacowali, iż populacja docelowa wynosić będzie 100–150 chorych rocznie. Oszacowana przez ekspertów populacja została przyjęta jako wariant minimalny obliczeń.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących kapmatynibu/Tabrecta we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene*, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 08.11.2022 r. oraz 10.11.2022 r., a zaktualizowano w dniu 05.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.2. Strategie wyszukiwania publikacji. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Osoby dorosłe z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene*, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	kapmatyn b/Tabrecta	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publ kacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub *in vitro*

5.2 Opis badań

Do przeglądu systematycznego nie włączono pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tabrecta.

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
GEOMETRY MONO-1 Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals	– wieloośrodkowe; – brak randomizacji; – metoda otwartej próby; – hipoteza: wykazanie ORR o dolnej granicy 95% zakresu ufności (CI): o >35% dla kohorty pacjentów wcześniej nieleczonych; o >25% dla kohorty wcześniej leczonej – okres obserwacji: data rozpoczęcia badania:11.06.2015 r.; data zakończenia badania: 23.03.2023 r.; mediana czasu obserwacji: o dla pacjentów wcześniej leczonych (kohorta 4+6): 35,1 miesięcy (zakres: 15,7-53,3).	Kryteria włączenia: – Dorośli mężczyźni/kobiety w wieku ≥18 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody przed wszelkimi procedurami przesiewowymi; – Stopień zaawansowania nowotworu IIIB/IV w momencie przystąpienia do badania; – Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony NDRP EGFR typu dzikiego (ang. *wild-type*) (dla delecji eksonu 19 i substytucji eksonu 21 L858R); brak rearanżacji w genie ALK; potwierdzona mutacja i/lub amplifikacja MET); – Dla kohort 1a, 1b, 2, 3, 4 uczestnicy muszą mieć za sobą niepowodzenie (niepowodzenie definiowane jako udokumentowana progresja choroby lub nietolerancja leczenia) jednej lub dwóch wcześniejszych linii terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego NDRP (stopień IIIB/IV); – W przypadku kohorty 6, uczestnicy muszą mieć nieudaną jedną linię terapii systemowej w przypadku zaawansowanej choroby (stopień IIIB/IV NDRP); – W przypadku kohort 5a, 5b i 7 brak wcześniejszej terapii systemowej w leczeniu zaawansowanego NDRP (stopień IIIB/IV); – Co najmniej jedna mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Wcześniej napromieniowana zmiana może być zaliczona jako zmiana docelowa ty ko wtedy, gdy od czasu napromieniania wystąpiły wyraźne oznaki progresji; – Pacjenci bez oznak toksyczności związanej z wcześniejszymi terapiami przeciwnowotworowymi (stopień ≤1 *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE v 4.03), wyjątek stanowi dowolny stopnień łysienia; – Parametry laboratoryjne: o bezwzględna liczba neutrofili (ANC) ≥1,5 × 10^9/L (bez wsparcia czynnikiem wzrostu); o płytki krwi ≥75 × 10^9/L; o hemoglobina >9 g/dL; o klirens kreatyniny (wg wzoru Cockcroft-Gault) ≥45 mL/min; o bilirubina całkowita ≤1,5 × górna granica normy (GGN); o aminotransferaza asparaginowa (AspAT) ≤3 x GGN (pacjenci z przerzutami w wątrobie ≤5 x GGN); o aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤3 x GGN (pacjenci z przerzutami w wątrobie ≤5 x GGN); o fosfataza zasadowa (ALP) ≤5 × GGN; o amylaza w surowicy ≤2 stopnia (amylaza na początku badania musi mieć potwierdzony brak oznak i/lub objawów sugerujących zapalenie/uszkodzenie trzustki, np. podwyższona P-amylaza, nieprawidłowe wyn ki badań obrazowych trzustki itp.); o lipaza w surowicy mniejsza niż górna granica normy; o glukoza w surowicy na czczo ≤175 mg/dl (≤9,7 mmol/l);	Interwencja: Kapmatynib przyjmowany doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie przez 21 dni. W kohortach 1a, 1b, 2, 3, 4 kapmatynib podawany był na czczo, w kohortach 6 i 7 na czczo lub wraz z posiłkiem. Komparator: brak.	Pierwszorzędowy: – Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate,* ORR), zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową odpowiedzią (ang, *partial response*, PR), zgodnie z oceną RECIST 1.1 przez BIRC (ang. *Blinded Independent Review Committee*). Drugorzędowe: – Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response,* DOR) zdefiniowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR lub PR) do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub śmierci z jakiejkolwiek przyczyny oceniany przez BIRC zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy); – ORR i DOR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 według oceny badacza; – Czas do odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR) jest definiowany jako czas od rozpoczęcia podawania leku w badaniu do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR lub PR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 według oceny badacza i BICR; – Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate,* DCR) definiuje się jako odsetek pacjentów z najlepszą całkowitą i częściową odpowiedzią (CR,

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		○ potas, magnez, fosfor i wapń całkowity w surowicy w granicach normy lub skorygowane za pomocą suplementacji w trakcie okresu przesiewowego; – Ocena sprawności ECOG ≤1; – Uczestnicy, którzy byli chętni i zdolni do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia i badań laboratoryjnych. <u>Kryteria wyłączenia:</u> – Wcześniejsze leczenie kryzotyn bem lub innym inhibitorem MET lub HGF; – Znana nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą kapmatynibu (krospowidon, mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, powidon, laurylosiarczan sodu, stearynian magnezu, koloidalny dwutlenek krzemu oraz różne prem ksy powlekające); – Obecność mutacji EGFR, które wykazują wrażliwość na terapię celowaną EGFR, tj. delecje eksonu 19 i mutacje eksonu 21; – Obecność rearanżacji w genie ALK; – Objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które były niestabilne neurologicznie lub wymagały zwiększania dawek sterydów w ciągu 2 tygodni przed przystąpieniem do badania w celu opanowania objawów ze strony OUN; – Obecność lub historia występowania meningozy; – Obecność lub historia choroby nowotworowej innej niż NDRP, która została zdiagnozowana i/lub wymagała terapii w ciągu ostatnich 3 lat. Wyjątki od tego wykluczenia obejmują: całkowicie usunięty chirurgicznie rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy skóry oraz całkowicie usunięty chirurgicznie rak *in situ* dowolnego typu; – Klinicznie istotne, niekontrolowane choroby serca: ○ Niestabilna dławica piersiowa w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; ○ Zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; ○ Udokumentowana zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie – klasa III-IV NYHA wg *New York Heart Association*; ○ Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ≥160 mmHg/ ≥100 mmHg, z lub bez leków przeciwnadciśnieniowych. Dozwolone było rozpoczęcie/ dostosowanie leków przeciwnadciśnieniowych przed badaniem przesiewowym; ○ Arytmia komorowa; ○ Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca niekontrolowane lekami; ○ Inne zaburzenia rytmu serca niekontrolowane lekami; ○ QTcF ≥450 ms (mężczyźni), ≥460 ms (kobiety) w przesiewowym EKG (jako średnia z trzech wyn ków badań EKG). – Radioterapia klatki piersiowej na pola płucne ≤4 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania kapmatyn bu lub pacjenci, którzy nie wyleczyli się z objawów toksyczności związanych z radioterapią. W przypadku wszystkich innych lokalizacji anatomicznych (w tym radioterapia kręgów piersiowych i żeber); radioterapia ≤2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania kapmatynibu		PR) lub chorobą stabilną (ang. *stable disease*, SD) zgodnie z RECIST 1.1. według oceny badacza i BICR; – Przeżycie wolne od progresji (ang. p*rogression-free survival,* PFS) jest definiowane jako czas od podania pierwszej dawki kapmatyn bu do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny według RECIST 1.1, zarówno przez BIRC, jak i badacza; – Całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS) jest zdefiniowane jako czas od pierwszej dawki kapmatynibu do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. – Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		lub uczestnicy, u których nie ustąpiły objawy toksyczności związane z radioterapią. Paliatywna radioterapia zmian kostnych ≤2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania kapmatynibu; – Duży zabieg chirurgiczny (np. wewnątrz klatki piersiowej, wewnątrzbrzuszny lub wewnątrz miednicy) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem przyjmowania kapmatynibu (2 tygodnie w przypadku resekcji przerzutów do mózgu) lub u pacjentów, u których nie wystąpiły działania niepożądane związane z takim zabiegiem. Chirurgia klatki piersiowej wspomagana wideo (ang. *Video-assisted thoracoscopic surgery,* VATS) i mediastinoskopia nie były traktowane jako duży zabieg chirurgiczny, a uczestnicy mogli być włączeni do badania ≥1 tydzień po zabiegu; – Leczenie silnymi induktorami CYP3A4, które nie mogło być przerwane ≥1 tydzień przed rozpoczęciem i na czas trwania terapii kapmatynibem; – Zaburzenia czynności lub choroby przewodu pokarmowego, które mogą znacząco zmienić wchłanianie kapmatynibu (np. choroby wrzodowe, niekontrolowane nudności, wymioty, biegunka lub zespół złego wchłaniania); – Niezdolność/niechęć do połykania tabletek zgodnie ze schematem dawkowania; – Otrzymywanie niestabilnych lub zwiększających się dawek kortykosteroidów. Jeśli uczestnicy otrzymywali kortykosteroidy z powodu niedoborów endokrynologicznych lub objawów związanych z nowotworem, innych niż wywodzących się z OUN, dawka musiała być ustabilizowana (lub zmniejszająca się) przez ≥5 dni przed podaniem pierwszej dawki kapmatynibu; – Leczenie lekami przeciwdrgawkowymi, które stymulują metabolizm i wydzielanie enzymów, których nie odstawiono co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem badania. Pacjenci otrzymujący leki przeciwdrgawkowe nieindukujące enzymów kwalifikowali się do udziału w badaniu; – Przyjmowanie leków przeciwnowotworowych i leków objętych badaniem klinicznym w ciągu 4 tygodni lub ≤5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który był dłuższy) przed podaniem pierwszej dawki kapmatynibu. Jeśli wcześniejsze leczenie było przeciwciałem monoklonalnym, to leczenie musiało zostać przerwane ≥4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki kapmatynibu. Jeśli wcześniejsze leczenie było doustnym lekiem celowanym, to leczenie musi być przerwane ≥5 okresów półtrwania środka przed podaniem pierwszej dawki kapmatynibu (dotyczy kohort 1-4 oraz 6); – Inne ciężkie, ostre lub przewlekłe stany medyczne/ psychotyczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które w opinii badacza mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub mogą zakłócać interpretację wyników badania; – Wszelkie inne stany, które w ocenie badacza stanowiłyby przeciwwskazanie do udziału w badaniu klinicznym ze względu na bezpieczeństwo lub przestrzeganie procedur badania klinicznego, np. zakażenie (w tym: aktywne zapalenie wątroby typu B i C), stan zapalny, niedrożność jelit, niemożność połykania leków, problemy społeczne/psychologiczne itp.; – Ciąża lub karmienie piersią;		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		– Kobiety w wieku rozrodczym, zdefiniowane jako wszystkie kobiety zdolne fizjologicznie do zajścia w ciążę, chyba że stosowały wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas dawkowania i przez 7 dni po zaprzestaniu leczenia. W przypadku stosowania doustnej antykoncepcji, kobiety powinny przyjmować tę samą pigułkę przez ≥3 miesiące przed podjęciem leczenia w ramach badania; – Mężczyźni aktywni seksualnie, o ile nie stosowali prezerwatywy podczas stosunku w trakcie przyjmowania leku oraz przez 7 dni po zaprzestaniu leczenia. Prezerwatywa musiała być stosowana również przez mężczyzn po zabiegu wazektomii, jak również podczas stosunku z partnerem płci męskiej, aby zapobiec dostarczeniu leku przez nasienie; – Obecność lub historia występowania śródmiąższowej choroby płuc lub śródmiąższowego zapalenia płuc, w tym klinicznie istotnego popromiennego zapalenia płuc (tj. wpływającego na czynności życia codziennego lub wymagającego interwencji terapeutycznej). Liczba pacjentów: 373. Mediana wieku: 67 lat (zakres: 33-90).		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Główne badanie rejestracyjne A2201 GEOMETRY MONO-1, NCT02414139

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Tabrecta to badanie wieloośrodkowe, jednoramienne i prowadzone metodą otwartej próby wśród pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14.

Kluczowe kryteria włączenia do badania to: histologicznie lub cytologicznie potwierdzony, zaawansowany (stopień IIIB/IV) NDRP EGFR typu dzikiego (dla delecji eksonu 19 i substytucji eksonu 21 L858R); brak rearanżacji w genie ALK; potwierdzona mutacja i/lub amplifikacja MET); co najmniej jedna mierzalna zmiana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. oraz ocena sprawności wg skali *Eastern Cooperative Oncology Group* ECOG ≤1. Z badania wykluczono m.in. pacjentów wcześniej leczonych kryzotynibem lub innym inhibitorem MET/HGF; chorujących na NDRP z mutacją EGFR (wykazujących wrażliwość na terapię celowaną) i rearanżacją w genie ALK; z objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego oraz chorych/posiadających w historii medycznej śródmiąższową chorobą płuc (ILD), w tym ILD polekową lub istotne klinicznie popromienne zapalenie płuc.

