



**TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W MONOTERAPII, W LECZENIU
PIERWSZEJ LINII DOROSŁYCH PACJENTÓW CHORYCH NA
MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB UOGÓLNIONEGO
NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z OBECNOŚCIĄ
AKTYWUJĄCEJ MUTACJI *EGFR*.**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, listopad-grudzień 2018

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	16
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	16
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	16
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	17
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	18
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	19
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	20
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	21
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	22
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	24
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	25
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	26
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	29
4.1. WSTĘP.....	29
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	30
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU PIERWSZEJ LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJAMI AKTYWUJACYMI W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU.....	32
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W PORÓWNANIU DO STANDARDOWYCH EGFR-TKI W LECZENIU PIERWSZEJ LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA	33
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO STANDARDOWYCH EGFR-TKI W LECZENIU PIERWSZEJ LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA	38
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W PORÓWNANIU DO STANDARDOWYCH EGFR-TKI W LECZENIU PIERWSZEJ LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA	54
5.1.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W PORÓWNANIU DO STANDARDOWYCH EGFR-TKI W LECZENIU PIERWSZEJ LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA	61
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	64
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	64
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	64
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OZYMERTYNIBU.....	67
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	67
8. OPRACOWANIA (BADAŃ) WTÓRNE	69
8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	69
9. DYSKUSJA.....	72
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	84
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	87

12. BIBLIOGRAFIA.....	89
13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW.....	99
14. ANEKS.....	103
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	103
14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	103
14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNICH, DODATKOWYCH BAZACH.....	107
14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA).....	108
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	115
14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	116
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	117
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	127
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	137
14.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	148
14.8. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	154
14.8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH.....	154
14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	182
14.10. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE.....	183
14.11. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS.....	184
14.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR.....	185
14.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....	188
14.14. TABELY POMOCNICZE.....	190
14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU.....	194
14.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU.....	197

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AURA	Akronim badania bez randomizacji oraz zamaskowania, w którym oceniano efekty liniczne ozymertynibu w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca
AURA3	Akronim badania RCT, w którym porównywano efekty kliniczne ozymertynibu względem chemioterapii (opartej na pochodnych platyny + pemetreksed) w leczeniu drugiej linii niedrobnokomórkowego raka płuca
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CT	ang. <i>Computed tomography</i> ; Tomografia komputerowa
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
DCR	ang. <i>Disease Control Rate</i> ; Wskaźnik kontroli choroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG-PS	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status</i> ; Skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EGFR	Gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EGFR-TKI	ang. <i>Epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EORTC QLQ	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FAS	ang. <i>Full analysis set</i> ; Populacja objęta pełną analizą

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLAURA	Akronim badania RCT, w którym porównywano efekty kliniczne ozymertynibu względem gefitynibu lub erlotynibu w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca
GGN	Górna granica normy
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ILD	ang. <i>Interstitial lung disease</i> ; Śródmiąższowa choroba płuc
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Przedział międzykwartylowy
LUX-Lung 7	Akronim badania RCT, w którym porównywano efekty kliniczne afatynibu względem gefitynibu w leczeniu pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca
LVEF	ang. <i>Left ventricular ejection fraction</i> ; Fracja wyrzutowa lewej komory serca
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańskie stowarzyszenie zrzeszające wiodące centra nowotworowych zajmujące się opieką nad pacjentami onkologicznymi, badaniami i edukacją
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite
ORR	ang. <i>Objective Response Rate</i> ; Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PD	ang. <i>Progressive disease</i> ; Progresja choroby;
PFS	ang. <i>Progression free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
■	■
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SD	ang. <i>Stable Disease</i> ; Stabilna choroba (stabilizacja choroby)
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SoC	ang. <i>Standard of Care</i> ; Standardowe leczenie
TKI	ang. <i>Tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej
TTF	ang. <i>Time to treatment failure</i> ; Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy, wykorzystywana m.in. w ocenie jakości życia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [149]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i drugim co do częstości występowania u kobiet w Polsce; niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi około 85% przypadków wszystkich nowotworów płuca. Pomimo ciągłego postępu w diagnostyce i leczeniu przeżycie 5-letnie u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP wynosi około 10%, natomiast u chorych z rozsianą chorobą (stopień IV) 2-letnie przeżycia należą do rzadkości. Istotną rolę w patogenezie raka płuca mają mutacje genu receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; *EGFR*). W przypadku pacjentów z NDRP oraz mutacją aktywującą w genie *EGFR*, pomimo zastosowanego leczenia, rokowanie jest wciąż niekorzystne i 5-letnie przeżycia wynoszą zaledwie około 15%. Leczeniem z wyboru u chorych z przerzutowym NDRP i obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor- tyrosine kinase inhibitor*; EGFR-TKI). Stosowane obecnie EGFR-TKI pierwszej i drugiej generacji tj. erlotynib, gefitynib i afatynib (zwane dalej „Standardowymi EGFR-TKI”) wykazują korzystny wpływ na przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w porównaniu do chemioterapii, niemniej nie wykazano dla tych leków statystycznie istotnego wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego (OS); u większości pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR*, w ciągu średnio 9-12 miesięcy, rozwija się oporność (najczęściej w postaci mutacji T790M) na Standardowe EGFR-TKI stosowane w ramach I linii leczenia, co stanowi istotny problem kliniczny. Dodatkowo, w przebiegu zaawansowanego NDRP z mutacjami w genie *EGFR* często obserwuje się przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które wiążą się z niższymi wskaźnikami przeżywalności oraz w istotnym stopniu pogarszają jakość życia chorych, zwiększają koszty leczenia, przy czym skuteczność dostępnych opcji leczenia jest ograniczona z powodu słabej penetracji Standardowych EGFR-TKI przez barierę krew-mózg. Ponadto, Standardowe EGFR-TKI zwiększają ryzyko zmian w obrębie skóry i tkanki podskórnej (wystąpienie wysypki) oraz ryzyko biegunki, co wynika z hamowania przez nie także dzikiego tj. niezmutowanego *EGFR* w komórkach skóry oraz układzie żołądkowo-jelitowym [150].

Z uwagi na niekorzystne rokowania u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie *EGFR* istnieje silna, niezaspokojona potrzeba wprowadzenia innowacyjnej terapii w ramach I linii leczenia, która w porównaniu do aktualnie stosowanych Standardowych EGFR-TKI umożliwi osiągnięcie istotnych i długotrwałych korzyści klinicznych w postaci znamiennego wydłużenia przeżycia do progresji lub zgonu, w tym również u chorych z przerzutami do OUN, wpłynie na poprawę jakości życia chorych, a jednocześnie charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; *EGFR*).

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

(P) populację pacjentów (ang. *population*): pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*), niepoddawani wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu,

(I) interwencję wnioskowaną: stosowanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w monoterapii, w ramach leczenia pierwszej linii,

(C) komparator: stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej *EGFR*, takich jak: gefitynib, erlotynib lub afatynib (określanych dalej jako Standardowe EGFR-TKI), w ramach leczenia pierwszej linii,

(O) punkty końcowe – wyniki z zakresu skuteczności klinicznej (czas przeżycia wolny od progresji choroby [PFS, ang. *progression-free survival*]; czas przeżycia całkowitego [OS, ang. *overall survival*]; wskaźnik odpowiedzi na leczenie [ORR, ang. *objective response rate*]; całkowita odpowiedź na leczenie [CR, ang. *complete response*]; częściowa odpowiedź na leczenie [PR, ang. *partial response*]; stabilna choroba (SD, ang. *stable disease*); wskaźnik kontroli choroby [DCR, ang. *disease control rate*]; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to*

treatment failure), głębokość odpowiedzi guza na leczenie (ang. *depth of response*), zgon z jakichkolwiek przyczyn, zmiany jakości życia) oraz profilu bezpieczeństwa (działania/zdarzenia niepożądane ogółem; poszczególne działania/zdarzenia niepożądane; ciężkie działania/zdarzenia niepożądane; działania/zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; działania/zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (≥ 3 stopnia); rezygnacja z udziału w badaniu lub zmiana sposobu dawkowania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych; zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [146], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [148] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [149],
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali *NOS* (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali *NICE* (badania jednoramienne) oraz skali *AMSTAR* (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu *StatsDirect 3*.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie *FLAURA*, w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne ozymertynibu względem standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR-TKI*) pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu (wyniki raportowane w grupie kontrolnej przedstawiono łącznie dla gefitynibu i erlotynibu) [1]-[15],
- przeglądy systematyczne z metaanalizą [16], [17], w oparciu o które założono taki sam efekt kliniczny erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu we wnioskowanej populacji,
- 5 badań o niższej wiarygodności: otwarte, nierandomizowane badanie eksperymentalne I fazy o akronimie *AURA* [18]-[22]; otwarte, nierandomizowane badanie pilotażowe II fazy [23]-[25], obserwacyjne badanie o akronimie *NOWEL* [26]-[32], a także 2 otwarte badania II fazy bez grupy kontrolnej [33]-[34], [35]-[36],
- 2 opisy przypadku/serii przypadków [37], [38],
- 7 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (*ChPL*) *Tagrisso*® [39] oraz Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (*EPAR*) dla ogółu społeczeństwa wraz ze streszczeniem [40], program zarządzania ryzykiem dla ozymertynibu opracowany przez agencję *EMA* (ang. *European Medicines Agency*) [41], ulotkę informacyjną dla pacjentów dołączoną do produktu leczniczego *Tagrisso*® (ozymertynib) amerykańskiej agencji *FDA* (ang. *Food and Drug Administration*) [42], dane z bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [43], a także 2 przeglądy systematyczne z agregacją danych, dostępne tylko w postaci abstraktów [44], [45],
- 3 opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne bez metaanalizy: Rossi 2017 [46] i Liao 2018 [47], a także przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową [48],
- 9 badań nieopublikowanych [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57].

WYNIKI:**Skuteczność kliniczna ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI.**

Na podstawie wyników zidentyfikowanych, wysokiej jakości przeglądów systematycznych z metaanalizą [16], [17], [48] przyjęto założenie, że afatynib wykazuje taką samą skuteczność kliniczną jak erlotynib i gefitynib, w związku z czym wyniki badania FLAURA uznane zostały za reprezentatywne także dla porównania ozymertynibu z afatynibem, a wszystkie 3 wybrane komparatory określono łącznie jako Standardowe EGFR-TKI.

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej wykazała, że stosowanie ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do Standardowych EGFR-TKI w pierwszej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca wiąże się z:

- **istotną redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 54% (HR=0,46; 95% CI: 0,37; 0,57; p<0,001; NNT=4),**
- **istotnym wydłużeniem mediany czasu do progresji lub zgonu o 8,7 miesiąca** (18,9 vs 10,2 miesiąca),
- **istotną redukcją ryzyka progresji do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o 60% (6% vs 15%; RR=0,40; 95% CI: 0,23; 0,68; p<0,05; NNT=12),**
- **istotną redukcją ryzyka progresji lub zgonu w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN o 53% (HR=0,47; 95% CI: 0,30; 0,74; p<0,001; NNT=4),**
- **istotnym wydłużeniem mediany czasu do progresji lub zgonu o 5,6 miesiąca w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN** (15,2 vs 9,6 miesiąca),
- **istotnym klinicznie wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz redukcją ryzyka zgonu o 37%** (HR=0,63; 95% CI: 0,45; 0,88; p=0,007). Należy podkreślić, że dane z zakresu przeżycia całkowitego nie są ostateczne [dojrzałość danych wynosi 25%], a raportowana różnica nie osiągnęła predefiniowanego w protokole badania poziomu istotności statystycznej [p=0,0015]; [REDACTED]
- **większym o 17% prawdopodobieństwem przeżyć w 18. miesiącu trwania badania** (83% vs 71%; RB=1,17; 95% CI: 1,07; 1,29; p<0,05; NNT=9),
- **blisko 3-krotnie większą szansą osiągnięcia kontroli choroby**, definiowanej jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby trwającej ≥6 tygodni (97% vs 92%; OR=2,78; 95% CI: 1,25; 6,78; RB=1,06; 95% CI: 1,01; 1,10; p<0,05; NNT=20),
- **istotnym wydłużeniem mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie o 8,7 miesiąca** (17,2 vs 8,5 miesiąca) oraz redukcją ryzyka utraty odpowiedzi na leczenie o 48% (HR=0,52; 95% CI: 0,43; 0,63; p<0,05),
- istotnie większą procentową redukcją rozmiaru zmiany nowotworowej względem stanu początkowego o 6,2% (-54,7% vs -48,5%; p=0,003),
- istotną redukcją ryzyka konieczności leczenia drugiej linii lub zgonu o 49% (HR=0,51; 95% CI: 0,40; 0,64; p<0,001; RR=0,65; 95% CI: 0,55; 0,77; NNT=5),
- istotnym wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii (tj. drugiej linii leczenia) lub zgonu o 9,7 miesiąca po wystąpieniu progresji (23,5 vs 13,8 miesiąca),
- istotną redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 42% (HR=0,58; 95% CI: 0,44; 0,78; p<0,001; RR=0,68; 95% CI: 0,53; 0,87; p<0,05, NNT=9) oraz istotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji lub zgonu w czasie drugiej linii leczenia,
- istotną redukcją ryzyka konieczności leczenia trzeciej linii lub zgonu o 40% (HR=0,60; 95% CI: 0,45; 0,80; <0,001) oraz istotnym wydłużeniem czasu do rozpoczęcia drugiej z kolejnych terapii (tj. trzeciej linii leczenia) lub zgonu.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane, najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności klinicznej ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI stosowanych w leczeniu pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*.

Zestawienie wyników badania FLAURA z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI w leczeniu pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca [1]-[15].

Porównanie		Wynik	
Grupa badana Ozymertynib	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI	Ozymertynib vs Standardowe EGFR-TKI	Wartość p Parametr NNT [^]
Wystąpienie progresji choroby lub zgonu – n (%)			
136 (49%)	206 (74%)	RR=0,66 [95% CI: 0,57; 0,75]**	<0,05** / NNT=4
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana; 95% CI [miesiące])			
18,9 [15,2; 21,4] [#] 17,7 ^{&} [bd]	10,2 [9,6; 11,1] [#] 9,7 ^{&} [bd]	HR=0,46 [95% CI: 0,37; 0,57] [#] HR=0,45 [95% CI: 0,36; 0,57] ^{&}	<0,001*
Wystąpienie progresji do ośrodkowego układu nerwowego			
17 (6%)	42 (15%)	RR=0,40 [95% CI: 0,23; 0,68]**	<0,05** / NNT=12
Czas przeżycia całkowitego			
Na	Na	HR=0,63 [95% CI: 0,45; 0,88]*	0,007*
Wystąpienie zgonu z jakichkolwiek przyczyn – n (%)^a			
58 (21%)	83 (30%)	RR=0,69 [95% CI: 0,52; 0,93]**	<0,05** / NNT=11
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie – n (%)			
223** (80%)	210** (76%)	OR=1,27 [95% CI: 0,85; 1,90]* RB=1,05 [95% CI: 0,96; 1,15]**	0,24* >0,05**
Wskaźnik kontroli choroby – n (%)			
271** (97%)	255** (92%)	OR=2,78 [95% CI: 1,25; 6,78]* RB=1,06 [95% CI: 1,01; 1,10]**	0,01* <0,05** / NNT=20
Wystąpienie progresji lub zgonu po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie – n (%)			
106 (48%)	158 (75%)	RR=0,63 [95% CI: 0,54; 0,74]**	<0,05** / NNT=4
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana, 95% CI [miesiące])			
17,2 [13,8; 22,0]	8,5 [7,3; 9,8]	HR=0,52 [95% CI: 0,43; 0,63]**	<0,05**
Zmniejszenie rozmiaru zmiany nowotworowej względem stanu początkowego			
-54,7% (zakres: -100; 61,9)	-48,5% (zakres: -100; 54,1)	na	0,003*
Rozpoczęcie kolejnej terapii (II linia leczenia) lub zgon (po wystąpieniu progresji w badaniu) – n (%)			
115 (41%)	175 (63%)	RR=0,65 [95% CI: 0,55; 0,77]**	<0,05* / NNT=5
Czas przeżycia (od randomizacji) do rozpoczęcia kolejnej terapii (II linii leczenia) lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące])			
23,5 [22,0; na]	13,8 [12,3; 15,7]	HR=0,51 [95% CI: 0,40; 0,64]*	<0,001*
Wystąpienie drugiej progresji lub zgon po rozpoczęciu kolejnej terapii – n (%)			
73 (26%)	106 (38%)	RR=0,68 [95% CI: 0,53; 0,87]**	<0,05** / NNT=9
Czas przeżycia (od randomizacji) do drugiej progresji lub zgonu po rozpoczęciu kolejnej terapii (mediana, 95% CI [miesiące])			
na [23,7; na]	20,0 [18,2; na]	HR=0,58 [95% CI: 0,44; 0,78]*	<0,001*
Czas przeżycia do rozpoczęcia III linii leczenia lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące])			
na	25,9 [20,0; na]	HR=0,60 [95% CI: 0,45; 0,80]	<0,001*

na – ang. *not assessable*; niemożliwe do oszacowania. bd – brak danych. *dane przedstawione w referencyjnej publikacji. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. [#]analiza przeprowadzona przez badaczy. [&]analiza przeprowadzona centralnie przez niezależny komitet. ^aw momencie zbierania danych (ang. *data cutoff* – czerwiec 2017 r.). [^]parametr NNT obliczono na podstawie danych dychotomicznych tj. liczby zdarzeń raportowanych dla całego okresu obserwacji.

Wpływ leczenia na jakość życia

W ramach tymczasowej analizy zmian jakości życia (ocenianej za pomocą skali QLQ-LC13) [3] raportowano porównywalny, a w niektórych domenach większy wpływ ozymertynibu na poprawę jakości życia pacjentów w odniesieniu do redukcji nasilenia objawów związanych z chorobą; **terapia ozymertynibem zapewniała utrzymanie dobrej jakości życia przy jednocześnie istotnie dłuższym czasie trwania odpowiedzi na zastosowaną terapię, ale także dłuższej ekspozycji na leczenie w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI.**

Bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI.

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu względem komparatorów wykorzystano założenie konserwatywne wskazujące na porównywalny profil bezpieczeństwa gefitynibu, erlotynibu oraz afatynibu, mimo pewnych ograniczeń opisanych w zasadniczej części Analizy.

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do gefitynibu lub erlotynibu wiąże się z:

- **istotną redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia o 25%** (RR=0,75; 95% CI: 0,61; 0,93; $p < 0,05$; NNT=10),
- brakiem istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia,
- brakiem istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych,
- brakiem istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych będących przyczyną trwałej rezygnacji z leczenia/ wycofania z badania,
- brakiem istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane, najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI stosowanych w leczeniu pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacjami aktywowującymi w genie *EGFR*.

Zestawienie wyników badania FLAURA z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI w leczeniu pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca [1]-[15].

Porównanie		Wynik	Wartość p Parametr NNT/ NNH
Grupa badana Ozymertynib	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI	Ozymertynib vs Standardowe EGFR-TKI	
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) – n (%)			
273 (98%)	271 (98%)	RR=1,00 [95% CI: 0,97; 1,03]**	>0,05**
Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)			
60 (22%)	70 (25%)	RR=0,85 [95% CI: 0,63; 1,15]**	>0,05**
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia – n (%)			
95 (34%)	125 (45%)	RR=0,75 [95% CI: 0,61; 0,93]**	<0,05**/ NNT=10
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem – n (%)			
6 (2%)	10 (4%)	RR=0,60 [95% CI: 0,23; 1,55]**	>0,05*
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania – n (%)			
37 (13%)	49 (18%)	RR=0,75 [95% CI: 0,51; 1,11]**	>0,05**

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej wskazują na skuteczność kliniczną ozymertynibu oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję leku.