Do badania klinicznego włączono 373 pacjentów, którym podawano Tabrectę doustnie w dawce 400 mg dwa razy dziennie przez 21 dni. W kohortach 1a, 1b, 2, 3, 4 kapmatynib podawany był na czczo, w kohortach 6 i 7 na czczo lub wraz z posiłkiem. Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub przerwania leczenia z jakiejkolwiek przyczyny. Analiza skuteczności została jednak przeprowadzona wśród pacjentów chorych na NDRP z mutacją MET, tj. 60 pacjentów wcześniej nieleczonych (kohorty 5b i 7) i 100 pacjentów wcześniej leczonych jedną lub dwiema liniami terapeutycznymi (kohorty 4 i 6). Łącznie populacja w analizie skuteczności wynosiła 160 pacjentów chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją MET. Mediana obserwacji dla kohort 5b i 7 wynosiła odpowiednio 34 i 10 miesięcy, a dla kohort 4 i 6 odpowiednio 39,7 i 19,5 miesiąca.

Wyjściowe dane demograficzne w badanej populacji były następujące: mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres: 48–90), średnia wieku 71,3 lat (SD: 7,82); 60,6% kobiet i 39,4% mężczyzn; pacjenci rasy: kaukaskiej 76,9%, żółtej 19,4%, czarnej 1,3%, rdzenni Amerykanie 1,3% oraz innej rasy 1,3%. Dane dotyczące charakterystyki choroby wśród włączonych do badania to: NDRP u 1,3% i 98,8% pacjentów w stopniu zawansowania odpowiednio IIIB i IV; 82,5% gruczolakoraków; 74,4% w stanie sprawności równym 1 w skali ECOG oraz 60,6% niepalących. Wśród pacjentów wcześniej leczonych (kohorty 4 i 6) 81%

przyjęło jedną linię terapii, 16% dwie, a 3% trzy poprzednie linie terapii. U większości pacjentów (87%) pierwszą linię leczenia stanowiła chemioterapia oparta na związkach platyny.

Skuteczność produktu leczniczego Tabrecta oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy II, prowadzonym metodą otwartej próby wśród pacjentów chorujących na zaawansowanego (stopień IIIB/IV) NDRP z amplifikacją MET.

Pierwszorzędową miarą oceny skuteczności leczenia w badaniu był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR), który jest definiowany jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedź na podstawie kryteriów RECIST v1.1 w ocenie BICR. Drugorzędowy punkt końcowy, który został określony przez badaczy jako kluczowy, to czas trwania odpowiedzi (DOR) oceniony przez BICR według kohort. Pozostałe drugorzędowe wskaźniki pomiaru skuteczności w badaniu to: przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS), czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz wskaźnik kontroli choroby (DCR). Wyniki ORR, DOR, PFS, DCR oraz TTR zostały przedstawione zarówno w ocenie badacza, jak i BICR.

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 15. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących kapmatynibu

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	NCT04427072: A Phase III, Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, Global Study of **Capmatinib** Versus SoC Docetaxel Chemotherapy in Previously Treated Patients With EGFR wt, ALK Negative, Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB/IIIC or IV) NSCLC Harboring MET Exon 14 Skipping Mutation (METΔex14).	III	Aktywne, nie rekrutuje	Kolejna	25.09.2020	02.10.2023	25.04.2024	22	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04427072?term=capmatinib&draw=3&rank=1	Brak
BD	NCT05110196: A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase IV, Interventional Study to Assess the Safety and Efficacy of Capmatin b in Indian Patients With Mesenchymalepithelial Transition (MET) Exon 14 Skipping Mutation Positive Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC).	IV	Rekrutuje	Kolejna	03.09.2022	01.07.2024	01.07.2024	50	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05110196?term=capmatinib&draw=3&rank=2	Brak

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
BD	NCT04677595: A Phase II, Multicenter, Two-cohort Study of Oral MET Inhibitor Capmatinib in Chinese Adult Patients with EGFR Wild-type (wt), ALK Rearrangement Negative, MET Exon 14 Skipping Mutations, Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Are Treatment Naive or Failed One or Two Prior Lines of Systemic Therapy.	II	Rekrutuje	Kolejna	17.05.2021	12.12.2023	23.01.2024	35	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04677595?term=capmatinib&draw=3&rank=3	Brak
Nie	NCT03647488: Phase II Multicenter Randomized Two-arm Study of Capmatin b and Spartalizumab Combination Therapy vs Docetaxel in Pretreated Adult Patients with EGFR Wild-type ALK Rearrangement Negative Advanced/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	II	Zakończone	Kolejna	26.12.2018	07.09.2020	07.09.2020	18	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03647488?term=capmatinib&draw=3&rank=6	25.10.2021
Nie	NCT02750215: A Phase 2 Study of Capmatinib (INC280) in NSCLC Patients with MET Exon 14 Alterations Who Have Received Prior MET Inhibitor	II	Zakończone	Kolejna	05.2016	05.2021	05.2021	20	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02750215?term=capmatinib&draw=3&rank=9	14.03.2022
Nie	NCT05488314: A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Amivantamab and Capmatin b Combination Therapy in Unresectable Metastatic Non-small Cell Lung Cancer	I/II	Rekrutuje	Pierwsza/ kolejna	28.11.2022	27.12.2024	30.09.2025	161	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05488314?term=capmatinib&draw=3&rank=16	Brak
Nie	NCT01610336: A Phase IB/II, Open Label, Multicenter Study of INC280 Administered Orally in Combination with Gefitin b in Adult Patients With EGFR Mutated, c-MET-amplified Non-small Cell Lung Cancer Who Have Progressed After EGFR Inhibitor Treatment	II	Zakończone	Kolejna	05.04.2012	10.06.2016	27.05.2020	161	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01610336?term=capmatinib&draw=3&rank=26	08.04.2021

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
BD	NCT05435846: A Multicenter Phase I/Ib Study of Capmatin b Plus Trametinib in Patients with Metastatic MET Exon 14 Skipping Mutation Positive NSCLC	I	Rekrutuje	Kolejna	10.08.2022	30.06.2026	30.06.2027	33	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05435846?term=capmatinib&draw=2&rank=8	Brak
BD	NCT01911507: Phase I Study of INC280 Plus Erlotinib in Patients With C-Met Expressing Non-Small Cell Lung Cancer	I	Zakończone	Kolejna	27.04.2013	26.04.2020	26.04.2020	35	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01911507?term=capmatinib&draw=3&rank=27	Brak
Tak	NCT02414139: A Phase II, Multicenter Study of Oral cMET Inhibitor INC280 in Adult Patients With EGFR Wild-type (wt), Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (Geometry Mono-1)	II	Rekrutuje	Pierwsza/ kolejna	11.06.2015	23.03.2023	23.03.2023	368	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02414139?term=capmatin b&draw=3&rank=36	03.09.2020[a]
Nie	NCT02276027: A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of Single Agent AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)	II	Zakończone	Nieokreślona	20.01.2015	15.10.2019	15.10.2019	66	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02276027?term=capmatinib&draw=3&rank=42	16.12.2020
ND	NCT05154344: Real World Effectiveness of Capmatinib in Patients With Advanced MET-dysregulated NSCLC Included in the French Compassionate Use Program (ATU)	ND	Zakończone	Pierwsza/ kolejna	29.11.2021	01.02.2022	01.02.2022	182	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05154344?term=capmatinib&draw=2&rank=15	Brak

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
ND	NCT04741789: Treatment Plan CINC280A02001M to Provide Access to Capmatinib, for MET Exon 14 Skipping Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC))	ND	Poszerzony status dostępności	Kolejna	Brak	Brak	Brak	Brak	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04741789?term=capmatinib&draw=2&rank=20	Brak

BD – nie odnaleziono danych.

ND – nie dotyczy.

[a]Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS, GEOMETRY mono-1 Investigators, Capmatinib in *MET* Exon 14-Mutated or *MET*-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):944-957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787, PMID: 32877583.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie https://clinicaltrials.gov/ [dostęp: 08.03.2023] oraz https://www.biomedtracker.com/ [dostęp: 11.01.2023].

Podsumowanie:

NCT02414139 to badanie rejestracyjne produktu leczniczego Tabrecta, które jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Z 13 przedstawionych badań 7 trwa, a 6 ma status zakończonych. Spośród zakończonych badań wyniki czterech opublikowane zostały na stronie clinicaltrials.gov. Badanie NCT04427072 ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa kapmatynibu w porównaniu do standardowej opcji terapeutycznej jaką jest docetaksel. NCT03647488, NCT05488314, NCT01610336, NCT05435846 oraz NCT01911507 dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa kapmatynibu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Trzy badania (NCT04677595, NCT02276027 i NCT05110196) skupiają się na zastosowaniu kapmatynibu wśród chorych na NDRP w Chinach oraz Indiach. Badanie NCT05488314 jako jedyne przeprowadzane jest również w ośrodkach w Polsce. Dwa ostatnie badania przedstawione w powyższym przeglądzie zapewniają/zapewniały rozszerzony dostęp do leczenia kapamtynibem, aby ocenić w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej skuteczność (ang. *real world effectiveness*) i bezpieczeństwo jego zastosowania wśród pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z dysregulacją MET (NCT05154344: *French Compassionate Use Program*, ATU) lub dostarczyć lekarzom wytycznych dotyczących leczenia i monitorowania pacjentów z zaawansowanym/ przerzutowym NDRP z METex14 (NCT04741789: *Managed Access Program*, MAP).

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych. Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania rejestracyjnego.

Tabela 16. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyn ków w podgrupach?	TAK

5.4.2. Opis komparatora

Badanie rejestracyjne (GEOMETRY MONO-1) jest badaniem jednoramiennym – nie zastosowano komparatora.

EPAR Tabrecta podaje, iż leczenie pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym NDRP jest na ogół analogiczne do leczenia pacjentów z przerzutowym NDRP (IV stopień). Najczęstszym schematem terapeutycznym w NDRP z mutacją kierunkową METex14 jest leczenie oparte na inhibitorach punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICI) i/lub chemioterapii. W dniu 16.02.2022 r. Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Tepmetko (tepotynib) w tym samym wskazaniu co oceniane, tj. w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Tepotynib, obok kapmatynibu, został uwzględniony we wszystkich zagranicznych wytycznych klinicznych.

Żadna z wyżej wymienionych możliwości leczenia nie jest refundowana w Polsce w ocenianym wskazaniu.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Śmiertelność

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS); drugorzędowy punkt końcowy – definiowany jako czas od podania pierwszej dawki do śmierci z jakiejkolwiek przyczyny.

Jakość życia

Jakość życia związana ze zdrowiem (ang, *health-related quality of life*, HRQoL); eksploracyjny punkt końcowy – oceniana na początku i co 6 tygodni do końca leczenia przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 i EQ-5D-5L.

Wyleczenie

Brak punktów końcowych punktów końcowych związanych z wyleczeniem; całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR) stanowiła składową wskaźnika odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR).

Zastępcze punkty końcowe:

Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate*, ORR); pierwszorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub częściową odpowiedzią (ang. *partial response*, PR), zgodnie z oceną RECIST 1.1 przez BIRC.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR); kluczowy drugorzędowy punkt końcowy – zdefiniowany jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR lub PR) do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub śmierci z jakiejkolwiek przyczyny oceniany przez BIRC, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

ORR i DOR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 według oceny badacza; drugorzędowy punkt końcowy.

Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS); drugorzędowy punkt końcowy – jest definiowane jako czas od podania pierwszej dawki kapmatynibu do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny według RECIST 1.1, zarówno przez BIRC, jak i badacza.

Czas do odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR); drugorzędowy punkt końcowy – definiowany jako czas od rozpoczęcia podawania leku w badaniu do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (CR lub PR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 według oceny badacza i BICR.

Wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR); drugorzędowy punkt końcowy – definiuje się jako odsetek pacjentów z najlepszą całkowitą i częściową odpowiedzią (CR, PR) lub chorobą stabilną (ang. *stable disease*, SD) zgodnie z RECIST 1.1. według oceny badacza i BICR.

Bezpieczeństwo

Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane lub zmiany parametrów życiowych – drugorzędowy punkt końcowy.

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Badanie prowadzone metodą otwartej próby – brak randomizacji;
- Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Głównym ograniczeniem jest brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym – uniemożliwia to obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego. Oszacowania oparte na porównaniu z historyczną grupą kontrolną lub historią naturalną choroby nie byłyby wiarygodne z uwagi na brak dobrej jakości danych odnoszących się ściśle do populacji ze wskazania leku Tabrecta (dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego, METex14).

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie rejestracyjne GEOMETRY MONO-1 było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (8/8 pkt), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Tabrecta jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora. Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

EMA w dniu 16.02.2022 r. wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Tepmetko. Produkty lecznicze Tepmetko oraz Tabrecta dopuszczone są do stosowania w jednakowych wskazaniach.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Główne badanie rejestracyjne A2201 GEOMETRY MONO-1, NCT02414139

Analiza przeżycia

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w kohortach 4+6 w miesiącach 3., 6., 9., 12. oraz 24. wyniosło odpowiednio 90,9%; 77,3%; 66,5%; 58,7% oraz 37,9%. Mediana OS wynosiła 14,85 miesiąca.