W otwartym badaniu I fazy o akronimie AURA [18]-[22], mającym na celu ustalenie najbardziej efektywnej dawki ozymertynibu, stosowanego w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie *EGFR*, w przypadku stosowania dawki 80 mg/dobę, wykazano m.in.:

- obiektywną odpowiedź na leczenie u 67% chorych,
- medianę czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynoszącą 6,2 tygodnia i medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynoszącą 19,3 miesiąca,
- medianę przeżycia wolnego od progresji choroby oszacowaną na 22,1 miesiąca przy zastosowaniu metody Kaplana-Meiera,
- odsetek żyjących pacjentów, wolnych od progresji choroby przez 18 miesięcy wynoszący 57%.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia należały: wysypka, biegunka, suchość skóry, zanokcica, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, zmęczenie czy zmniejszenie apetytu. Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 60% chorych (w tym żadnego zgonu z tej przyczyny); przy czym zaledwie 13% przypadków mogło być potencjalnie związanych z zastosowaną terapią. Jak wykazano w badaniu, podawanie ozymertynibu w dawce 80 mg/dobę jest najbardziej efektywne i taki schemat dawkowania został zastosowany w kolejnych badaniach klinicznych (m.in. w badaniu FLAURA). Podkreślono, że nie ma żadnych dowodów sugerujących pojawienie się mutacji T790M w genie *EGFR* w wyniku stosowania ozymertynibu [18]-[22].

Wstępne wyniki pilotażowego badania klinicznego [23]-[25] wykazały, że stosowanie ozymertynibu w dawce 80 mg/dobę u pacjentów z NDRP i bezobjawowymi przerzutami do mózgu wiąże się z uzyskaniem obiecującej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie, zarówno u chorych stosujących ten lek w ramach I, jak i II linii leczenia. U wcześniej nieleczonych pacjentów, współczynnik wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie wynosił 73-82%.

Analiza efektów leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej przeprowadzona w ramach badania o akronimie NOWEL [26]-[32] wskazała na istotne statystycznie, ponad 2-krotne wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących ozymertynib w porównaniu do terapii opartej na preparatach EGFR-TKI 1. i 2. generacji (55 vs 22 miesiące; $p < 0,001$ [26]; 67 vs 22 miesiące $p < 0,000$ [27]).

Wstępne wyniki otwartych badań bez grupy kontrolnej, będących jeszcze w toku i dostępnych jedynie w postaci abstraktów wykazały, że ozymertynib stosowany w leczeniu I linii wykazuje dużą skuteczność kliniczną (wskaźnik kontroli choroby – 94,1%) u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i mutacjami aktywującymi w genie dla *EGFR*, w tym także u pacjentów w starszym wieku (mediana – 70 lat) oraz z przerzutami do OUN, które rozpoznano u 78,9% chorych [33]-[34]. Ozymertynib cechuje się także wysoką aktywnością w leczeniu pacjentów z NDRP w stadium przerzutowym, z rzadkimi mutacjami w obrębie genu *EGFR* tj. innymi niż delecja w eksonie 19, L858R, T790M oraz insercja w eksonie 20, u których wskaźnik objektywnej odpowiedzi na leczenie wynosił 50%, a wskaźnik kontroli choroby – 88,9% [35]-[36].

Analiza opisów przypadków wskazuje, że zastosowanie ozymertynibu przynosi korzyści kliniczne (uzyskanie odpowiedzi na leczenie bądź stabilizacji choroby) również w przypadku pacjentów z gruczolakorakiem płuca, z mutacjami w eksonie 18 czy 19 genu *EGFR* oraz współistniejącą mutacją T790M [38].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ozymertynibu:

Ogólny profil bezpieczeństwa ozymertynibu stosowanego w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa, określonym wcześniej u chorych stosujących lek w ramach terapii II linii. W badaniu FLAURA nie odnotowano nowych, niespodziewanych zdarzeń/działań niepożądanych w czasie stosowania ozymertynibu w ramach I linii leczenia.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w grupie pacjentów leczonych ozymertynibem (niezależnie od linii leczenia) należały: biegunka, wysypka, suchość skóry, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, zapalenie jamy ustnej oraz obniżenie apetytu, zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów, limfocytów bądź neutrofilii [39], [42]. Większość działań/ zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się 1. lub 2. stopniem nasilenia [39]. Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie związanych ze stosowaniem ozymertynibu należały: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc, biegunka, zapalenie jelit i gorączka. W czasie stosowania ozymertynibu należy zwrócić szczególną uwagę i monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia: śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, wydłużenia odcinka QT w badaniu EKG, kardiomiopatii czy zapalenia rogówki [39], [41], [42].

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w ramach przeglądów systematycznych [44], [45] wskazały na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej, a także żołądkowo-jelitowych lub wątrobowych działań niepożądanych, takich jak: nudności, wymioty lub wzrost aktywności AspAT i AlAT w przypadku stosowania ozymertynibu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą chemioterapię opartą na pochodnych platyny z pemetreksedem lub erlotynib/

gefitynib. U chorych otrzymujących ozymertynib nie raportowano zwiększonego ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej, w tym śródmiąższowej choroby płuc, a także zapalenia jamy ustnej względem grupy kontrolnej.

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej; opierają się one na badaniach klinicznych, które zostały włączone do bieżącej analizy. Jednocześnie, podkreślono w nich, że korzystne wyniki badania FLAURA prawdopodobnie wpłyną wkrótce na zmianę wytycznych i standardów postępowania terapeutycznego w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami w genie dla EGFR [46], [47]. Wyniki metaanalizy sieciowej [48] jednoznacznie wskazują, że ozymertynib jest lepszą opcją terapeutyczną niż inne preparaty EGFR-TKI w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP i z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*; terapia ozymertynibem wiązała się z uzyskaniem najdłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji.

Wnioski z analizy klinicznej:

Na podstawie wyników badania RCT o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki badań o niższej wiarygodności można wnioskować, że ozymertynib – inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji, cechuje się wysoką skutecznością kliniczną w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*; stwierdzono istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i istotne klinicznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, w porównaniu do Standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. erlotynibu lub gefitynibu, stosowanych w grupie kontrolnej. Biorąc pod uwagę istotne przesłanki o braku różnic między afatynibem a erlotynibem i gefitynibem, wzmocnione obserwacjami z najnowszej metaanalizy sieciowej [175], wyniki badania FLAURA są reprezentatywne również dla porównania ozymertynibu z afatynibem.

Terapia ozymertynibem względem Standardowych preparatów EGFR-TKI wiązała się z

- **54% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu,**
- **wydłużeniem mediany czasu przeżycia do progresji lub zgonu o 8,7 miesiąca,**
- **redukcją ryzyka progresji do OUN o 60%,**
- **redukcją ryzyka progresji lub zgonu w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN o 53%,**
- **wydłużeniem mediany czasu do progresji lub zgonu o 5,6 miesiąca w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN,**
- **blisko 3-krotnie większą szansą osiągnięcia kontroli choroby,**
- **wydłużeniem mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie o 8,7 miesiąca,**
- **istotnym wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii (tj. drugiej linii leczenia) lub zgonu o 9,7 miesiąca po wystąpieniu progresji,**
- **42% redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu.**
- stosowanie ozymertynibu wiąże się z istotnym klinicznie wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz redukcją ryzyka zgonu o 37% (HR=0,63; 95% CI: 0,45; 0,88; p=0,007). Należy podkreślić, że dane z zakresu przeżycia całkowitego nie są ostateczne [dojrzałość danych wynosi 25%], a raportowana różnica nie osiągnęła predefiniowanego w protokole badania poziomu istotności statystycznej [p=0,0015]. Wysokie szacowane prawdopodobieństwo wykazania istotnego wpływu ozymertynibu na przeżycie całkowite względem komparatorów (48,3 miesiąca vs 31,5 miesiąca; różnica median: 16,8 miesiąca [95% CI: 2,00; 36,5]; wskaźnik przeżyć 5-letnich: 42,7% vs 25,9%)

- **dzięki dobrej penetracji leku przez barierę krew-mózg, terapia ozymertynibem istotnie zmniejszała również ryzyko progresji w ośrodkowym układzie nerwowym w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI.**

Leczenie ozymertynibem wiązało się także z istotnie lepszą kontrolą choroby i dłuższym utrzymywaniem się odpowiedzi na leczenie, ale także z istotnymi korzyściami klinicznymi już po wystąpieniu progresji choroby, co wskazuje na długotrwałe efekty leczenia.

Stosowanie ozymertynibu zapewniało również utrzymanie dobrej jakości życia przy jednocześnie dłuższej ekspozycji na leczenie oraz istotnie dłuższym czasie trwania odpowiedzi na zastosowaną terapię w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI.

Analizowany preparat cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, i co najmniej porównywalną tolerancją względem gefitynibu, erlotynibu lub afatynibu, a co istotne - w porównaniu do ww. komparatorów terapia ozymertynibem wiązała się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia, mimo dłuższej ekspozycji na leczenie w grupie badanej. Na korzystny profil bezpieczeństwa ozymertynibu wpływa m.in. jego większa selektywność w stosunku do zmutowanego *EGFR* względem „dzikiego” genu dla EGFR (hamowanie również niezmutowanego *EGFR*, jak w przypadku standardowych EGFR-TKI indukuje toksyczność skórą oraz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem biegunki) [166]. Ponadto, obserwowane korzyści kliniczne w wyniku terapii ozymertynibem wydają się przewyższać ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

PODSUMOWANIE

Wyniki bieżącej analizy klinicznej wskazują, że podawanie ozymertynibu w pierwszej linii leczenia odpowiada na obecnie niezaspokojone potrzeby w zakresie skutecznej oraz dobrze tolerowanej terapii przeciwnowotworowej, która nie tylko istotnie opóźnia wystąpienie progresji choroby, ale i zapobiega pogorszeniu/ pojawieniu się nowych przerzutów w OUN, poprawiając tym samym jakość życia chorych, jak i poprawiając długoterminowe wskaźniki przeżycia u wszystkich pacjentów z zaawansowanym NDRP i z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR*.

Potwierdzona wyższość terapii ozymertynibem nad standardowymi EGFR-TKI u pacjentów z NDRP i mutacjami aktywującymi *EGFR* znalazła odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez *European Society for Medical Oncology* [164], jak i *National Comprehensive Cancer Network* [165] w 2018 roku. Według ekspertów klinicznych z ESMO oraz NCCN, podawanie ozymertynibu w ramach pierwszej linii leczenia powinno aktualnie stanowić standardowe postępowanie u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacjami aktywującymi w genie dla EGFR.