Analiza jakości życia

Pomiar jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) stanowił eksploracyjny punkt końcowy badania rejestracyjnego i był oceniany na początku i co 6 tygodni do końca leczenia przy użyciu kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 i EQ-5D-5L. Wyniki były oceniane w skali od 0 do 100, a zmiana o 10 lub więcej punktów w stosunku do wartości wyjściowej była uważana za minimalną klinicznie istotną różnicę.

Większość wyników pozyskanych przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 utrzymała się na poziomie wyjściowym w kohortach 4 i 6. Pacjenci z kohorty 4 wykazywali pewną poprawę w czasie w zakresie funkcjonowania emocjonalnego i ogólnego stanu zdrowia/QoL. Mediana czasu do ostatecznego pogorszenia (ang. *time to definitive deterioration*, TTDD) dla ogólnego stanu zdrowia/QoL wynosiła 12,39 miesięcy (95% CI: 4,21–19,35) w kohorcie 4. Mediana TTDD nie była możliwa do oszacowania w kohorcie 6. Dane dotyczące objawów związanych z rakiem płuca, pozyskane z kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, również wskazują na utrzymywanie się na ich poziomie wyjściowym. Zaobserwowano jednak wczesną poprawę związaną z objawem, jakim jest kaszel, która ulegała polepszeniu przez kolejne cykle badania. W tygodniu 7 odnotowano średnią zmianę od stanu wyjściowego na poziomie -8,2 (SD: 28,4) w kohorcie 4 i -13,6 (SD:26,6) w kohorcie 6; a w tygodniu 43: -10,5 (SD:27,3) oraz -38,1 (SD:30,0) w kohortach 4 i 6. Mediana TTDD dla kaszlu i bólu w klatce piersiowej nie była możliwa do oszacowania. Wszystkie wyniki w kwestionariuszu EQ-5D-5L pozostały niezmienione w trakcie badania.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Osiągnięty ORR w ocenie BICR w kohortach 4+6 wyniósł 44%, jednak u żadnego z pacjentów nie potwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR). W ocenie badacza osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie u 1 pacjenta, a u 43 odpowiedź częściową.

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) w miesiącach 3., 6., 9., 12. oraz 24. było równe odpowiednio 73,9%; 46,2%; 36,5; 29,9% oraz 16,5% w ocenie BICR. Mediana PFS wyniosła 5,49 miesiąca. 75% pacjentów w kohortach 4+6 osiągnęło czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) w ciągu 2 miesięcy. Mediana TTR wśród pacjentów wcześniej leczonych nie została osiągnięta w badaniu.

Podsumowanie wyników odnoszących się do skuteczności produktu leczniczego Tabrecta we wcześniej leczonym, zaawansowanym NDRP z mutacją MET przestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki badania GEOMETRY MONO-1 (data odcięcia danych: 18.09.2020 r.)

Punkt końcowy	Kohorta 4+6 (n=100) ocena BICR	Kohorta 4+6 (n=100) ocena badacza
Mediana OS – Przeżycie całkowite (95% CI) [miesiące]	14,85 (11,63–23,26)	
Mediana PFS – Przeżycie wolne od progresji (95% CI) [miesiące]	5,49 (4,17–8,11)	6,60 (4,70–8,18)
ORR (95% CI) [n (%)], w tym: • CR [n (%)] • PR [n (%)]	44 (44%) (34,1–54,3%): • 0 (0,0%) • 44 (44,0%)	44 (44%) (34,1–54,3%): • 1 (1,0%) • 43 (43,0%)
DCR[a] (95% CI) [n (%)]	82 (82,0%)	81 (81,0%)
Mediana DOR (95% CI) [miesiące]	9,72 (5,62–12,98)	8,38 (5,55–13,80)
Pacjenci z DOR ≥6 miesięcy [n (%)]	27 (61,4%)	BD

[a]DCR – wskaźnik kontroli choroby definiowany jako odsetek pacjentów z całkowitą, częściową odpowiedzią (CR, PR) i chorobą stabilną (SD).

BD – nie odnaleziono danych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Tabrecta.

Badanie uzupełniające – dane RWE (ang. *real-world evidence*)

Badanie X240

Badanie X240 polegało na retrospektywnym gromadzeniu danych (w latach 2017–2018), niezbędnych do określenia przebiegu naturalnego m.in. charakterystykę pacjentów i choroby, schematów leczenia i efektów klinicznych wśród chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca obciążonych nieprawidłowościami (amplifikacją lub mutacją) w genie MET, leczonych w praktyce klinicznej. Zebrano łącznie 211 kart pacjentów ośrodków w USA, Francji, Niemczech, Korei i Japonii. 157 z 211 pacjentów chorowało na NDRP z mutacją MET.

Do badania włączono osoby ≥18 roku życia z potwierdzonym zaawansowanym/ przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 w genie MET (METex14) lub amplifikacją MET. Liczba osób leczonych inhibitorami MET została ograniczona tak, aby stanowiły nie więcej niż 50% wszystkich dokumentacji medycznych zebranych badaniu. Żaden z uczestników badania nie był leczony kapmatynibem, gdyż nie był on wówczas dopuszczony do obrotu. 87,9% chorych otrzymało przynajmniej jedną linię przeciwnowotworowej terapii systemowej, opartej głównie na chemioterapii przy pomocy związków platyny jako schematu pierwszego rzutu.

Wyniki analizy pozyskanych danych pozwoliły autorom na określenie następujących wniosków:

- NDRP z mutacją MET rozpoznawany jest u osób starszych (mediana wieku: 73 lata).
- Nie zaobserwowano istotnych różnic w rozkładzie płci.
- U 1/3 badanych zaobserwowano przerzuty do mózgu, a u niemal 2/3 przerzuty do kości.
- U 17,6% badanych stwierdzono występowanie przerzutów do wątroby w momencie rozpoznania NDRP.
- Potwierdzono, iż mutacja MET wyklucza występowanie mutacji w genach ROS1, EML-4-ALK, insercji eksonu 20 w HER2.
- Odnotowano współwystępowanie mutacji w genie MET oraz KRAS u 8,1% oraz współwystępowanie mutacji w genie MET i BRAF u 2,3% badanych.
- Wśród 66,7% pacjentów zaobserwowano ekspresję PD-L1 ≥1% oraz wśród 55,6% zaobserwowano ekspresję PD-L1 ≥50%.

Porównano mediany przeżycia całkowitego wśród pacjentów chorych na zaawansowanego NDRP, którzy byli leczeni inhibitorem MET oraz niepoddanym leczeniu z zastosowaniem MET inhibitora. Z informacji zawartych w EPAR wynika, iż mediana OS w grupie osób leczonych inhibitorem MET wynosiła 25,4 miesiąca (zakres: 18,8-40,9), natomiast mediana OS w grupie osób nieleczonych inhibitorem MET wyniosła 10,7 miesiąca (zakres: 7,8-14,4).

Podsumowanie:

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu GEOMETRY MONO-1 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Mediana OS i PFS w ocenie badacza (w momencie odcięcia danych dnia 18.09.2020 r.) wyniosły odpowiednio 14,85 miesiąca (95%CI: 11,63–23,26) oraz 6,60 miesiąca (95% CI: 4,70–8,18). Mediana PFS w ocenie BICR była równa 5,49 miesiąca (95% CI: 4,17–8,11). Osiągnięty w badaniu ORR wyniósł 44%, jednak w ocenie BICR u żadnego z pacjentów nie potwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), w przeciwieństwie do oceny badacza, która stwierdziła całkowitą odpowiedź u 1 pacjenta. Wykazano również, że czas trwania odpowiedzi (DoR) równy lub dłuższy niż 6 miesięcy osiągnięto u 61,4% populacji włączonej do analizy skuteczności (ocena BICR). Mediana DoR wyniosła 8,38 miesiąca wg oceny badaczy i 9,72 wg BICR.

Wyniki analizy dotyczącej jakości życia pacjentów stosujących kapmatynib wskazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia według pacjentów utrzymuje się w czasie lub ulega poprawie (objaw związany z kaszlem) w stosunku do wartości początkowych.

Brak grupy kontrolnej i randomizacji znacznie ograniczają interpretację danych dotyczącą skuteczności przedmiotowej technologii.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale opisano najważniejsze wyniki związane z bezpieczeństwem zastosowania kapmatynibu na podstawie zebranych dowodów naukowych.

Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR ogólną populację bezpieczeństwa stosowania kapmatynibu stanowiło 373 pacjentów (badanie A2201). Kohorta 1 (n=69), Kohorta 1b (n=42), Kohorta 2 (n=54), Kohorta 3 (n=30), Kohorta 4 (n=69), Kohorta 5a (n=15), Kohorta 5b (n=28), Kohorta 6 (n=34), Kohorta 7 (n=32). 42,8% populacji bezpieczeństwa (n=160) to pacjenci chorujący na NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wzięli udział w badaniu rejestracyjnym GEOMETRY MONO-1 (pierwsza linia leczenia – Kohorta 5b oraz 7; wcześniej leczeni – Kohorta 4 oraz 6).

Spośród pacjentów z mutacją MET 13,1% (n=21) pozostało w fazie leczenia, a główną przyczyną (>10%) przerwania leczenia była progresja choroby (55%) i zdarzenia niepożądane (20%). Spośród wszystkich pacjentów z badania A2201 (ogólna populacja bezpieczeństwa) 6,2% (22) kontynuowało leczenie, a głównymi przyczynami przerwania leczenia były: progresja choroby (64,1%) oraz zdarzenia niepożądane (17,7%).

Zdarzenia niepożądane zakodowano za pomocą MedDRA w wersji 23.1 (pierwotne zgłoszenie) lub 24 (zgłoszenie po dacie odcięcia 30.08.2022 r.) i oceniono za pomocą wersji 4.03 CTCAE. Wśród pacjentów z mutacją MET u 90,6% badanych zgłoszono zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z badanym lekiem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z lekiem były:

- obrzęki obwodowe (57,5%);
- nudności (37,5%);
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (23,8%).

Natomiast u wszystkich pacjentów zgłoszonych do badania A2201 zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłoszono u 86,9%. Najczęstszymi wymienionymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- obrzęki obwodowe (46,1%; 172 pacjentów);
- nudności (34,9%; 130 pacjentów);
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (20,6%; 77 pacjentów).

Ocena związku przyczynowego jest jednak trudna ze względu na brak grupy kontrolnej i fakt, że badanie wciąż trwa.

Wyniki podsumowujące częstość i rodzaj zdarzeń niepożądanych były spójne w badanych grupach – pacjenci z mutacją MET oraz wszyscy pacjenci z badania A2201. Wyjątkiem było zapalenie płuc, ponieważ u pacjentów z mutacją MET to zdarzenie niepożądane występowało rzadziej, niż w przypadku ogólnej populacji bezpieczeństwa z badania A2201 (3,8% u pacjentów z mutacją MET i 5,9% u wszystkich pacjentów z badania A2201).

Spośród 14 zgonów spowodowanych „innymi" przyczynami, 12 zgonów w trakcie leczenia przypisanych zostało jako poważne zdarzenia niepożądane z wynikiem śmiertelnym.

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *Adverse events of special interest*, AESI) zostały wybrane na podstawie zdarzeń niepożądanych związanych z mechanizmem działania leku, wpływem leku na organizm, aktualną wiedzą przedkliniczną i kliniczną na temat badanego leku i były to: śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD)/ zapalenie płuc, hepatotoksyczność, zaburzenia czynności nerek, toksyczność dla ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie trzustki, wrażliwość na światło, teratogenność, interakcje między lekami (w szczególności CYP34A) oraz wydłużenie odstępu QTc. Częstość występowania wymienionych zdarzeń niepożądanych nie różniła się między grupą pacjentów z mutacją MET, a ogólną populacją bezpieczeństwa z badania A2201, z wyjątkiem częstości występowania zaburzenia czynności nerek każdego stopnia (35% u pacjentów z mutacją MET w porównaniu z 28,4% u wszystkich pacjentów z badania A2201).

Łącznie 107 spośród 160 pacjentów z mutacją MET (66,9%) zgłosiło co najmniej jedno AESI, w tym 38 pacjentów stopnia 3 lub 4. Leczenie kapmatynibem było ogólnie dobrze tolerowane z uwzględnieniem wskazań i cech demograficznych populacji docelowej: 32,5% pacjentów zdecydowało się na zmianę/dostosowanie dawki ze względu na występujące AESI. 8,8% pacjentów wymagało trwałego przerwania leczenia, a 16,3% pacjentów wymagało przerwania leczenia na czas poradzenia sobie z występującymi AESI.

Działania niepożądane wg ChPL Tabrecta:

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: obrzęki obwodowe (67,5%), nudności (44,4%), uczucie zmęczenia (34,4%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (33,8%), wymioty (25,0%), duszności (22,5%), zmniejszone łaknienie (21,3%) i ból pleców (20,6%). Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3. lub 4. to obrzęki obwodowe (14,4%), zwiększenie aktywności lipazy (9,4%), zwiększenie aktywności AlAT (8,1%), uczucie zmęczenia (8,1%), duszność (6,9%) i zwiększenie aktywności amylazy (5,6%).

Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 35 ze 160 pacjentów (21,9%), którzy otrzymali produkt leczniczy Tabrecta. Ciężkie działania niepożądane występujące u >2% pacjentów to: duszności (5,6%), choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc (5,0%), zapalenie tkanki łącznej (3,1%) i obrzęki obwodowe (2,5%). Przerwy w podawaniu produktu zgłoszono u 81 ze 160 pacjentów (50,6%). Działaniami niepożądanymi wymagającymi przerwy w leczeniu były: obrzęki obwodowe (15,0%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (11,3%), zwiększenie aktywności lipazy (8,1%), nudności (8,1%), zwiększenie aktywności AlAT (6,3%), uczucie zmęczenia (5,6%), zwiększenie aktywności amylazy (5,0%), wymioty (5,0%), duszności (3,8%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (3,1%) i zwiększenie aktywności AspAT (3,1%). Zmniejszenie dawki zgłoszono u 49 ze 160 pacjentów (30,6%). Działaniami niepożądanymi wymagającymi zmniejszenia dawki były: obrzęki obwodowe (16,3%), zwiększenie aktywności AlAT (5,0%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (3,8%), uczucie zmęczenia (3,1%) i nudności (2,5%).

Trwałe zakończenie leczenia zgłoszono u 19 ze 160 pacjentów (11,9%). Do najczęstszych działań niepożądanych prowadzących do trwałego zakończenia leczenia produktem Tabrecta należały: choroba śródmiąższowa płuc/zapalenie płuc (3,8%), obrzęki obwodowe (2,5%), zwiększenie aktywności AlAT (1,3%), zwiększenie aktywności AspAT (1,3%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1,3%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (1,3%), zwiększenie aktywności lipazy (1,3%), zwiększenie aktywności amylazy (0,6%), uczucie zmęczenia (0,6%) i pokrzywka (0,6%).

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającą się częstością w Tabela 18.

Ciężkość działań niepożądanych oceniano na podstawie wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), definiujących:

- stopień 1 – łagodne;
- stopień 2 – umiarkowane;
- stopień 3 – ciężkie;
- stopień 4 – zagrażające życiu;
- stopień 5 – zgon.

Tabela 18. Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących kapmatynib

Klasyfikacja organów i narządów Działanie niepożądane	**Kategoria częstości**	**Każdego stopnia (%)**	**Stopień 3-4 (%)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zapalenie tkanki łącznej	Często	4,4	2,5*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	21,3	1,3*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel	Bardzo często	22,5	6,9*
Duszności		17,5	0,6*
Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc	Często	7,5	4,4*
Zaburzenia żołądka i jelit			
Wymioty	Bardzo często	25,0	0,6*
Nudności		44,4	0,6*
Biegunka		15,6	-
Zaparcie		13,1	1,3*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Świąd	Bardzo często	10,6	0,6*
Wysypka	Często	9,4	-
Pokrzywka		2,5	0,6*

Klasyfikacja organów i narządów Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Każdego stopnia (%)	Stopień 3-4 (%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęki obwodowe	Bardzo często	67,5	14,4*
Gorączka		10,6	1,3*
Uczucie zmęczenia		34,3	8,1*
Bóle pleców		20,6	1,3*
Zmniejszenie masy ciała		12,5	-
Ból pochodzenia pozasercowego w klatce piersiowej	Często	9,4	1,3*
Badania diagnostyczne			
Zmniejszenie stężenia albuminy	Bardzo często	78,3	1,9*
Zwiększenie stężenia kreatyniny		74,5	0,6*
Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej		45,9	11,5
Zwiększenie aktywności amylazy		37,2	7,1
Zwiększenie aktywności lipazy		33,3	11,5
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		33,8	5,7
Zmniejszenie stężenia fosforanów		30,1	4,5
Zmniejszenie stężenia sodu		22,3	4,5
Zwiększenie stężenia bilirubiny	Często	8,3	0,6*

*W badaniu GEOMETRY mono-1 u pacjentów z mutacjami om jącymi METex14 nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych stopnia 4.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT, na podstawie ChPL Tabrecta, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tabrecta-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.11.2022].

Komunikaty bezpieczeństwa dotyczące leku Tabrecta

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) na dzień 06.02.2023 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Tabrecta.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego produkt Tabrecta oznaczony jest symbolem czarnego, odwróconego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS, na dzień 06.02.2023 r.) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tabrecta. Odnotowano 1217 przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono w 587 przypadkach, wśród których 247 było śmiertelnych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były te związane z: zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania (805), zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (279), zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (188), nowotworami łagodnymi, złośliwymi i niespecyficznymi (123), zaburzeniami w badaniach diagnostycznych (158), zaburzeniami w metabolizmie i odżywianiu (116), urazami, zatruciami i komplikacjami proceduralnymi (151), zaburzeniami układu nerwowego (128) oraz chorobami układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (136). Powyższe zgłoszone zdarzenia niepożądane, znajdujące się w bazie FAERS odnosiły się zarówno do samodzielnego stosowania kapmatynibu, jak i kapmatynibu w połączeniu z innymi substancjami czynnymi: rybocyklibem, kwasem zoledronowym, jabłczanem S-kabozantynibu, celekoksybem, winorelbiną, erlotynibem, gemcytabiną, ozymertynibem, spartalizumabem, lorlatynibem oraz rosuwastyną.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO, na dzień 06.02.2023 r., odnaleziono 1 411 zgłoszeń o działaniach niepożądanych. Najczęściej odnotowywano:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania leku (896 zgłoszeń), wśród których m. in.: śmierć (212), opuchliznę (214), obrzęk obwodowy (182), zmęczenie (178);

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (298 zgłoszeń), wśród których m. in.: nudności (157), wymioty (61), biegunka (46), zaburzenia połykania (dysfagia)(42), zatwardzenie (26);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (202 zgłoszenia), wśród których m. in.: duszności (79), kaszel (42), wysięk opłucnowy (21), zapalenie płuc (13), obrzęk płuc (14);
- urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne (157 przypadków), wśród których występowały m. in.: problem związany z pominięciem przyjęcia dawki leku (63), nieprawidłowe dobranie dawki (15), upadek (12), nieprawidłowa technika podawania leku (12).

W bazie EudraVigilance, na dzień 06.02.2023 r. odnotowano zgłoszenia dotyczące stosowania leku Tabrecta u 59 pacjentów. Większość przypadków (34 przypadki) dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Pozostałe odnotowane działania niepożądane dotyczyły m.in.: nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (10 przypadków), urazów, zatruć i komplikacji proceduralnych (10), zaburzeń w badaniach diagnostycznych (10), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (10), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (7), chorób układu mięśniowego i tkanki łącznej (5), zaburzeń nerek i układu moczowego (5), zaburzeń układu nerwowego (4) oraz zaburzeń naczyń krwionośnych (4).

Podsumowanie:

Ocena bezpieczeństwa stosowania leku Tabrecta w niniejszym raporcie została przedstawiona na podstawie danych pozyskanych z *European Public Assessment Report* (EPAR) produktu leczniczego Tabrecta. Zgodnie z danymi zawartymi w EPAR ogólna populację bezpieczeństwa stanowiło 373 pacjentów. 160 pacjentów chorowało na zaawansowanego NDRP z mutacją MET.

Ocena bezpieczeństwa w EPAR wskazała, iż wśród populacji z mutacją MET 90,6% pacjentów zgłosiło zdarzenie niepożądane najprawdopodobniej związane ze stosowaniem leku. Natomiast u wszystkich pacjentów zgłoszonych do badania A2201 zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłoszono u 86,9%. Łącznie 107 spośród 160 pacjentów z mutacją MET (66,9%) zgłosiło co najmniej jedno AESI, w tym 38 pacjentów stopnia 3 lub 4. 32,5% pacjentów zdecydowało się na zmianę/dostosowanie dawki ze względu na występujące AESI. 8,8% pacjentów wymagało trwałego przerwania leczenia, a 16,3% pacjentów wymagało przerwania leczenia na czas poradzenia sobie z występującymi AESI.

Większość zdarzeń niepożądanych związana była z zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania, z zaburzeniami ze strony układu żołądkowo-jelitowego oraz ze złymi wynikami badań diagnostycznych.

Wymienione w ChPL zdarzenia niepożądane mogą wpływać na jakość życia. Zdarzenia niepożądane z tego dokumentu pokrywają się z profilem zdarzeń niepożądanych z bazy FAERS, Vigi Access oraz EudraVigilance.

Pełna ocena i wiarygodne wnioskowanie są jednak ograniczone ze względu na krótki czas obserwacji oraz brak grupy kontrolnej w badaniu, do której można by było porównać profil obserwacji.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Ocena bezpieczeństwa w EPAR wskazała, iż wśród populacji z mutacją MET 90,6% pacjentów zgłosiło zdarzenie niepożądane najprawdopodobniej związane ze stosowaniem leku. Natomiast u wszystkich pacjentów zgłoszonych do badania A2201 zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłoszono u 86,9%.

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w kohortach 4+6 w miesiącach 3., 6., 9., 12. oraz 24. wyniosło odpowiednio 90,9%; 77,3%; 66,5%; 58,7% oraz 37,9%. Mediana OS wynosiła 14,85 miesiąca. Mediana PFS (w momencie odcięcia danych dnia 18.09.2020 r.) wynosiła 6,60 miesiąca (95% CI: 4,70–8,18).). Mediana PFS w ocenie BICR była równa 5,49 miesiąca (95% CI: 4,17–8,11). Osiągnięty w badaniu ORR wyniósł 44%, jednak w ocenie BICR u żadnego z pacjentów nie potwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), w przeciwieństwie do oceny badacza, który stwierdził całkowitą odpowiedź u 1 pacjenta. Wykazano również, że czas trwania odpowiedzi (DoR) równy lub dłuższy niż 6 miesięcy osiągnięto u 61,4% populacji włączonej do analizy skuteczności (ocena BICR). Mediana DoR wyniosła 8,38 miesiąca wg oceny badaczy i 9,72 wg BICR.

Stosowanie kampatynibu wpływało na poprawę związaną z objawem kaszlu, opóźnieniem czasu do pogorszenia objawów płucnych i zachowaną QoL. Wyniki analizy jakości życia uzyskane w niekontrolowanym badaniu rejestracyjnym nie są wiarygodne. Badanie prowadzone metodą otwartej próby oraz brak komparatora, wpływają na ograniczenia wnioskowania.

UWAGI ANALITYKÓW:

Tepmetko i Tabrecta stanową przedmiot oceny Agencji jako technologie o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego, które zostały zarejestrowane przez EMA w tożsamych wskazaniach, tj.: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. mesenchymal-epithelial transition factor gene, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny. W związku z tym Analitycy Agencji podjęli się przedstawienia porównania siły obu ocenianych interwencji.

Wyniki oceny skuteczności klinicznej oraz profil bezpieczeństwa dla obu leków pozyskane zostały z dokumentów: EPAR Tepmetko oraz EPAR Tabrecta. Wyniki oceny jakości życia (która stanowiła eksploracyjny punkt końcowy w badaniu rejestracyjnym GEOMETRY MONO-1) dla leku Tabrecta również były zawarte w EPAR, a także publikacji autorstwa Wolf i in. z 2022 r[13]. Natomiast wstępne dane dotyczące jakości życia pacjentów przyjmujących tepotynib pochodzą z doniesień z ASCO Annual Meeting I z 2020 r[14].

Poniżej przedstawiono tabelaryczne porównanie wybranych wyników dla ocen: jakości życia, skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leków Tepmetko (tepotynib) oraz Tabrecta (kapmatynib).

Tabela 19. Porównanie wybranych wyników dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tepotynibu i kapmatynibu wśród chorych na NSRP METex14

	Tepotynib	Kapmatynib
Ocena jakości życia HRQoL		
Mediana TTDD [miesiące] (95% CI)	BD	12,39 (4,21–19,35)
Kaszel	–14.2 (28.6)	-8,2 (SD: 28,4)
Ból w klatce piersiowej	–8.4 (20.6)	–3.8 (19.2)
Duszność	–4.0 (15.5)	+2.1 (19.4)
Ocena skuteczności klinicznej		
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	19,7 (15,6; 22,1)	14,85 (11,63–23,26)
Mediana PFS [miesiące] (95% CI)	10,8 (8,5; 12,4)	5,49 (4,17–8,11)
Ocena bezpieczeństwa		
TEAEs	98,6%	98,8%
TEAEs ≥3	60,1%	73,1%
TR TEAEs	90,7%	90,6%
SAEs	47%	49,4%
AEs prowadzące do dyskontynuacji	24%	19,4%
AEs prowadzące do zgonu	12,4%	3,8%

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*)

SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Events*)

TEAEs – zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent Adverse Events*)

TR TEAEs – zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia i związane z przyjmowaniem leku (ang. *Treatment-related Treatment-emergent Adverse Events*)

TTDD - czas do ostatecznego pogorszenia (ang. *time to definitive deterioration*)

BD – nie odnaleziono danych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: EPAR Tabrecta, EPAR Tepmetko, Wolf 2023, Paik 2020.