Na podstawie dostępnych danych z badania FLAURA oszacowano, że na 10 żyjących pacjentów, którzy stosują Standardowe EGFR-TKI w ramach pierwszej linii leczenia i nabeżdą mutację T790M warunkującą oporność na te preparaty, zastosowanie ozymertynibu w ramach drugiej linii leczenia po progresji choroby możliwe będzie tylko u 3 pacjentów. W związku z powyższym należy podkreślić, że zastosowanie ozymertynibu już w ramach pierwszej linii leczenia umożliwia osiągnięcie znamienych i długo utrzymujących się korzyści klinicznych u wszystkich pacjentów z zaawansowanym NDRP (a nie tylko u względnie niskiego odsetka chorych, którzy dopiero po nabyciu mutacji T790M i progresji choroby mogą kwalifikować się do stosowania ozymertynibu w drugiej linii leczenia).

W zakresie przeżycia całkowitego, obserwowany w badaniu FLAURA trend na korzyść ozymertynibu (m.in. istotnie większy odsetek chorych pozostających przy życiu w 12. i 18. miesiącu trwania badania, ale także korzyści kliniczne już po wystąpieniu progresji, m.in. w postaci wydłużenia mediany czasu do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub zgonu o 9,7 miesiąca, jak i istotnej redukcji ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 42%) wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo wykazania istotnego statystycznie wpływu terapii ozymertynibem na OS, [REDACTED]

[REDACTED] **Ponadto, wyniki modelowania OS wskazują, że zastosowanie ozymertynibu w pierwszej linii leczenia może przełożyć się na blisko dwukrotny wzrost odsetka przeżyć 5-letnich względem Standardowych EGFR-TKI (42,7% vs 25,9%).**

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertinib, tabletki powlekane) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [146] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [149].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,

- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [146] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 28.11.-05.12.2018. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOR]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],

- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań wtórnych). Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerydy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 28.06.-05.07.2018 a zaktualizowano w dniu 05.12.2018. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*), nie poddawani wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu,
- interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*): stosowanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®; tabletki powlekane) w monoterapii, w ramach leczenia pierwszej linii,
- (C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*): stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak: gefitynib, erlotynib lub afatynib, w ramach leczenia pierwszej linii,
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej (czas przeżycia wolny od progresji choroby [PFS, ang. *progression-free survival*]; czas przeżycia całkowitego [OS, ang. *overall survival*]; wskaźnik odpowiedzi na leczenie [ORR, ang. *objective response rate*]; całkowita odpowiedź na leczenie [CR, ang. *complete response*]; częściowa odpowiedź na leczenie [PR, ang. *partial response*]; stabilna choroba (SD, ang. *stable disease*); wskaźnik kontroli choroby [DCR, ang. *disease control rate*]; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; czas trwania

odpowiedzi na leczenie; czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*), głębokość odpowiedzi guza na leczenie (ang. *depth of response*), zgon z jakichkolwiek przyczyn, zmiany jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa (działania/zdarzenia niepożądane ogółem; poszczególne działania/zdarzenia niepożądane; ciężkie [ang. *serious*] działania/zdarzenia niepożądane; działania/zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; działania/zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (≥ 3 stopnia); rezygnacja z udziału w badaniu lub zmiana sposobu dawkowania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych; zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych),

- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*, nie poddawani wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu,
- badania dotyczące zastosowania ozymertynybu w monoterapii,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),

- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLWMIPIB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem [REDAKTOR]). [REDAKTOR] Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [146].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [146], [148]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie

oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [148].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [146]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [154].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [155], [156]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości [157].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.14. Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (██████████) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędą standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz

z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [151].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu [EGFR]) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [150].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią pacjenci dorośli, z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), niepoddawani wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i drugim co do częstości występowania u kobiet w Polsce; w 2015 roku na raka płuca zachorowało 14 500 mężczyzn oraz 7 500 kobiet. Niedrobnokomórkowy rak płuca rozpoznawany u 85% osób z nowotworem złośliwym płuca. Istotnym elementem w patogenezie raka płuca stanowią mutacje genu *EGFR*, które występują u 10-15% pacjentów rasy kaukaskiej z rakiem gruczołowym lub nowotworem z przewagą tego typu histologicznego. W populacji polskiej mutacje w genie dla EGFR stwierdza się u 7,5-8,5% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy [168].

Szacowana liczba nowych pacjentów z niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca w Polsce w 2018 roku wynosi około 8 500 osób, a liczbę nowych chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie *EGFR* szacuje się na ponad 900 rocznie, z czego blisko 800 pacjentów leczonych będzie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI) [168].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®; tabletki powlekane) w monoterapii, w ramach pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Ozymertynib jest EGFR-TKI trzeciej generacji, który w badaniach przedklinicznych wykazywał zahamowanie wzrostu linii komórkowych raka płuca z mutacjami w *EGFR*; w przeciwieństwie do EGFR-TKI pierwszej i drugiej generacji, ozymertynib nieodwracalnie i selektywnie wiąże się ze zmutowanym *EGFR*, ale nie z prawidłowym (dzikim) genem *EGFR* [150].

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI), takich jak: gefitynib, erlotynib lub afatynib – określonych łącznie jako Standardowe EGFR-TKI, w ramach pierwszej linii leczenia.

Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR jest leczeniem z wyboru u chorych z przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* [150], [168].

W Polsce, Standardowe EGFR-TKI wybrane jako komparatory do porównania z ozymertynibem są aktualnie (grudzień 2018 r.) finansowane w 100% ze środków publicznych (brak współpłacenia):

- erlotynib i gefitynib - w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” – w pierwszej i drugiej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą w genie *EGFR*,
- afatynib - w ramach programu lekowego B63 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem afatynibu i nintedanibu (ICD-10 C34)” – w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym miejscowo lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą w genie *EGFR* [150].

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna mierzona jako:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS),
 - wystąpienie progresji choroby lub zgonu,
 - czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*);)
 - wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR)

- całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*; CR)
- częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*; PR),
- stabilna choroba [stabilizacja choroby] (ang. *stable disease*; SD),
- wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*; DCR),
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*),
- głębokość odpowiedzi guza na leczenie (ang. *depth of response*),
- zgon z jakichkolwiek przyczyn,
- zmiana jakości życia (ang. *quality of life*; QoL),
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem,
 - poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - działań/ zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu (≥ 3 stopnia),
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - zmiany sposobu dawkowania leków z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych.

Uwzględniając, że wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia pierwszej linii, za istotne punkty końcowe można uznać także ocenę zdarzeń po wystąpieniu progresji, takich jak m.in.: konieczność/ możliwość rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu, czas do rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu, wystąpienie drugiej/ kolejnej progresji choroby lub zgonu, jak i czas przeżycia do drugiej/ kolejnej progresji lub zgonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDACTED].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywnymi w genie kodującym EGFR.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywnymi w genie <i>EGFR</i> , wcześniej nieleczeni	ozymertrynib vs gefitynib/ erlotynib	bepośrednie	FLAURA [1]-[15]
Populacja			
Badania o niższej wiarygodności			
Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywnymi w genie <i>EGFR</i> , wcześniej nieleczeni (2 kohorty)	badanie eksperymentalne I fazy, bez randomizacji oraz zamaskowania	ozymertrynib	AURA [18]-[22]
Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywnymi w genie <i>EGFR</i> , wcześniej nieleczeni (2 kohorty)	badanie pilotażowe II fazy, bez randomizacji oraz zamaskowania	ozymertrynib	Peled [23]-[25]
Pacjenci z zaawansowanym/ uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywnymi w genie <i>EGFR</i>	badanie obserwacyjne	ozymertrynib i EGFR-TKI 1. lub 2. generacji	NOWEL [26]-[32]
Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywnymi w genie <i>EGFR</i> , wcześniej nieleczeni	badania II fazy, bez grupy kontrolnej oraz zamaskowania	ozymertrynib	Park 2018 [33]-[34], Cho 2018 [35]-[36]
Pacjenci z zaawansowanym/ uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca	opisy przypadków	ozymertrynib	Oyakawa 2017 [37], Ancevski Hunter 2018 [38]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywnymi w genie <i>EGFR</i>	<i>European Medicines Agency</i> ; EMA (ChPL i EPAR)	ozymertrynib	[39], [40], [41]
	ulotka <i>Food and Drug Administration</i> (FDA)		[42]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		[43]
	przeeglądy systematyczne z agregacją danych		Swarup 2018 [44], Thein 2018 [45]

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Opracowania (badania) wtórne				
Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie EGFR	przeglądy systematyczne bez metaanalizy	ozymertynib		Rossi 2017 [46], Liao 2018 [47]
	przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	ozymertynib vs erlotynib vs gefitynib vs afatynib		Lin 2018 [48]
	metaanalizy wskazujące na takie same efekty kliniczne erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu	gefitynib vs erlotynib vs afatynib		Zhang 2018 [16], Haspinger 2015 [17]
Badania niepublikowane				
Pacjenci z zaawansowanym NDRP, z mutacjami aktywującymi w EGFR	www.clinicaltrials.gov ; clinicaltrialsregister.eu	ozymertynib		[49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57]

EGFR – ang. *epidermal growth factor receptor*; receptor naskórkowego czynnika wzrostu; EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSE® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU PIERWSZEJ LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJAMI AKTYWUJACYMI W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU

W ramach niniejszej analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) względem stosowania erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych identyfikowano jedno wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy o akronimie FLAURA [1]-[15], w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR) w bezpośrednim porównaniu do inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors*; EGFR-TKIs) pierwszej generacji tj. gefitynibu oraz erlotynibu. W badaniu FLAURA, wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa EGFR-TKI pierwszej generacji stosowanych w grupie kontrolnej (gefitynib oraz erlotynib) przedstawiono łącznie.

Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności oceniających skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu z afatynibem we wnioskowanym wskazaniu.

W trakcie selekcji zidentyfikowanych opracowań wtórnych wyodrębniono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą (o wysokiej jakości według skali AMSTAR) w których udokumentowano że erlotynib i gefitynib [16], a także erlotynib, gefitynib i afatynib [17] wykazują taką samą skuteczność kliniczną (w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego, wskaźnika odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika kontroli choroby) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Na brak różnic między erlotynibem, gefitynibem i afatynibem w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji wskazują także wyniki metaanalizy sieciowej [48] włączonej do niniejszego opracowania. Szczegółowe wyniki ww. przeglądów systematycznych z metaanalizami wraz z opisem metodologii i oceną stopnia wiarygodności przedstawione zostały w Aneksie (rozdz. 14.6.). W ramach niniejszej Analizy założono, że stosowanie afatynibu wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi

jak stosowanie erlotynibu i gefitynibu, w związku z czym wyniki badania FLAURA pozostają reprezentatywne dla porównania z afatynibem, a **wszystkie 3 komparatory określono łącznie jako Standardowe EGFR-TKI**. Na zasadność takiego założenia wskazują także informacje zawarte w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla afatynibu [169], w ocenie afatynibu przez agencję NICE [170], jak i wyniki przeglądów systematycznych [171], [172]. Dodatkowo, słuszność powyższego założenia potwierdzają wyniki najnowszej metaanalizy sieciowej [175], w ramach której porównywano efekty kliniczne 5 różnych EGFR-TKI stosowanych w leczeniu pierwszej linii u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Metaanaliza sieciowa wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między erlotynibem a gefitynibem, a także między afatynibem a erlotynibem oraz afatynibem a gefitynibem w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), jak i czasu przeżycia całkowitego (OS) [175].

W przypadku oceny bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem komparatorów zastosowano założenie o porównywalnym profilu bezpieczeństwa erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu. Wyniki metaanalizy [17] wskazały na większe ryzyko biegunki oraz wysypki skórnej w przypadku stosowania afatynibu względem erlotynibu oraz gefitynibu, a także większe ryzyko wzrostu stężenia aminotransferaz wątrobowych w wyniku terapii gefitynibem względem afatynibu. Wyniki te znajdują potwierdzenie w naiwnym (bez adjustacji) zestawieniu ryzyka wystąpienia biegunki oraz wzrostu aktywności aminotransferaz z badania FLAURA (ozymertynib vs gefitynib/erlotynib) oraz badania LUX-Lung 7 [173]-[174] (afatynib vs gefitynib), jakie przedstawiono w Analizie ekonomicznej. Jednocześnie wyniki [17] wskazały na brak różnic między afatynibem a erlotynibem i gefitynibem w odniesieniu do ryzyka dyskontynuacji leczenia oraz zgonu związanego z zastosowanym leczeniem, a w przypadku porównania afatynibu z erlotynibem, także w zakresie wzrostu stężenia aminotrasferaz. Mimo pewnych różnic w zakresie ściśle określonych działań niepożądanych, ze względu na brak jakichkolwiek badań bezpośrednio porównujących afatynib z erlotynibem lub gefitynibem przyjęto więc założenie o porównywalnym profilu bezpieczeństwa standardowych EGFR-TKI.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W PORÓWNANIU DO STANDARDOWYCH EGFR-TKI W LECZENIU PIERWSZEJ LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

Do badania FLAURA włączono pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu zaawansowanego stadium choroby i kwalifikowali się do pierwszej linii leczenia za pomocą gefitynibu lub erlotynibu. Chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, w stabilnej kondycji neurologicznej kwalifikowali się do udziału w badaniu. Jakikolwiek wcześniejsze leczenie definitywne lub terapia

glikokortykosteroidami musiały być zakończone co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania [1].

Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na status mutacji w genie *EGFR* oraz rasę (azjatycką lub nie-azjatycką); łącznie 556 pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup:

- grupy kontrolnej, w której stosowano ozymertynib w dawce 80 mg/ dobę, doustnie; N=279;
- grupy badanej, w której stosowano standardowe EGFR-TKIs; N=277: gefitynib w dawce 250 mg/ dobę, doustnie (N=183) lub erlotynib w dawce 150 mg/ dobę, doustnie (N=94).

Porównywane grupy były dobrze zbilansowane pod względem cech demograficznych, klinicznych oraz zgodne z protokołem badania.

Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań/ zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu. Kontynuacja leczenia po wystąpieniu progresji choroby (potwierdzonej przez badaczy zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RECIST, wersja 1.1.) była możliwa tak długo, jak utrzymywały się korzyści kliniczne, zgodnie z oceną badaczy. Zmiany w protokole w trakcie badania umożliwiały zmianę leczenia (ang. *cross-over*) z gefitynibu lub erlotynibu na stosowanie ozymertynibu (bez zamaskowania; *open-label*) po potwierdzeniu progresji choroby przez niezależny komitet centralny oraz udokumentowania obecności mutacji T790M po progresji choroby. Zastosowanie innej terapii przeciwnowotworowej nie było dozwolone przed zmianą leczenia na niezamaskowane stosowanie ozymertynibu.

Tabela 2. Opis metodyki badania FLAURA [1]-[15].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	Badanie RCT III fazy, wieloośrodkowe (132 ośrodki w 29 państwach), prospektywne, podwójnie zaślepienie, grupy równoległe. Rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem standardowych EGFR-TKI (erlotynibu lub gefitynibu). <u>Główne kryteria włączenia:</u> - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca, - brak wcześniejszego leczenia zaawansowanego stadium choroby, - kwalifikowanie się do pierwszego rzutu leczenia za pomocą gefitynibu lub erlotynibu, - potwierdzenie obecności mutacji aktywujących w genie dla EGFR.
Populacja	Pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.
Grupa badana	Ozymertynib, N=279.
Grupa kontrolna	Gefitynib, N=183; Erlotynib, N=94; łącznie, N=277.
Okres leczenia i obserwacji	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań/zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu. W chwili zbierania danych przedstawionych w publikacji Error! Reference source not found. , mediana całkowitego czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 16,2 miesiąca w grupie badanej oraz 11,5 miesiąca w grupie kontrolnej.
Dawka	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę [^] . Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Tagrisso®. Gefitynib – 250 mg/ raz na dobę [^] . Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Iressa®. Erlotynib – 150 mg/ raz na dobę [^] . Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Tarceva®.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Czas przeżycia wolny od progresji; PFS	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn przy braku progresji, niezależnie od wycofania z badania lub leczenia za pomocą innej terapii przeciwnowotworowej przed wystąpieniem progresji.
Czas przeżycia całkowitego	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	Odsetek pacjentów poddanych randomizacji z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie w czasie co najmniej 1 wizyty.
Czas do odpowiedzi na leczenie	Czas od randomizacji do pierwszej, udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas od pierwszej, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu przy braku progresji.
Wskaźnik kontroli choroby	Odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie obejmującą: całkowitą odpowiedź na leczenie, częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizacją choroby trwającą ≥6 tygodni, przed jakimkolwiek zdarzeniem wskazującym na progresję.
Głębokość odpowiedzi na leczenie	Względna, sumaryczna zmiana średnicy guza oceniana według względem wartości początkowych, przy braku nowych zmian lub progresji zmian (największe zmniejszenie zmiany nowotworowej w porównaniu do stanu początkowego).
Jakość życia	Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items (QLQ-C30)</i> uzupełnianego przed włączeniem do badania, a następnie co 6 tygodni, oraz kwestionariusza <i>Lung Cancer 13 items (QLQ-LC13)</i> uzupełnianego przed włączeniem do badania, następnie cotygodniowo, a po 6 tygodniach – co 3 tygodnie.
Parametry oceniane po wystąpieniu progresji	Rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej, Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu, Czas do wystąpienia drugiej/ kolejnej progresji lub zgonu po rozpoczęciu kolejnej terapii
Profil bezpieczeństwa	Działania/ zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami <i>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> wersja 4.0. W czasie trwania badania klinicznego wykonywano: badania biochemiczne, hematologiczne, analizę moczu, badania fizykalne, badanie elektrokardiograficzne, badanie lewokomorowej frakcji wyrzutowej serca, badanie okulistyczne, a także ocenę stanu sprawności (ang. <i>Performance Status</i>) według klasyfikacji <i>World Health Organization (WHO)</i> . Określone działania/ zdarzenia niepożądane oraz ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane były raportowane indywidualnie przez pacjentów i klasyfikowane zgodnie z terminologią MedDRA oraz stopniem nasilenia wg CTCAE. Jakiegokolwiek działania niepożądane, które wystąpiły w czasie 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku lub po

Opis metodyki badania	
	zmianie leczenia (ang. <i>crossover</i>) zostały włączone przez badaczy do analizy bezpieczeństwa.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>full-analysis set</i>), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, także tych, którzy poddani zostali randomizacji ale nie otrzymali leczenia. Analizę bezpieczeństwa terapii przeprowadzono w populacji SAF obejmującej wszystkich rekrutowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku zgodnie z leczeniem rzeczywiście stosowanym (ang. <i>safety analysis set</i>).	
Sposób raportowania danych	
Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa w grupie kontrolnej, przedstawiono łącznie dla standardowych EGFR-TKI – erlotynibu i gefitynibu.	

^ możliwa redukcja dawki ozymertynibu do 40 mg/dobę; erlotynibu - do 100 mg/dobę. Redukcja dobowej dawki gefitynibu nie była możliwa.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival; PFS*) określany przez badaczy na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Analizę wrażliwości dla czasu przeżycia wolnego od progresji przeprowadzono w oparciu o oceny RECIST dokonywane w sposób zamaskowany przez niezależny, centralny komitet dla wszystkich pacjentów.

Do drugorzędowych ocenianych punktów końcowych należały:

- czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival; OS*),
- wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*),
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*) obejmujący całkowitą odpowiedź na leczenie, częściową odpowiedź na leczenie lub stabilną chorobę trwającą ≥ 6 tygodni przed jakimkolwiek zdarzeniem wskazującym na progresję,
- głębokość odpowiedzi na leczenie (ang. *depth of response*),
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

W badaniu monitorowano i analizowano również zdarzenia po wystąpieniu progresji w czasie stosowania porównywanych preparatów, m.in.: rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu oraz czas przeżycia do wystąpienia drugiej/ kolejnej progresji lub zgonu po rozpoczęciu kolejnej terapii.