Przedstawiona w porównaniu analiza jakości życia pacjentów przyjmujących kapmatynib oraz tepotynib oparta została na kwestionariuszu QLQ-LC13 dotyczącego objawów, tj. kaszel, duszność i ból w klatce piersiowej. Kwestionariusze były wypełnianie na początku badań rejestracyjnych i pozwoliły uzyskać wyniki bazowe (ang. baseline), a następnie co 6 tygodni w trakcie otrzymywania leczenia. Przedstawione w tabeli wartości zostały określone na podstawie kwestionariusza wypełnionego przez uczestników badań po 6 tygodniu terapii kapmatynibem i tepotynibem. Zmniejszenie nasilenia objawów odczuwanych przez pacjentów było większe

[13]J.Wolf et al., *Patient-reported outcomes in capmatinib-treated patients with METex14-mutated advanced NSCLC: Results from the GEOMETRY mono-1 study*, Eur.J.Cancer 2022; https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0959804922017841?token=AC733AC44CECB7F287E91F691AC89E8F9E267B33D4875F39CE5968AECDD1927537836E0757AD028B1A82DFA9156ADC4D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230125062144 [dostęp: 19.01.2023].

[14]P.Paik et al., *Tepotinib in patients (pts) with NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping: Health-related quality of life (HRQoL)*.,J. Clin. Oncol., 2020 38:15_suppl, 9575-9575; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9575 [dostęp: 20.01.2023].

w przypadku stosowania tepotynibu niż kapmatynbiu. Ponadto zaobserwowano pogłębienie się duszności odczuwanej przez chorych leczonych kapmatynibem (o +2,1). Mediana TTDD (czasu do ostatecznego pogorszenia) wśród pacjentów stosujących kapmatynib wyniosła nieco ponad 12 miesięcy. Nie odnaleziono danych dotyczących mediany TTDD wśród chorych na NDRP METex14 leczonych tepotynibem.

Mediana OS (przeżycia całkowitego) dla tepotynibu i kapmatynibu wyniosła odpowiednio 19,7 oraz 14,9 miesiąca. Mediana PFS (przeżycia wolnego od progresji) wyniosła 10,8 miesiąca wśród pacjentów przyjmujących tepotynib. Mediana PFS w efekcie terapii kapmatynibem była niemal dwa razy krótsza (ok. 5,5 miesiąca).

Profil bezpieczeństwa obydwu interwencji był zbliżony w aspekcie ogólnego występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia (TEAEs), a także zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku (TR TEAEs). Występują jednak różnice związane ze zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia oraz zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do przerwania leczenia lub zgonu pacjenta. Odsetek chorych na NDRP METex14, którzy doświadczyli TEAEs ≥3. stopnia podczas terapii lekami Tepmetko oraz Tabrecta to odpowiednio 60,1% oraz 73,1%. Jednakże więcej pacjentów (24%) stosujących tepotynib przedwcześnie zakończyło leczenie w wyniku zdarzeń niepożądanych (u 19,4% pacjentów zdarzenia niepożądane spowodowały dyskontynuację terapii lekiem Tabrecta). Ponadto 12,4% populacji chorych na NDRP METex14 włączonej do badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tepmetko doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Odsetek zgonów w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w populacji z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tabrecta był niższy i wyniósł 3,8%.

Przestawione powyżej porównanie ma charakter poglądowy i możliwość wnioskowania na jego podstawie jest znacznie ograniczona. Jedynie przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego z zastosowaniem leczenia przy wykorzystaniu kapmatynibu i tepotynibu wśród pacjentów chorujących na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją METex14 pozwoliłaby na rzetelne porównanie ich skuteczności oraz bezpieczeństwa.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „Zalecana dawka produktu leczniczego Tabrecta to 400 mg doustnie dwa razy na dobę z posiłkiem lub bez posiłku."
- Zgodnie z ChPL uwzględniono możliwość obniżenia dawki leku z 400 mg dwa razy na dobę (dwie tabletki po 200 mg/dwa razy na dobę) do 300 mg dwa razy na dobę (dwie tabletki po 150 mg/dwa razy na dobę) lub 200 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 200 mg/dwa razy na dobę).
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Tabrecta, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- Na czas pobierania danych z bazy tj. 22.12.2022, dane o cenie leku Tabrecta były dostępne dla dwóch krajów europejskich tj. gdzie lek nie jest refundowany oraz , gdzie rekomendacja refundacyjna leku jest w trakcie oceny.
- Dostępna cena była ceną hurtową. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli franków szwajcarskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 22.12.2022 r.

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 20. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 CHF [PLN]	4,7443	Tabela nr 346/A/NBP/2022 z dnia 21.12.2022 r.
Dawka zalecana na podanie [mg]	400	ChPL Tabrecta
Pierwsza modyfikacja dawki [mg]	300	ChPL Tabrecta
Druga modyfikacja dawki [mg]	200	ChPL Tabrecta
Cykl leczenia [dni]	1	ChPL Tabrecta
Liczba podań w cyklu leczenia [szt.]	2	ChPL Tabrecta
Cena za 1 mg [PLN]		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3. Wyniki

Tabela 21. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

Modyfikacja dawkowania	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań na dobę	Dawka dobowa [mg]	Dawka roczna [mg]	Dawka dobowa koszt [PLN]	Dawka roczna koszt [PLN]
Dawka zalecana	400	2	800	292 000		
Pierwsze zmniejszenie dawki	300	2	600	219 000		
Drugie zmniejszenie dawki	200	2	400	146 000		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Założenia

Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Wartość oczekiwaną czasu do progresji estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla.
- Parametry rozkładu Weibulla (α, β) wyznaczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver). Na ich podstawie oszacowano wartość oczekiwaną PFS w horyzoncie dożywotnim, którą przyjęto za korzyść zdrowotną wyrażoną w LY.

Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL Tabrecta założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby.
- Założono, że lek będzie przyjmowany zgodnie z zalecaną dawką 450 mg raz na dobę wg ChPL Tabrecta.
- Koszty leku oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale „Oszacowanie kosztów terapii i komparatora". Cena produktu leczniczego Tabrecta pochodzi z bazy EURIPID.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Ze względu na to, że wykorzystane w badaniu rejestracyjnym potwierdzenie przed rozpoczęciem leczenia obecności mutacji METex14 metodą RT-PCR oraz NGS jest finansowane ze środków publicznych zgodnie z wykazem badań genetycznych w chorobach nowotworowych (m.in. w ICD-10 C.34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9) zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, w oszacowaniach nie uwzględniono ich kosztów.

Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla wartości PFS w poszczególnych punktach czasowych.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 22. Prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych dla kohorty 4+6.

Punkt czasowy		Prawdopodobieństwo PFS		
Miesiące	Lata	%	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI
0	0	100%	100%	100%
3	0,25	74%	64%	82%
4,17	0,35	-	50%	-
5,49	0,46	50%	-	-
6	0,5	46%	36%	56%

Punkt czasowy		Prawdopodobieństwo PFS		
Miesiące	Lata	%	Dolna granica 95%CI	Górna granica 95%CI
8,11	0,68	-	-	50%
9	0,75	37%	27%	46%
12	1	30%	21%	39%
24	2	17%	10%	25%

Źródło: EPAR Tabrecta.

Tabela 23. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka na podanie [mg]	400	ChPL Tabrecta
Cykl leczenia [dn]	1	ChPL Tabrecta
Liczba podań w cyklu leczenia	2	ChPL Tabrecta
Liczba cykli leczenia w roku	365	ChPL Tabrecta
Dawka roczna [mg]	292 000	Oszacowanie własne na podstawie danych z ChPL Tabrecta
Średnia cena za 1 jednostkę [PLN]		
Próg opłacalności (3 x PKB) [PLN]	175 926	GUS

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3. Wyniki

Tabela 24. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Wariant	Interwencja [LY]	Hipotetyczny komparator [LY]	LYG
Pesymistyczny (dolna granica 95% CI)	0,63	0	0,63
Oczekiwany	**0,90**	**0**	**0,90**
Optymistyczny (górna granica 95% CI)	1,29	0	1,29

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Tabrecta, w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii oraz kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS zgodnie z powyższymi założeniami.

Tabela 25. Oszacowanie rocznych kosztów terapii

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		0	
Średni (cena podstawowa leku)		**0**	
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		0	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 26. Oszacowanie kosztów uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS= 0,9 lat)

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		0	
Oczekiwany (cena podstawowa leku)		**0**	
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		0	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 175 926 PLN.

Tabela 27. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Horyzont dożywotni	**ICER [PLN/LYG]**	**ICER/próg**	**Horyzont dożywotni**	**ICER [PLN/LYG]**	**ICER/próg**	**Korzyść zdrowotna za 3 PKB**	**% ceny leku – efektywne kosztowo**
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG			-	-
Dla oczekiwanego kosztu			**Dla oczekiwanego LYG**				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG			-	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnim wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,90 LYG;
- w wariancie optymistycznym: 1,29 LYG (górna granica 95% CI);
- w wariancie pesymistycznym: 0,63 LYG (dolna granica 95% CI).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok.

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje również wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER ok. dwukrotnie przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oferowanych, w dodatku niepewnych, korzyści zdrowotnych.

UWAGI ANALITYKÓW

Z uwagi na dostępność danych dotyczących Tepmetko, stanowiącego technologię komparatywną do produktu leczniczego Tabrecta zdecydowano się porównać w formie tabelarycznej oba preparaty. Tabrecta i Tepmetko stosowane są w tym samym wskazaniu – u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją METex14, po niepowodzeniu chemioterapii i/lub immunoterapii. Należy jednak brać pod uwagę, że jest to porównanie poglądowe dwóch różnych produktów leczniczych na podstawie danych zaczerpniętych z dwóch różnych badań, więc przedstawione wyniki należy traktować z niepewnością.

Tabela 28. Tabelaryczne zestawienie kosztów

	Tabrecta	*Tepmetko*
Koszt za 1 mg [PLN]		
Dawka roczna [mg]	*292 000*	*164 250*
Oszacowany średni roczny koszt terapii [PLN]		
Wartość oczekiwana PFS [lata]	*0,9*	*1,30*

Oszacowany średni koszt terapii w horyzoncie dożywotnim [PLN]		
Oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim [PLN/LYG]		
Oczekiwany ICER/próg w horyzoncie dożywotnim		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Tabrecta we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene*, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i(lub) chemioterapią opartą na związkach platyny, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 02.11.2022 roku oraz zaktualizowano w dniu 05.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.4 Strategia wyszukiwania analiz HTA.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Tabrecta, capmatinib w wyszukiwarce internetowej Google oraz na stronach internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/;
- Walia – http://www.awmsg.org/;
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/;
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/;
- Kanada – http://www.cadth.ca/ oraz http://www.pcodr.ca;
- Ontario – http://www.health.gov.on.ca/en/;
- Francja – http://www.has-sante.fr/;
- Niderlandy – http://www.zorginstituutnederland.nl/;
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/;
- Australia – http://www.health.gov.au;
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz/;
- Szwecja – https://www.tlv.se/.

W ramach przeglądu bazy Medline zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną wykorzystania kapmatynibu w terapii dorosłych pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją METex14[15]. Publikacja przedstawia porównanie zastosowania tepotynibu oraz kapmatynibu z perspektywy Medicare i płatnika komercyjnego w Stanach Zjednoczonych. Charakterystykę metodyki oraz wyniki analizy przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 29. Charakterystyka metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
Yang, 2022	Populacja: dorośli pacjenci z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją METex14. Typ analizy: CEA (model typu „*partitioned survival model*") z trzema stanami zdrowia: brak progresji, progresja, śmierć. Perspektywa: US Medicare i komercyjna. Dyskontowanie: 3%/rok (koszty i wyn ki zdrowotne).	Tepotynib vs. kapmatynib	**Analiza podstawowa dla ≥2 linii terapii:** Efekty zdrowotne: Tepotynib: 1,41 QALY Kapmatynib: 1,08 QALY Inkrementalne QALY: 0,33 Koszty całkowite: Tepotynib: 338 520 USD (≈1 488 472 PLN*) Kapmatynib: 247 119 USD (≈1 086 582 PLN*) Inkrementalne koszty: 91 401 USD (≈400 890 PLN*) Koszty nabycia leku: Tepotynib: 245 679 USD (≈1 080 251 PLN*)

[15]M.Yang et al., *Cost-Effectiveness of Tepotinib versus Capmatinib for the Treatment of Adult Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mesenchymal–epithelial Transition Exon 14 (METex14) Skipping*, Value in Health, 2023, doi: https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.11.018.

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
	Horyzont czasowy: 10 lat przy uwzględnieniu miesięcznych cykli zgodnych z cyklami dawkowania. Źródła danych klinicznych: badanie rejestracyjne VISION i GEOMETRY MONO-1, MAIC, opublikowana literatura oraz opinie ekspertów klinicznych. Próg opłacalności: 150 000 USD/QALY.		Kapmatynib: 160 012 USD (≈703 573 PLN^) *Tepotynib vs. Kapmatynib*: **ICER: 274 514 USD/QALY (≈1 207 039 PLN*/QALY)** **Deterministyczna analiza wrażliwości dla ≥2 linii terapii:** Wyniki przeprowadzonej analizy z perspektywy Medicare wykazały, iż tepotynib w porównaniu z kapmatynibem nie był efektywny kosztowo. **Probabilistyczna analiza wrażliwości dla ≥2 linii terapii:** Efekty zdrowotne: Średnie inkrementalne QALY: 0,3344 Koszty: Średnie inkrementalne koszty: 94 455 USD (≈415 319 PLN*) Średni ICER: 282 450 USD/QALY (≈1 241 933 PLN*/QALY) **Analiza scenariuszowa:** Przedstawiono szereg analiz wrażliwości z zastosowaniem różnych scenariuszy, w których ICER wynosił od 242 164 USD/QALY (≈1 064 795 PLN*/QALY) do 348 208 USD/QALY (≈1 531 071 PLN*/QALY).

*Zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 05.01.2023 r., wynoszącym: 1,00 USD=4,3970 PLN; 004/A/NBP/2023.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: Yang 2022 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36503033/ [dostęp: 09.01.2023].

Ponadto odnaleziono jedną publikację przedstawiającą wpływ na budżet leczenia kapmatynibem dorosłych pacjentów z przerzutowym NDRP obciążonego mutacją METex14 w USA.

Celem analizy przeprowadzonej w 2020 roku przez B.Cai i wsp.[16] było oszacowanie wpływu na budżet wprowadzenia kapmatynibu, który jest pierwszym zatwierdzonym przez FDA inhibitorem MET, do komercyjnego/w ramach Medicare planu leczenia wśród pacjentów z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 w genie MET (METex14). Opracowano model ekonomiczny w celu oszacowania wpływu na budżet w ciągu pierwszych 3 lat (od 2020 do 2022 roku) po wejściu kapmatynibu na rynek z perspektywy płatnika komercyjnego i Medicare. Roczna liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do otrzymania kapmatynibu została określona na podstawie opublikowanych badań epidemiologicznych, badań rynku oraz założeń autorów. Kwalifikujący się pacjenci weszli do modelu z trzema stanami: przerwaniem leczenia, progresją choroby lub śmiercią. Całkowity wpływ na budżet został oszacowany jako różnica kosztów pomiędzy scenariuszami z i bez wprowadzenia kapmatynibu na rynek. Wszystkie koszty podano w dolarach amerykańskich na podstawie *US Census Bureau Consumer Price Index* z 2020 r.

Analiza wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis*, BIA) została przeprowadzona i przestawiona zgodne z wytycznymi ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*).

Populacja docelowa w analizie składała się zarówno z pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i po uprzednim leczeniu z powodu NDRP METex14. Oczekiwany wzrost udziału na rynku kapmatynibu w pierwszych trzech latach, niezależnie od statusu ubezpieczenia, wynosił 11,1% (2020), 37,5% (2021) i 41,8% (2022) w populacji pacjentów niestosujących leczenia oraz 9,7% (2020), 33,8% (2021) i 37,8% (2022) populacji wcześniej leczonej. Zestawienie założeń dotyczących udziału w rynku poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu NDRP METex14 przedstawiono poniżej.

[16]B.Cai et al., *Budget impact of capmatinib for adults with metastatic non-small cell lung cancer harboring a MET exon 14 skipping mutation in the United States,* J. Med. Econ. 2021; 24:1, 131-139.

Treatments	Without capmatinib market entry			With capmatinib market entry		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Treatment-naïve	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Capmatinib	0.0%	0.0%	0.0%	11.1%	37.5%	41.8%
Crizotinib	44.3%	44.3%	44.3%	42.4%	28.4%	26.6%
Pembrolizumab	21.6%	21.6%	21.6%	19.2%	13.6%	12.7%
Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel	1.5%	1.5%	1.5%	1.4%	1.0%	0.9%
Pembrolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed	20.1%	20.1%	20.1%	17.8%	12.7%	11.8%
Carboplatin/cisplatin + pemetrexed/paclitaxel	12.4%	12.4%	12.4%	8.1%	6.8%	6.3%
Previously treated	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Capmatinib	0.0%	0.0%	0.0%	9.7%	33.8%	37.4%
Crizotinib	21.0%	21.0%	21.0%	18.6%	13.3%	12.5%
Pembrolizumab	16.8%	16.8%	16.8%	14.9%	11.5%	11.3%
Nivolumab	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Docetaxel	1.5%	1.5%	1.5%	1.3%	0.6%	0.5%
Pemetrexed	6.6%	6.6%	6.6%	5.8%	2.8%	2.0%
Gemcitabine	1.5%	1.5%	1.5%	1.3%	0.6%	0.5%
Ramucirumab + docetaxel	1.5%	1.5%	1.5%	1.3%	0.6%	0.5%
Carboplatin + pemetrexed	11.0%	11.0%	11.0%	9.7%	4.6%	3.4%
Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel	4.2%	4.2%	4.2%	3.7%	2.9%	2.8%
Pembrolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed	21.0%	21.0%	21.0%	18.6%	14.3%	14.2%
Best supportive care	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%	15.0%

Rysunek 1. Założenia dotyczące udziału w rynku wykorzystane w modelu.

Źródło: Cai 2021 https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/13696998.2020.1867470?needAccess=true&role=button [dostęp: 10.01.2023].

Koszt kapmatynibu wynosił 17 950 USD za 28-dniową kurację. W modelu uwzględniono koszty medyczne związane z opieką przedprogresyjną, postępowaniem w przypadku zdarzeń niepożądanych, progresją i opieką terminalną. Miesięczne koszty związane z progresją choroby (hospitalizacje, kolejne koszty leczenia po progresji, procedury, infuzyjna opieka podtrzymująca oraz wizyty w gabinecie lekarskim) oszacowano na 19 274 USD (w roku 2016)[17] i zostały skorygowane do 21 289 USD (na rok 2020). Założono, że koszty opieki terminalnej są ponoszone jako jednorazowe koszty w wysokości 8 805 USD (w roku 2013) przed śmiercią[18] i skorygowane do 10 607 USD (na rok 2020).

W oszacowanym planie zdrowotnym z perspektywy płatnika komercyjnego, populacja docelowa, tj. osoby dorosłe chorujące na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją prowadzącą do pomięcia eksonu 14 genu MET (METex14), wynosiła: dwóch pacjentów w pierwszym roku oraz trzech pacjentów w drugim i trzecim roku. Szacowany całkowity wpływ planu na budżet z perspektywy komercyjnej wynosił 9 695 USD w pierwszym roku, 38 783 USD w drugim roku i 67 783 USD w trzecim roku po wejściu na rynek kapmatynibu w porównaniu ze scenariuszem bez kapmatynibu. Rosnący wpływ na budżet w ciągu trzech lat spowodowany był wzrostu kosztów leków, kosztów podawania leków oraz kosztów medycznych przed progresją w związku ze wzrostem udziału kapmatynibu w rynku.

Populacja docelowa dla oszacowana planu zdrowotnego Medicare została oszacowana na 34 chorych w pierwszym roku, 39 chorych w drugim i 44 w trzecim roku. Szacunkowy wpływ wejścia na rynek kapmatynibu wynosił 141 350 USD w pierwszym roku, 564 706 USD w drugim roku oraz 985 695 USD w trzecim roku od wejścia na rynek kapmatynibu. Wzrost wpływu na budżet spowodowany był czynnikami wzrostu w przedstawionej powyżej perspektywie komercyjnej.

Wnioski analizy wskazują, iż dodatkowy koszt wprowadzenia kapmatynibu jako opcji terapeutycznej we wskazaniu niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacją prowadzącą do pominięcia eksonu 14 w genie MET (METex14) powinien być minimalny, głównie ze względu na niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Autorzy podkreślają jednak, że przyszłe analizy na podstawie wyników z obecnego modelu powinny być przeprowadzone, gdy dostępne będą odpowiednie dane po wprowadzeniu leku na rynek.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania kapmatynibu/Tabrecty we wskazaniu w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej

[17]K.E.Skinner, A.W.Fernandes, M.S.Wa ker, et al. *Healthcare costs in patients with advanced non-small cell lung cancer and disease progression during targeted therapy: a real-world observational study,* J Med Econ. 2018;21(2):192–200.

[18]M.A.Bittoni, A.Arunachalam, H.Li, et al., *Real-world treatment patterns, overall survival, and occurrence and costs of adverse events associated with first-line therapies for Medicare patients 65 years and older with advanced non-small-cell lung cancer: a retrospective study. Clin Lung Cancer,* 2018;19(5):e629–e645.

na związkach platyny, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/
- Walia – http://www.awmsg.org/
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/
- Kanada – http://www.cadth.ca/ oraz http://www.pcodr.ca
- Ontario – http://www.health.gov.on.ca/en/
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Niderlandy – http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Australia – http://www.health.gov.au
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz
- Szwecja – https://www.tlv.se/

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.10.2022 oraz zaktualizowano dnia 09.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Tabrecta, capmatinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji, z czego 2 są w trakcie oceny, 1 została zawieszona, 1 organizacja odstąpiła od oceny, a 2 rekomendacja były negatywne. Szczegóły przedstawiono w Tabela 21.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tabrecta

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2022, Wielka Brytania, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10846/documents	W leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z występowaniem zmian skokowych METex14, po niepowodzeniu chemio lub/i immunoterapii.	Zawieszona	Departament Zdrowia zwrócił się do NICE o opracowanie wytycznych dotyczących stosowania kapmatynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z pominięciem eksonu 14 MET w ramach NHS. poinformowała NICE, że nie przedstawi dowodów dla tej oceny. W związku z tym zawieszono ocenę do czasu rozważenia kolejnych kroków.
All Wales MedicineStrategy Group, AWMSG, 2022 Walia, https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/capmatinib-tabrecta1/	W monoterapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) niosącym zmiany prowadzące do pominięcia eksonu 14 genu mezenchymalno-nabłonkowego (METex14), którzy wyagają leczenia ogólnoustrojowego, po uprzedniej immunoterapii i/lub chemioterapii.	Odstąpiono od oceny	Walijscy ministrowie wydali zalecenia dla NHS w Walii dotyczące wdrażania wytycznych NICE w sprawie oceny technologii. Kiedy ocena technologii NICE zaleca stosowanie leku lub terapii, lub innej technologii, NHS w Walii musi z reguły zapewnić środki finansowe i zasoby w ciągu 2 miesięcy od pierwszej publ kacji dokumentu zawierającego ostateczną ocenę.
National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2022, Irlandia, https://www.ncpe.ie/drugs/capmatinib-tabrecta-hta-id-22049/	Do leczenia zaawansowanego NDRP – niedrobnokomórkowego raka płuca, niosącym zmiany prowadzące do pominięcia eksonu 14 genu mezenchymalno-nabłonkowego (METex14), wymagającego leczenia ogólnoustrojowego po uprzedniej immunoterapii i/lub chemioterapii opartej na związkach platyny.	W trakcie oceny	**Treść szybkiego przeglądu**: W celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności kapmatynibu w porównaniu z aktualnie stosowanym leczeniem standardowym zaleca się wykonanie pełnej HTA.

Organizacja, rok, kraj/region/zasięg, link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
Haute Autorité de Santé, HAS, 2022, Francja, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/dc 2022 0252 sem ct ap 82 tabrecta_cd_2022_07_13_vd.pdf	W monoterapii dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją powodującą pominięcie eksonu 14 genu mezenchymalno-nabłonkowego (METex14), po wcześniejszym niepowodzeniu chemioterapii opartej na związkach platyny i/lub immunoterapii.	Negatywna	**Treść**: Powyższy wniosek o zezwolenie na wcześniejszy dostęp zostaje zatem odrzucony. **Uzasadnienie**: Kolegium zgadza się z uzasadnieniem opinii Komitetu i uważa, że kryteria określone w art. L.5121-12 kodeksu opieki zdrowotnej nie zostały spełnione. Komisja uznała, że: – Wskazanie objęte wnioskiem jest poważną, rzadką i zagrażającą życiu chorobę. Mutacja powodująca pominięcie eksonu 14 MET stanowi 3% przypadków NDRP; – Istnieje odpowiednie leczenie we wnioskowanym wskazaniu dostępne we Francji; – Wdrożenie wnioskowanego leczenia może być odroczone, ponieważ możliwe są inne metody terapii; – Lek nie jest innowacyjny ze względu na niski poziom dowodów naukowych pochodzących ze wstępnych wyników badania II fazy oraz brak danych porównawczych pozwalających na ilościową ocenę jego korzyści terapeutycznych.
Zorginstituut Nederland, 2022, Niderlandy, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2022/04/29/brief-zorginstituut-sluiskandidaten-tweede-helft-2022	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem płuca z mutacją pomijającą ekson 14 MET.	Negatywna	W przypadku bardzo drogich leków Instytut Opieki może doradzić ministrowi zdrowia, opieki społecznej i sportu czasowe wyłączenie ich z pakietu podstawowego. Minister może wówczas podjąć decyzję o tymczasowym umieszczeniu tych środków w "blokadzie". Kandydaci do blokad są wybierani na podstawie danych z Medicines Horizon Scan. Jest to kompletny i możliwie obiektywny przegląd innowacyjnych leków spodziewanych na rynku i ich potencjalnego wpływu. Na podstawie dostępnych danych lek Tabrecta nie spełnia kryteriów blokady.
Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2021, Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/867/	W leczeniu dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją pomijającą METex14, po wcześniejszym leczeniu.	W trakcie oceny	Rozpoczęcie procedury: 15.08.2022 r. Publikacja oceny korzyści i rozpoczęcie procedury zgłaszania uwag pisemnych: 15.11.2022 r. Termin złożenia pisemnego oświadczenia: 06.12.2022 r. **Decyzja: początek lutego 2023 r.** Status postępowania: Postępowanie zgodnie z § 35a SGB V rozpoczęte

Źródło: Opracowanie własne.