Oceny zmian nowotworowych dokonywano przed rozpoczęciem badania oraz co 6 tygodni (± 1 tydzień) przez kolejnych 18 miesięcy, a następnie co 12 tygodni (± 1 tydzień) do wystąpienia progresji choroby. Badanie obrazowe mózgu przed rozpoczęciem leczenia było wymagane tylko u pacjentów z obecnością lub podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN); w czasie trwania badania klinicznego wykonywano je u chorych z potwierdzeniem przerzutów do OUN.

Analizę skuteczności klinicznej porównywanych leków przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full-analysis set*, N=556) definiowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do obu grup. Analizę bezpieczeństwa terapii przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich zrekrutowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę losowo przydzielonego leku (ang. *safety analysis set*, N=556).

Wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. W granicznym dniu zbierania danych (ang. *data cutoff*) przedstawionych w publikacji [1], mediana całkowitego czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 16,2 miesiąca (zakres: 0,1 – 27,4) w grupie badanej otrzymującej ozymertynib oraz 11,5 miesiąca (zakres: 0 – 26,2) w grupie kontrolnej, w której podawano gefitynib lub erlotynib tj. Standardowe EGFR-TKIs. Łącznie 141 (51%) pacjentów z grupy badanej oraz 64 (23%) chorych z grupy kontrolnej kontynuowało leczenie za pomocą przydzielonych preparatów. Leczenie przerwało (z jakichkolwiek przyczyn, m.in. progresji, zdarzeń niepożądanych, decyzji pacjenta, naruszenia protokołu itd.) łącznie 138 chorych z grupy badanej oraz 213 pacjentów z grupy kontrolnej [1], [10], [11], [12].

Mediana okresu obserwacji dla przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 15,0 miesięcy (zakres: 0; 25,1) oraz 9,7 miesięcy (zakres: 0; 26,1), odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej [1].

W badaniu FLAURA, wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa EGFR-TKI pierwszej generacji stosowanych w grupie kontrolnej (gefitynib oraz erlotynib) przedstawiono łącznie. Jak wspomniano wcześniej, dostępne dowody naukowe świadczą, że obydwa inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej generacji są tak samo skuteczne. Dzięki popartemu dowodami naukowymi założeniu, że stosowanie afatynibu wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi jak podawanie erlotynibu i gefitynibu, wyniki badania FLAURA są reprezentatywne także dla porównania ozymertynibu z afatynibem. W związku z powyższym, trzy inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR stanowiące komparatory do porównania z ozymertynibem będą przedstawiane łącznie jako Standardowe EGFR-TKI.

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące przede wszystkim z głównej pełnotekstowej publikacji [1] (wraz z Suplementem), które uzupełniono o dodatkowe dane i/lub wyniki subanaliz przedstawione w abstraktach konferencyjnych [2], [3], [4], [5], [6], [8], [9] i publikacji pełnotekstowej [7].

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.13.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSEO® (OZYMERTYNIB) W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO STANDARDOWYCH EGFR-TKI W LECZENIU PIERWSZEJ LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS) wynosiła 18,9 miesięcy [95% CI: 15,2; 21,4] w grupie badanej, w której stosowano ozymertynib oraz 10,2 miesięcy [95% CI: 9,6; 11,1] w grupie kontrolnej, w której podawano Standardowe EGFR-TKI.

Tabela 3. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja FAS [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	HR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	18,9 [15,2; 21,4]	10,2 [9,6; 11,1]	0,46 [0,37; 0,57]	<0,001	4 [4; 6]

* dane przedstawione w publikacji [1]. **Parametr NNT obliczono na podstawie liczby zdarzeń w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 136 oraz 206, dla całego okresu obserwacji (*data cutoff* – 12 czerwca 2017 r.).

Analiza przeprowadzona przez badaczy wykazała, że terapia ozymertynibem wpłynęła na istotną redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 54% względem Standardowych EGFR-TKI, a stosowanie ozymertynibu wiązało się z istotnym statystycznie ($p < 0,001$) wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 8,7 miesiąca w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania.

Różnica między grupami w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (zobrazowana na krzywej Kaplan-Meiera) była widoczna bardzo wczesnie od rozpoczęcia leczenia tj. już w czasie pierwszego badania kontrolnego w 6. tygodniu trwania badania.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w sposób zamaskowany, przez niezależny komitet centralny były zgodne z wynikami analizy parametru PFS uzyskanymi przez badaczy (populacja FAS: 17,7 vs 9,7 miesiąca; HR=0,45; 95% CI: 0,36; 0,57; $p < 0,001$) [1] (*Supplementary appendix*).

Wpływ ozymertynibu na czas przeżycia wolny od progresji w predefiniowanych podgrupach pacjentów

Tabela 4. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana, 95% CI [miesiące]); subpopulacja pacjentów z przerzutami lub bez przerzutów do OUN [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI	HR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Czas przeżycia wolny od progresji – przerzuty do OUN	15,2 [12,1; 21,4] N=53	9,6 [7,0; 12,4] N=63	0,47 [0,30; 0,74]	<0,001	4 [3; 8]
Czas przeżycia wolny od progresji – brak przerzutów do OUN	19,1 [15,2; 23,5] N=226	10,9 [9,6; 12,3] N=214	0,46 [0,36; 0,59]	<0,001	5 [4; 7]

OUN – ośrodkowy układ nerwowy; * dane przedstawione w publikacji [1]. **Parametry NNT obliczono na podstawie liczby zdarzeń w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 29 i 53 w podgrupie z przerzutami do OUN oraz 107 i 153 w podgrupie chorych bez przerzutów do OUN, dla całego okresu obserwacji (*Supplementary appendix*).

Analiza wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z istotnym statystycznie ($p < 0,001$) wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, jak i w podgrupie pacjentów bez przerzutów do OUN w momencie rozpoczęcia badania, odpowiednio o 5,6 miesiąca oraz 8,2 miesiąca.

Istotną klinicznie i statystycznie korzyść z terapii ozymertynibem względem Standardowych EGFR-TKI, w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby raportowano w każdej z predefiniowanych podgrup pacjentów, w tym także w subpopulacjach wyodrębnionych w zależności od rodzaju mutacji aktywującej w genie *EGFR*, rasy, płci i wieku pacjentów, palenia tytoniu, stanu sprawności ogólnej według WHO, jak i obecności/ braku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w czasie rozpoczęcia badania [1].

Wyniki porównania czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w różnych subpopulacjach pacjentów włączonych do badania FLAURA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas przeżycia wolny od progresji choroby; subpopulacje pacjentów wyodrębnione pod względem cech demograficznych i klinicznych [1].

Subpopulacje pacjentów		Liczba pacjentów	HR [95% CI]*
Płeć	męska	206	0,58 [0,41; 0,82]
	żeńska	350	0,40 [0,30; 0,52]
Wiek w czasie skryningu [lata]	<65	298	0,44 [0,33; 0,58]
	≥65	258	0,49 [0,35; 0,67]
Rasa	azjatycka	347	0,55 [0,42; 0,72]
	nie-azjatycka	209	0,34 [0,23; 0,48]
Palenie tytoniu	tak	199	0,48 [0,34; 0,68]
	nie	357	0,45 [0,34; 0,59]
Obecność przerzutów do OUN w czasie rozpoczęcia badania	tak	116	0,47 [0,30; 0,74]
	nie	440	0,46 [0,36; 0,59]
Stan sprawności według WHO	0	228	0,39 [0,27; 0,56]
	1	327	0,50 [0,38; 0,66]
Mutacja EGFR w czasie randomizacji	Ex19del	349	0,43 [0,32; 0,56]
	L858R	207	0,51 [0,36; 0,71]
Mutacja EGFR oznaczona w krążącym w osoczu DNA guza	pozytywna	359	0,44 [0,34; 0,57]
	negatywna	124	0,48 [0,28; 0,80]
Mutacja EGFR oznaczona centralnie	pozytywna	500	0,43 [0,34; 0,54]
	negatywna	6	na

* dane przedstawione w publikacji [1]. na – ang. *not assessable*; niemożliwe do oszacowania.

Badanie statusu mutacji EGFR w momencie randomizacji było przeprowadzane lokalnie lub centralnie. Dane z zakresu ceny stanu sprawności ogólnej według WHO były niedostępne dla 1 pacjenta z grupy kontrolnej. Dane dotyczące oznaczenia mutacji EGFR z krążącego w osoczu DNA guza były niedostępne dla 36 pacjentów z grupy badanej oraz 37 pacjentów z grupy kontrolnej. Dane dotyczące centralnego potwierdzenia mutacji EGFR były niedostępne dla 21 pacjentów z grupy badanej oraz 29 pacjentów z grupy kontrolnej.

Niezależnie od obecności/ braku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w czasie rozpoczęcia badania, progresję w ośrodkowym układzie nerwowym raportowano u 17 (6%) pacjentów w grupie badanej otrzymującej ozymertynib oraz 42 (15%) w grupie kontrolnej, w której stosowano Standardowe EGFR-TKI. **Wykazano, że terapia ozymertynibem wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji w obrębie OUN o 60%** w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI (RR=0,40; 95% CI: 0,24; 0,68; **p<0,05**). Parametr NNT wyniósł 12 [95% CI: 7; 25].

W momencie zbierania danych (ang. *data cutoff* – czerwiec 2017 r.), u 62 (22%) pacjentów w grupie badanej otrzymującej ozymertynib oraz 114 (41%) chorych w grupie kontrolnej stwierdzono progresję w związku z nową zmianą nowotworową, głównie w ośrodkowym układzie nerwowym (5% vs 12%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej) oraz w płucach (7% vs 15%). Nowe zmiany nowotworowe w wątrobie udokumentowano u 2% chorych z grupy badanej oraz 7% pacjentów z grupy kontrolnej. Nowe zmiany w kościach raportowano u 4% chorych, zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej.

Redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu

W granicznym dniu zbierania danych (ang. *data cutoff* – 12 czerwca 2017 r.) przedstawionych w publikacji [1] wystąpienie progresji choroby (definiowanej według kryteriów RECIST) lub zgonu raportowano u 136 (49%) pacjentów stosujących ozymertynib oraz 206 (74%) pacjentów przyjmujących Standardowe EGFR-TKI.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; wystąpienie progresji choroby lub zgonu (n, %); populacja FAS [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Progresja choroby lub zgon	136 (49%)	206 (74%)	0,66 [0,57; 0,75]	<0,05	4 [4; 6]

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza ryzyka względnego w oparciu o dane dychotomiczne wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu o 34% w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania. Parametr NNT wyniósł 4 [95% CI: 4; 6].

Czas przeżycia całkowitego

Czas przeżycia całkowitego określano od daty randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

W momencie zbierania danych (ang. *data cutoff* – czerwiec 2017 r.) przedstawionych w publikacji [1], mediana czasu przeżycia całkowitego nie mogła być oszacowana w żadnej z grup (dojrzałość danych wynosiła 25%).

Tabela 7. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja FAS [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia całkowitego	na	na	0,63 [0,45; 0,88]	0,007

* dane przedstawione w publikacji [1]. na – ang. *not assessable*; niemożliwe do oszacowania.

Na podstawie dostępnych danych wykazano, że stosowanie ozymertynibu wiąże się z redukcją ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 37% względem Standardowych EGFR-TKI.

Predefiniowany w protokole badania, wymagany poziom istotności statystycznej w tymczasowej analizie przeżycia całkowitego wynosił $p < 0,0015$. Wartość parametru p dla porównania czasu przeżycia całkowitego oszacowana przez badaczy wyniosła 0,007, niemniej uwzględniając

standardowy próg istotności statystycznej ($p < 0,05$) uzyskany wynik wskazuje na istotną przewagę ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI.

Ostateczna analiza czasu przeżycia całkowitego zostanie przeprowadzona przy dojrzałości danych wynoszącej 60% tj. stwierdzeniu około 380 zgonów w grupach.

Co istotne, obserwowany trend sugeruje, że różnica między grupami wskazująca na przewagę ozymertynibu w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego osiągnie wymagany poziom istotności statystycznej. Wysokie szacowane prawdopodobieństwo wykazania istotnego wpływu ozymertynibu na przeżycie całkowite względem komparatorów (48,3 miesiąca vs 31,5 miesiąca; różnica median: 16,8 miesiąca [95% CI: 2,00; 36,5]; wskaźniki przeżyć 5-letnich: 42,7% vs 25,9%)



Większy odsetek pacjentów w grupie badanej poddanej terapii ozymertynibem niż w grupie kontrolnej otrzymującej Standardowe EGFR-TKI, pozostawał przy życiu w 12. oraz 18. miesiącu trwania badania. W 18. miesiącu trwania badania oszacowany odsetek pacjentów żyjących wynosił 83% [95% CI: 78; 87] w grupie badanej oraz 71% [95% CI: 65; 76] w grupie kontrolnej.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; przeżycie całkowite (%; 95% CI); populacja FAS [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	RB [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Pacjenci żyjący w 6. miesiącu badania	98% [96; 99]	93% [90; 96]	1,05 [1,01; 1,10]	<0,05	22 [12; 74]
Pacjenci żyjący w 12. miesiącu badania	89% [85; 92]	82% [77; 86]	1,08 [1,01; 1,16]	<0,05	15 [8; 93]
Pacjenci żyjący w 18. miesiącu badania	83% [78; 87]	71% [65; 76]	1,17 [1,07; 1,29]	<0,05	9 [6; 20]

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z:

- większym o 5% (istotnym statystycznie, $p < 0,05$) prawdopodobieństwem przeżycia do 6. miesiąca trwania badania (parametr NNT wyniósł 22 [95% CI: 12; 74]),
- większym o 8% (istotnym statystycznie, $p < 0,05$) prawdopodobieństwem przeżycia do 12.

miesiąca trwania badania (parametr NNT wyniósł 15 [95% CI: 8; 93]),

- większym o 17% (istotnym statystycznie, $p < 0,05$) prawdopodobieństwem przeżycia do 18. miesiąca trwania badania (parametr NNT wyniósł 9 [95% CI: 6; 20]).

Zgon z jakichkolwiek przyczyn

Do granicznej daty zbierania danych (ang. *data cutoff*) w badaniu FLAURA zmarło łącznie 141 pacjentów [1].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; zgon z jakichkolwiek przyczyn (n, %); populacja FAS [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Zgon	58 (21%)	83 (30%)	0,69 [0,52; 0,93]	<0,05	11 [7; 52]

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza ryzyka względnego w oparciu o dane dychotomiczne wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcją ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 31%. Parametr NNT wyniósł 11 [95% CI: 7; 52].

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie

Całkowitą lub częściową odpowiedź na zastosowane leczenie raportowano u 223 pacjentów w grupie badanej otrzymującej ozymertynib oraz u 210 pacjentów w grupie kontrolnej, w której stosowano Standardowe EGFR-TKI. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badaczy wyniósł 80% (95% CI: 75; 85) w grupie badanej oraz 76% (95% CI: 70; 81) w grupie kontrolnej [1].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; wskaźnik odpowiedzi na leczenie (n, %, 95% CI); populacja FAS [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	OR [95% CI]*	Wartość p*
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	223** 80% [75; 85]	210** 76% [70; 81]	1,27 [0,85; 1,90]	0,24

* dane przedstawione w publikacji [1]. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza przeprowadzona przez badaczy wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z brakiem istotnej statystycznie ($p \geq 0,05$) różnicy w zakresie zwiększenia wskaźnika odpowiedzi na leczenie w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania. Niemniej, wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie ozymertynibem utrzymany był o 8,7 miesięcy dłużej niż w grupie kontrolnej (por. tabela 13.).

W odniesieniu do korzyści względnej uzyskania odpowiedzi na leczenie oszacowanej przez autorów analizy nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami (RB=1,05; 95% CI: 0,96; 1,15; $p>0,05$).

Analiza wskaźników odpowiedzi na leczenie w zależności od przerzutów do OUN

Tabela 11. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; wskaźnik odpowiedzi na leczenie (%; 95% CI); subpopulacja pacjentów z przerzutami lub bez przerzutów do OUN [1] (*Supplementary appendix*).

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI	OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie – przerzuty do OUN	76% [62; 86] N=53	86% [75; 93] N=63	0,5 [0,2; 1,3]	0,16	-
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie – brak przerzutów do OUN	81% [75; 86] N=226	73% [66; 79] N=214	1,6 [1,0; 2,5] RB=1,11 [1,00; 1,24]**	0,04	13 [7; 485]

* dane przedstawione w publikacji [1] (*Supplementary appendix*). **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wykazano, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z:

- 1,6 razy większą (istotną statystycznie, $p<0,05$) szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (parametr NNT wyniósł 13 [95% CI: 7; 485]),
- brakiem istotnej statystycznie ($p\geq 0,05$) różnicy w zakresie zwiększenia wskaźnika odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w momencie rozpoczęcia badania.

Czas do odpowiedzi na leczenie

Czas do wystąpienia odpowiedzi guza na zastosowane leczenie był oszacowany za pomocą metody Kaplan-Meiera (oceny zgodnie z kryteriami RECIST dokonywano co 6 tygodni przez 18 miesięcy, a następnie co 12 tygodni, do wystąpienia progresji) [1].

W większości przypadków odpowiedź na leczenie była potwierdzana w czasie pierwszych badań obrazowych.

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 6,1 tygodnia (95% CI: 6,0; 6,1) w grupie badanej, w której stosowano ozymertynib oraz 6,1 tygodnia (brak możliwości oszacowania 95% CI) w grupie kontrolnej otrzymującej Standardowe EGFR-TKI. Różnica między grupami nie była statystycznie istotna [1].

W poniższej tabeli zestawiono odsetki pacjentów, u których odpowiedź na leczenie wystąpiła w określonych przedziałach czasu od momentu podania pierwszej dawki porównywanych preparatów.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (n, %) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana ozymertynib N=223	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=210	RB [95% CI]**	Wartość p**
Wystąpienie odpowiedzi na leczenie w okresie:				
≤6 tygodni po pierwszej dawce	154 (69%)	148 (70%)	0,98 [0,86; 1,11]	>0,05
≤12 tygodni po pierwszej dawce	193 (87%)	180 (86%)	1,01 [0,94; 1,09]	>0,05
≤18 tygodni po pierwszej dawce	199 (89%)	196 (93%)	0,96 [0,90; 1,01]	>0,05

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wykazano, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z brakiem istotnej statystycznie ($p \geq 0,05$) różnicy w zakresie czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi na zastosowane leczenie był oszacowany za pomocą metody Kaplan-Meiera, od momentu uzyskania udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, przy braku cech progresji choroby [1].

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 17,2 miesiąca [95%CI: 13,8; 22,0] w grupie badanej, w której stosowano ozymertynib oraz 8,5 miesiąca [95% CI: 7,3; 9,8] w grupie kontrolnej stosującej Standardowe EGFR-TKI [1].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana, 95% CI, zakres [miesiące]); populacja FAS [1].

Punkt końcowy	Grupa badana ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	HR [95% CI]**	Wartość p**
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	17,2 [13,8; 22,0] (0–23,8)	8,5 [7,3; 9,8] (0–24,9)	0,52 [0,43; 0,63]	<0,05

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. Obliczenie parametru NNT było niemożliwe ze względu na brak odpowiednich danych dychotomicznych.

Wykazano, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie o 8,7 miesiąca w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego w chwili rozpoczęcia badania była zbieżna z wynikami raportowanym dla ogólnej populacji pacjentów (17,6 miesiąca [95% CI: 13,8; 23,0] vs 9,6 [95% CI: 8,1; 11,2]).

W przypadku chorych z potwierdzonymi/ leczonymi przerzutami, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 13,8 miesiący (95% CI: 10,8; 20,2) w grupie badanej oraz 8,3 miesiący (95% CI: 5,5; 9,6) w grupie kontrolnej (*Supplementary appendix*).

Tabela 14. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas trwania odpowiedzi na leczenie (n, %, 95% CI), populacja FAS [1].