W rekomendacji negatywnej z Francji uznano kapmatynib za lek niespełniający kryteriów określonych w art. L.5121-12 kodeksu opieki zdrowotnej. Komisja uznała, że dostępne jest już odpowiednie leczenie we wnioskowanym wskazaniu oraz lek nie może być uznany za innowacyjny ze względu na niski poziom dowodów naukowych pochodzących ze wstępnych wyników badania II fazy i brak danych porównawczych pozwalających na ilościową ocenę jego korzyści terapeutycznych. Pozostałe rekomendacje, za wyjątkiem rekomendacji Walii, są w trakcie oceny. W Wielkiej Brytanii zawieszono ocenę dotyczącą leku Tabrecta ze względu na niedostarczenie przez wnioskodawcę dowodów niezbędnych do jej przeprowadzenia.

7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Tabrecta.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii kapmatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, który – na podstawie dostępnych danych – estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych z badania i przy założeniu rozkładu Weibulla, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 0,9 (ok. 10,8 miesiąca).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio tepotynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok.

Tabrecta i Tepmetko stosowane w tym samym wskazaniu stanowią technologie komparatywne. Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim dla Tepmetko wyniósł ok , przekraczając próg opłacalności ponad dwukrotnie. Natomiast ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok.

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje również wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER .

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje również wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Obecnie inne agencje HTA nie przeprowadziły analiz farmakoekonomicznych dotyczących efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że we Francji kapmatynib uzyskał negatywną ocenę. Uznano kapmatynib za lek niespełniający kryteriów określonych w art. L.5121-12 kodeksu opieki zdrowotnej. Komisja uznała, że dostępne jest już odpowiednie leczenie we wnioskowanym wskazaniu oraz lek nie może być uznany za innowacyjny ze względu na niski poziom dowodów naukowych pochodzących ze wstępnych wyników badania II fazy i brak danych porównawczych pozwalających na ilościową ocenę jego korzyści terapeutycznych. Pozostałe rekomendacje, za wyjątkiem rekomendacji Walii, są w trakcie oceny. W Wielkiej Brytanii zawieszono ocenę dotyczącą leku Tabrecta ze względu na niedostarczenie przez wnioskodawcę dowodów niezbędnych do jej przeprowadzenia.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiona próba.
- Krótki okres obserwacji pacjentów objętych badaniem (badanie niezakończone).
- Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie było prowadzone w Polsce.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy.

8.4.Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Badanie rejestracyjne GEOMETRY MONO-1 jest badaniem jednoramiennym, niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
- Koszt terapii lekiem Tabrecta oszacowano na [redacted] PLN. Oszacowane koszty roczne na jednego pacjenta [redacted]

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Pacjenci dorośli z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) – zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których uzyskano najlepszą ogólna odpowiedź, zdefiniowaną jako całkowita lub częściowa odpowiedź (ang. *complete response*, CR; *partial response*, PR) zgodnie z oceną BIRC (ang. *Blinded Independent Review Comitee*) według RECIST 1.1.
- Jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) – zdefiniowana jako stan pełnego dobrobytu fizycznego, psychicznego i społecznego, a nie tylko nieobecność choroby. Są to wyniki zgłaszane przez pacjentów w badaniu.
- Inne punkty końcowe
  - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) – jest definiowany przez BIRC jako czas od daty pierwszego udokumentowanego CR lub PR zgodnie z RECIST 1.1. do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny.
  - Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) – zdefiniowany jako czas od daty podania pierwszej dawki INC280 do daty pierwszej potwierdzonej radiologiczie progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. lub zgonu z jakiekolwiek przyczyny.
  - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – definiowany jako czas od daty podania pierwszej dawki INC280 do daty zgonu z jakiejkolwiek przyczyny.
  - Czas do uzyskania odpowiedzi (ang. *time to response*, TTR) – zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania pierwszej udokumentowanej odpowiedzi u pacjentów z potwierdzoną CR lub PR.
  - Współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) – zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą ogólna odpowiedzią CR, PR lub SD (ang. *stable disease*) zgodnie z RECIST 1.1.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Dawka kapmatynibu wynosząca 400 - 450 mg dwa razy na dobę jest wystarczająca do osiągnięcia prawie trwałego zahamowania MET, co jest mniejszą dawką niż kapsułka 600 mg dwa razy na dobę (Uwaga: postać kapsułek 600 mg jest uważana za równoważną postaci tabletek ze względu na zwiększoną biodostępność preparatu w postaci tabletek, ale wyniki te należy interpretować ostrożnie ze względu na wysoki efekt formulacji).

- Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii: oczekiwany ORR [%]: 44;
- Wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby: oczekiwana mediana PFS [miesiące]: 6,93;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie: oczekiwana mediana DoR [miesiące]: 9,05;
- Wydłużenie przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 24,28;
- Współczynnik kontroli choroby: oczekiwana wartość DCR [%]: 90,3.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Bittoni 2018	Bittoni M.A., Arunachalam A., Li H., et al., Real-world treatment patterns, overall survival, and occurrence and costs of adverse events associated with first-line therapies for Medicare patients 65 years and older with advanced non-small-cell lung cancer: a retrospective study. Clin Lung Cancer, 2018;19(5):e629–e645.
Cai 2020	Cai B. et al., Budget impact of capmatin b for adults with metastatic non-small cell lung cancer harboring a MET exon 14 skipping mutation in the United States, J. Med. Econ. 2021; 24:1, 131-139.
Drilon 2021	Drilon A. et al., Antitumor activity of crizotin b in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration, Nature Medicine, 2020; 26(1):47-51. doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8.
Paik 2020	Paik P. et al., *Tepotinib in patients (pts) with NSCLC with MET exon 14 (METex14) skipping: Health-related quality of life (HRQoL).*,J. Clin. Oncol., 2020 38:15_suppl, 9575-9575; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9575 [dostęp: 20.01.2023].
Skinner 2018	Skinner K.E., Fernandes A.W., Walker M.S, et al. Healthcare costs in patients with advanced non-small cell lung cancer and disease progression during targeted therapy: a real-world observational study, J Med Econ. 2018;21(2):192–200.
Vuong 2018	Vuong H.G. et al. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer – A systematic review and meta-analysis. Lung Cancer 123 (2018) 76–82
Wolf 2022	Wolf J. et al., *Patient-reported outcomes in capmatinib-treated patients with METex14-mutated advanced NSCLC: Results from the GEOMETRY mono-1 study*, Eur.J.Cancer 2022; https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0959804922017841?token=AC733AC44CECB7F287E91F691AC89E8F9E267B33D4875F39CE5968AECDD1927537836E0757AD028B1A82DFA9156ADC4D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230125062144 [dostęp: 19.01.2023].
Yang 2022	Yang M. et al., Cost-Effectiveness of Tepotinib versus Capmatinib for the Treatment of Adult Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Mesenchymal–epithelial Transition Exon 14 (METex14) Skipping, Value in Health, 2023.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AMWSG 2021	All Wales Medicine Strategy Group, Walia, https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/selpercatinib-retsevmo1/.
ASCO I 2022	https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00824 [dostęp 22.09.2022]
ASCO II 2022	https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.22.00825?role=tab [dostęp 22.09.2022]
ESMO 2018	https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31710-7/pdf [dostęp 27.09.2022]
ESMO 2022	https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf [dostęp 22.09.2022]
ESMO-MCBS v1.1	https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=capmatinib [dostęp: 20.12.2022]
HAS 2022	Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/dc_2022_0252_sem_ct_ap_82_tabrecta_cd_2022_07_13_vd.pdf [dostęp: 09.01.2023]
NCCN 2022	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp 22.09.2022]
NCPE 2022	National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE, 2022, Irlandia, https://www.ncpe.ie/drugs/capmatinib-tabrecta-hta-id-22049/ [dostęp: 09.01.2023]
PTOK 2021	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. Oncol Clin Pract. 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0022. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_03_Nowotwory_klatki_piersiowej_20210831.pdf [dostęp: 09.01.2023].
Zorginstituut 2022	Zorginstituut Nederland, 2022, Niderlandy, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2022/04/29/brief-zorginstituut-sluiskandidaten-tweede-helft-2022 [dostęp: 09.01.2023]
Pozostałe publikacje	
Biomedtracker 2022	Biomedtracker: https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=211 [dostęp: 02.11.2022].
EMA, ChPL Tabrecta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tabrecta, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tabrecta-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 05.01.2023]
EMA, EPAR Tabrecta	Asssessment Report Tabrecta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tabrecta-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 05.01.2023]
EMA, EPAR Tepmetko	Assessment Report Tepmetko https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tepmetko-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.09.2022].
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html [dostęp: 03.11.2022].
FDA (FAERS)	FDA Adverse Event Reporting System https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis [dostęp: 03.11.2022].
GBD 2022	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool [dostęp: 22.09.2022].

Interna Szczeklika	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1. [dostęp: 21.12.2022].
NBP 2023	Narodowy Bank Polski, Kursy walut, https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html [dostęp: 05.01.2023].
NCT01610336	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01610336?term=capmatin b&draw=3 [dostęp: 08.03.2023].
NCT01911507	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01911507?term=capmatin b&draw=3 [dostęp: 08.03.2023].
NCT02276027	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02276027?term=capmatin b&draw=3 [dostęp: 08.03.2023].
NCT02414139	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02414139?term=capmatin b&draw=3 [dostęp: 08.03.2023].
NCT02750215	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02750215?term=capmatin b&draw=3 [dostęp: 08.03.2023].
NCT03647488	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03647488?term=capmatin b&draw=3 [dostęp: 08.03.2023].
NCT04427072	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04427072?term=capmatinib&draw=3 [dostęp: 08.03.2023].
NCT04677595	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04677595?term=capmatin b&draw=3 [dostęp: 08.03.2023].
NCT04741789	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04741789?term=capmatin b&draw=2 [dostęp: 08.03.2023].
NCT05110196	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05110196?term=capmatin b&draw=3 [dostęp: 08.03.2023].
NCT05154344	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05154344?term=capmatin b&draw=2 [dostęp: 08.03.2023].
NCT05435846	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05435846?term=capmatin b&draw=2 [dostęp: 08.03.2023].
NCT05488314	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05488314?term=capmatin b&draw=3 [dostęp: 08.03.2023].
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r.	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 09.01.2023].
Opinia Prezesa AOTMiT nr 133/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, *Opinia nr 133/2020 z dnia 19 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych*, Warszawa, 2020 r.
ORP nr 276/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 276/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak gruczołowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) – leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34)*, Warszawa, 2020 r.
Rek Prezesa nr 22/2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”*, Warszawa, 2018 r.
Rek Prezesa nr 23/2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, *Rekomendacja nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 10 ml, Opdivo (niwolumab) 10 mg/ml, koncentratu o sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka 4 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”*, Warszawa, 2017 r.
Rek Prezesa nr 54/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 22/2018 z dnia 20 marca 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tecentriq (atezolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)”*, Warszawa, 2018 r.
Rek Prezesa nr 6/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, *Rekomendacja nr 6/2016 z dnia 2 lutego 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, Vargatef (nintedanib), 100 mg, kapsułki miękkie, 120 sztuk, Vargatef (nintedanib), 150 mg, kapsułki miękkie, 60 sztuk, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”,* Warszawa, 2016 r.
Rek Prezesa nr 81/2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203900, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu*, Warszawa, 2017 r.
SRP nr 10/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203887, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu*, Warszawa, 2016 r.
SRP nr 147/2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2017 z dnia 4 grudnia 2017 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) kod EAN: 5901549325126, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10: C34)”*, Warszawa, 2017 r.

SRP nr 23/2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2018 z dnia 19 marca 2018 roku w sprawie oceny leku Tecentriq (atezolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem (ICD-10 C34)"*, Warszawa, 2018 r.
SRP nr 33/2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku OPDIVO (niwolumab) kod EAN: 5909991220501, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)"*, Warszawa, 2017 r.
SRP nr 54/2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 54/2020 z dnia 10 sierpnia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Tabrecta (capmatinib) we wskazaniu: nieoperacyjny nowotwór złośliwy oskrzela i płuca z mutacją del14 MET,* Warszawa, 2020 r.
SRP nr 8/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203894, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu*, Warszawa, 2016 r.
SRP nr 9/2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vargatef (nintedanib) kod EAN: 5909991203900, we wskazaniu: terapia stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w stadium zaawansowania IIIb/IV, o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po chemioterapii pierwszego rzutu*, Warszawa, 2016 r.
URPL 2022	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**,** http://urpl.gov.pl/pl [dostęp: 02.11.2022].
VigiAccess	Baza danych dot. Działań niepożądanych leków – WHO http://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 03.11.2022].
WHO IARC 2022	WHO International Agency for Research on Cancer https://gco.iarc.fr/tomorrow/en [dostęp: 28.10.2022]
Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03.01.2022 r.	Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarzadzenie-1_2022_DSOZ [dostęp: 16.01.2023]

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. EPAR Tabrecta – wybrane fragmenty

Disease or condition

The sough indication is: Tabrecta is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with a mesenchymal-epithelial transition (MET) exon 14 skipping mutation.

The term MET-mutated (METmut) is used to denote to patients with tumours harbouring METex14.

Epidemiology

Lung cancer has been one of the most common cancers in the world for several decades. NSCLC accounts for approximately 85% of all lung cancer cases (Francisci et al 2015) and is the most common cause of cancer-related deaths worldwide (approximately 1.8 million in 2020) (WHO - IARC - World Fact Sheets 2020). In Europe, lung cancer is the leading cause of cancer related deaths, responsible for approximately 384000 deaths in 2020, or about 20% of cancer deaths (WHO - IARC - Europe Fact Sheets 2020). The majority of NSCLC patients are initially diagnosed (de novo) with locally advanced or metastatic disease and are therefore not candidates for potentially curative surgery (Nguyen et al 2012).

The METex14 mutation is recognized as an oncogenic driver in advanced NSCLC. It is reported as a rare alteration accounting for approximately 2-4% of NSCLC and usually occurs independently of other molecular drivers (TCGA 2014, Frampton et al 2015, Schrock et al 2016).

Biologic features

MET exon 14 (METex14) skipping alterations leads to a truncated MET receptor lacking the exon 14 encoded sequences. Deletion (i.e., skipping of exon 14) results in oncogenic activation of MET by expression of a truncated receptor with increased stability, as well as augmented and prolonged signalling capability, seemingly turning MET into an oncogenic driver (Cortot 2017).

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

It has been two decades since overexpression of the MET protein was observed in tumours and correlated with poor outcomes in several cancer types. Accumulating evidence support that MET dysregulation (METex14 and MET amplification) is also considered a poor prognosis factor; in a retrospective analysis (Vuong et al 2018) pooled results showed that the presence of METex14 in NSCLC patients confers a worse prognosis based on OS (HR 1.82; 95% CI: 1.04, 3.19; p=0.04) compared with NSCLC without the MET mutation. Similarly, in a retrospective, multi-variate analysis, Tong et al (2016) reported that, in addition to age (P<0.001), METex14 and high-level MET amplification were both found to be independent poor prognostic factors in NSCLC patients based on OS (HR 2.156; 95% CI: 1.096,4.242; p=0.026 for METex14 and HR 3.444; 95%CI: 1.398,8.482; p=0.007 for MET amp, respectively). Furthermore, it is reported that MET mutation is independently associated with a distinct and more aggressive clinicopathological phenotype compared to other NSCLC pathologies (Yeung et al 2015, Vuong et al 2018).

Management

The treatment of patients with advanced unresectable NSCLC (Stage IIIB/C) is generally analogous to the treatment of patients with metastatic (Stage IV) NSCLC. In the EU, targeted therapy is available for the most common gene driver mutations associated with NSCLC (e.g. ALK gene rearrangements, ROS1 rearrangements, sensitizing EGFR mutations and BRAF V600E point mutations, NTRK and RET gene fusion). The currently approved treatment options in the EU that cover NSCLC with METex14, i.e. advanced NSCLC with no established molecular driver (or with no available targeted therapy for known oncogenic drivers, i.e. unselected NSCLC), are now routinely based on immune checkpoint inhibitors (ICIs) and/or chemotherapy.

On 16 February 2022, Tepmetko was authorised in the EU for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring alterations leading to mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 (METex14) skipping, who require systemic therapy following prior treatment with immunotherapy and/or platinum-based chemotherapy.

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tabrecta w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023 r.)

	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Tabrecta OR capmatin b	163
#2	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR NSCLC	101 283
#3	mesenchymal-epithelial transition factor gene OR mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 skipping alterations OR METex14 OR MET skipping alterations OR exon 14 skipping alterations OR MET exon 14 skip* alterations OR MET ex 14 OR MET ex14	850
#4	clinical control* trial* OR systematic review* OR randomized controlled trial* OR random* control* trail* OR meta-analysis OR meta analysis	1 690 766
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	4

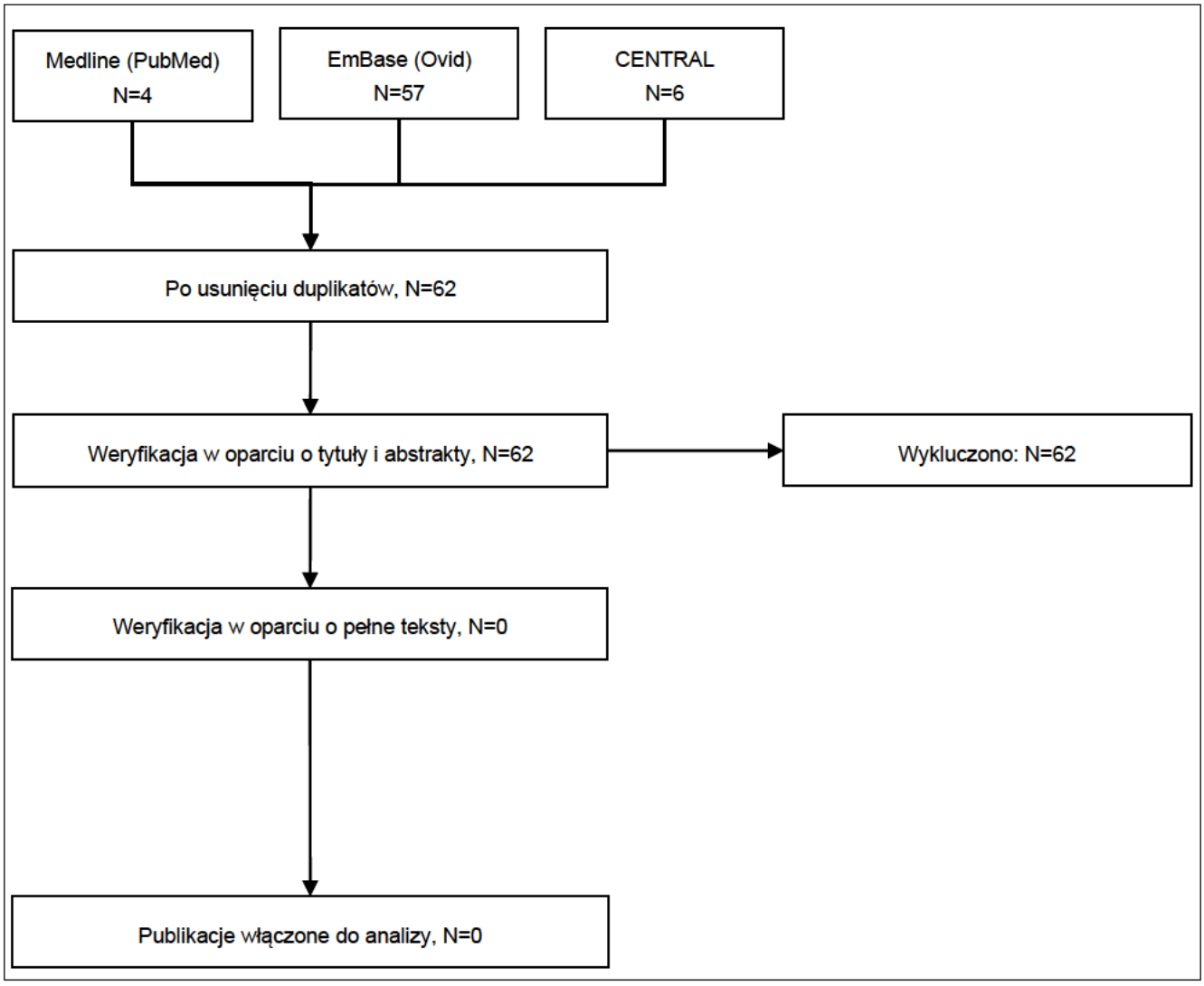
Tabela 32. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tabrecta w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023 r.)

	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Tabrecta OR capmatin b	34
#2	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR NSCLC	16 672
#3	mesenchymal-epithelial transition factor gene OR mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 skipping alterations OR METex14 OR MET skipping alterations OR exon 14 skipping alterations OR MET exon 14 skip* alterations OR MET ex 14 OR MET ex14	825
#4	#1 AND #2 AND #3	6

Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tabrecta w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023 r.)

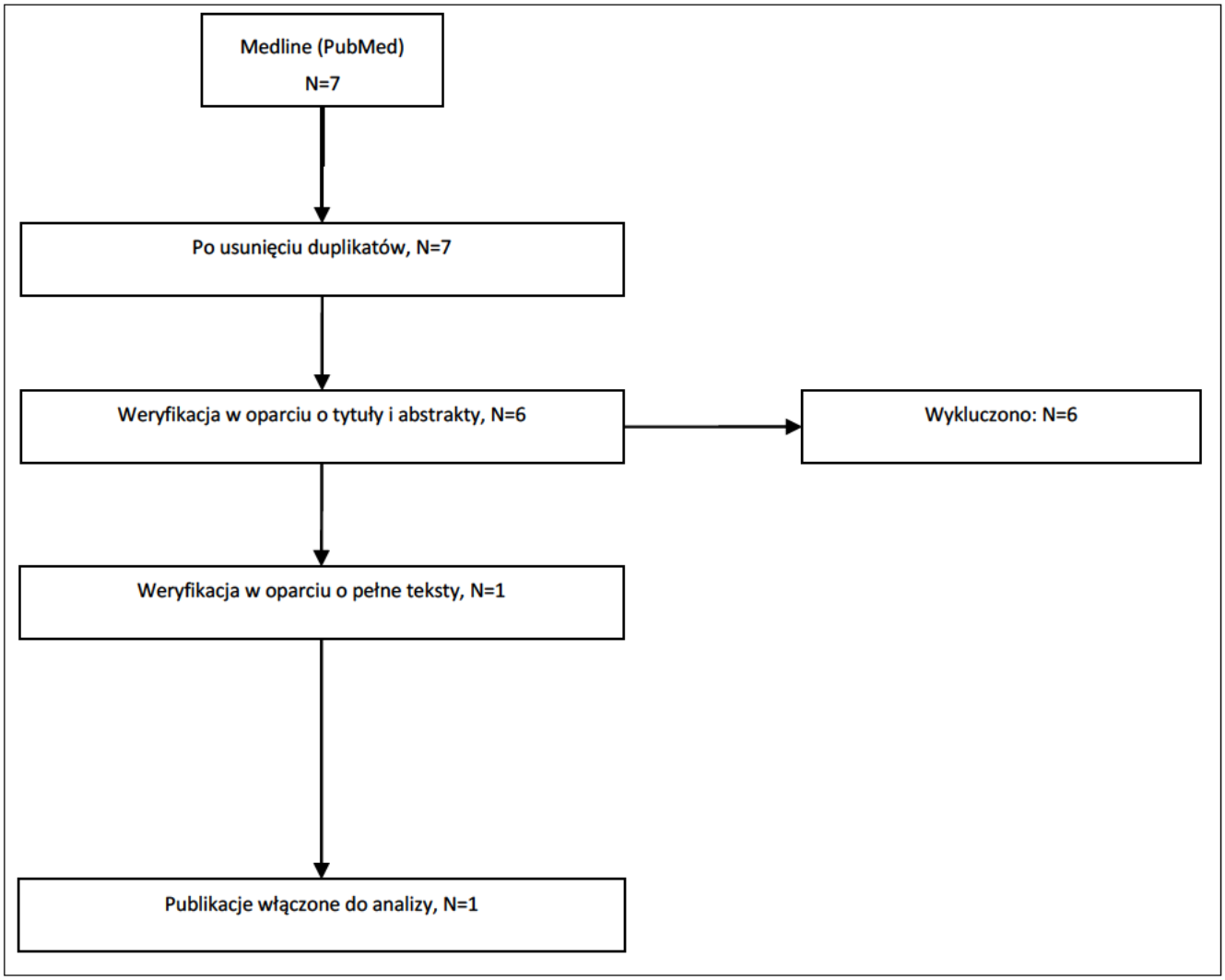
	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Tabrecta or capmatinib).af	770
#2	(non small cell lung cancer or non small cell lung carcinoma or NSCLC).af	160 343
#3	exp non small cell lung cancer/	142 398
#4	2 or 3	200 304
#5	(mesenchymal-epithelial transition factor gene or mesenchymal-epithelial transition factor gene exon 14 skipping alterations or METex14 or MET skipping alterations or exon 14 skipping alterations or MET exon 14 skip* alterations or MET ex 14 or MET ex14).af	365
#6	(randomized controlled trial* or clinical controlled trial* or systematic review or metaanalysis or metaanalysis).af.	1 408 024
#7	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/ or "randomized controlled trial (topic)"/	1 174 934
#8	6 or 7	1 597 716
#9	1 and 4 and 8	57

11.3. Diagram selekcji badań



11.4. Strategia wyszukiwania analiz HTA

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 05.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 629 623
#2	((capmatinib) OR (Tabrecta))	163
#3	(#1) AND (#2)	6

11.5. Diagram selekcji analiz HTA