Punkt końcowy	Grupa badana ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	RB [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie					
Odpowiedź na leczenie w 12. miesiącu	179** 64% [58; 70]	102** 37% [31; 44]	1,74 [1,46; 2,09]	<0,05	4 [3; 6]
Odpowiedź na leczenie w 18. miesiącu	137** 49% [41; 56]	53** 19% [13; 26]	2,57 [1,97; 3,37]	<0,05	4 [3; 5]
Odpowiedź na leczenie w 24. miesiącu	na	14** 5% [1; 16]	-	-	-

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. na – ang. *not assessable*; niemożliwe do oszacowania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z:

- większym o 74% (istotnym statystycznie, $p < 0,05$) prawdopodobieństwem trwania odpowiedzi na leczenie w 12. miesiącu od rozpoczęcia badania (parametr NNT wyniósł 4 [95% CI: 3; 6]),
- większym o 157% (istotnym statystycznie, $p < 0,05$) prawdopodobieństwem trwania odpowiedzi na leczenie w 18. miesiącu od rozpoczęcia badania (parametr NNT wyniósł 4 [95% CI: 3; 5]),

Wskaźnik kontroli choroby

Wskaźnik kontroli choroby definiowano jako odsetek pacjentów, u których raportowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby trwającą ≥ 6 tygodni przed wystąpieniem jakiegokolwiek zdarzenia wskazującego na progresję.

Wskaźnik kontroli choroby w ocenie badaczy wyniósł 97% [95% CI: 94; 99] w grupie badanej, w której stosowano ozymertynib oraz 92% [95% CI: 89; 95] w grupie kontrolnej otrzymującej Standardowe EGFR-TKI [1].

Tabela 15. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; wskaźnik kontroli choroby (n, %, 95% CI); populacja FAS [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Wskaźnik kontroli choroby	271** 97% [94; 99]	255** 92% [89; 95]	2,78 [1,25; 6,78]	0,01	20 [11; 72]

* dane przedstawione w publikacji [1]. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza przeprowadzona przez badaczy wykazała, że stosowanie ozymertynibu wiązało się z istotną statystycznie ($p < 0,05$) prawie 3-krotnie większą (2,78 razy większą) szansą uzyskania kontroli choroby w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania.

Korzyść względna uzyskania kontroli choroby oszacowana przez autorów analizy wskazała na istotną statystycznie przewagę ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI (RB=1,06; 95% CI: 1,01; 1,10; $p < 0,05$). Parametr NNT wyniósł 20 [95% CI: 11; 72].

Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie

Tabela 16. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; rodzaje odpowiedzi na leczenie (n, %); populacja FAS [1].

Punkt końcowy #	Grupa badana ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	RB/RR/ OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Całkowita odpowiedź na leczenie	7 (3%)	4 (1%)	1,74 [0,55; 5,51]	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	216 (77%)	206 (74%)	1,04 [0,95; 1,15]	>0,05	-
Stabilizacja choroby trwająca ≥ 6 tygodni	47 (17%)	46 (17%)	1,01 [0,70; 1,47]	>0,05	-
Progresja	3 (1%)	14 (5%)	0,21 [0,07; 0,68]	<0,05	26 [14; 80]
Zgon	0 (0%)	5 (2%)	OR _{Peto} =0,13 [0,02; 0,77]	<0,05	56 [25; 232]
Brak możliwości oceny	6 (2%)	7 (3%)	0,85 [0,30; 2,39]	>0,05	-

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. # Odpowiedź guza na leczenie była oceniana przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.

Przeprowadzona analiza typów odpowiedzi na leczenie wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem progresji (parametr NNT wyniósł 26 [95% CI: 14; 80]),
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem zgonu (parametr NNT wyniósł 56 [95% CI: 25; 232]),
- brakiem istotnej statystycznie ($p \geq 0,05$) różnicy w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby trwającej ≥ 6 tygodni.

Należy podkreślić, że parametry takie jak: całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie oraz stabilna choroba stanowią składowe punktu końcowego - wskaźnik kontroli choroby, w przypadku którego uzyskano istotną statystycznie przewagę ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI.

W dniu zbierania danych (ang. *data cutoff*) wśród pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na zastosowane leczenie, progresję choroby lub zgon raportowano u 106 z 223 (48%) chorych w grupie badanej oraz 158 z 210 (75%) pacjentów w grupie kontrolnej.

Ryzyko względne progresji choroby lub zgonu w grupie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zastosowane w badaniu FLAURA było istotnie statystycznie niższe o 37% w grupie badanej otrzymującej ozymertynib w porównaniu do terapii Standardowymi EGFR-TKI (RR=0,63; 95% CI: 0,54; 0,74; $p<0,05$). Parametr NNT wyniósł 4 [95% CI: 3; 6].

Głębokość odpowiedzi na leczenie

Mediana najlepszej procentowej zmiany rozmiaru ogniska nowotworowego (maksymalne zmniejszenie względem wartości początkowych lub minimalne zwiększenie względem wartości początkowych przy braku redukcji wielkości zmiany) wynosiła -54,7% (zakres: -100; 61,9) w grupie badanej otrzymującej ozymertynib oraz -48,5% (zakres: -100; 54,1) w grupie kontrolnej, w której stosowano Standardowe EGFR-TKI. Różnica zmian między grupami była statystycznie istotna na korzyść terapii ozymertynibem (różnica zmian – 6,2%; $p=0,003$).

Leczenie po wystąpieniu progresji choroby

Mediana czasu do zakończenia leczenia za pomocą losowo przydzielonych preparatów EGFR-TKI lub wystąpienia zgonu była dłuższa w grupie pacjentów otrzymujących ozymertynib niż w grupie kontrolnej, w której stosowano gefitynib lub erlotynib (20,8 vs 11,5 miesiąca, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej). Odsetek chorych kontynuujących leczenie po progresji choroby potwierdzonej zgodnie z kryteriami RECIST był podobny w obu grupach (67% vs 70%). Mediana czasu leczenia porównywanymi preparatami po progresji choroby była również zbliżona i wynosiła 8,1 tygodnia oraz 7,0 tygodni, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej [1], [2].

Po wystąpieniu progresji, łącznie 115 (41%) pacjentów z grupy badanej oraz 175 (63%) pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło pierwszą z kolejnych terapii przeciwnowotworowych (tj. terapię drugiej linii) lub zmarło (RR=0,65; 95% CI: 0,55; 0,77; $p<0,05$; [NNT=5; 95%: 4; 8]). Po progresji choroby udokumentowanej według kryteriów RECIST, 82 (29%) pacjentów z grupy badanej oraz 129 (47%) pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło kolejną terapię (drugiej linii). Kolejnych 33 (12%) chorych z grupy badanej pacjentów oraz 46 (17%) pacjentów z grupy kontrolnej zmarło bez otrzymywania kolejnej terapii przeciwnowotworowej (RR=0,71; 95% CI: 0,47; 1,07; $p>0,05$) [1], [2].

Raportowano istotne statystycznie opóźnienie rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (drugiej linii) lub zgonu w grupie pacjentów, którzy w ramach badania stosowali ozymertynib względem chorych, którzy otrzymywali Standardowe EGFR-TKI (HR=0,51; 95% CI: 0,40; 0,64; $p<0,001$). Mediana czasu do rozpoczęcia terapii drugiej linii lub zgonu wynosiła 23,5 miesiąca (95% CI: 22,0; nie do oszacowania) wśród chorych stosujących wcześniej ozymertynib i była o 9,7 miesięcy

dłuższa niż w grupie pacjentów, którzy stosowali Standardowe EGFR-TKI (13,8 miesiąca; 95% CI: 12,3; 15,7) [1], [2].

Z grupy pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną terapię przeciwnowotworową, 55 (43%) chorych stosujących Standardowe EGFR-TKI rozpoczęło leczenie ozymertynibem (48 – w ramach zmiany leczenia w badaniu [ang. *crossover*], a 7 – poza badaniem klinicznych, w ramach terapii drugiej linii) [1].

Spośród pacjentów, którzy zakończyli leczenie w ramach randomizowanej fazy badania FLAURA, chorzy stosujący wcześniej ozymertynib otrzymywali najczęściej chemioterapię (opartą na pochodnych platyny lub bez pochodnych platyny) [71% vs 25% chorych z grupy kontrolnej], a pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali najczęściej inne preparaty z grupy EGFR-TKI [46% vs 21% chorych z grupy badanej]. Spośród innych terapii zastosowanych w leczeniu drugiej linii po wystąpieniu progresji należały: preparaty (przeciwciała) oddziałujące na szlak programowanej śmierci tzw. PD-1/ PD-L1 (2% vs 1%, odpowiednio w grupie stosującej wcześniej ozymertynib oraz w grupie stosującej uprzednio gefitynib/ erlotynib); preparaty hamujące angiogenezę poprzez interakcję z receptorem VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) (5% vs 2%) lub inne terapie celowane (1% vs 1%) [1].

Analiza czasu od randomizacji do drugiej progresji choroby po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej (drugiej linii) wykazała istotną, zarówno klinicznie, jak i statystycznie różnicę między grupami na korzyść terapii ozymertynibem, w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI (HR=0,58; 95% CI: 0,44; 0,78; **p<0,001**). W momencie wykonywania analizy, której wyniki przedstawiono w publikacji [1], 73 (26%) chorych, którzy stosowali wcześniej ozymertynib oraz 106 (38%) pacjentów, którzy stosowali Standardowe EGFR-TKI doświadczyło drugiej progresji po rozpoczęciu kolejnej terapii lub zmarło (RR=0,68; 95% CI: 0,53; 0,87; **p<0,05**; [NNT=9; 95% CI: 6; 24]). Mediana czasu przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby była niemożliwa do oszacowania w grupie chorych stosujących wcześniej ozymertynib (95% CI: 23,7 miesiąca; nie do oszacowania), a w grupie pacjentów, którzy stosowali Standardowe EGFR-TKI wynosiła 20,0 miesiący (95% CI: 18,2; nie do oszacowania) [1], [2].

Łącznie 74 (27%) chorych z grupy badanej oraz 110 (40%) pacjentów z grupy kontrolnej rozpoczęło drugą z kolejnych terapii przeciwnowotworowych (tj. leczenie trzeciej linii) lub zmarło. Obserwowano, że wcześniejsze stosowanie ozymertynibu wpłynęło na istotną klinicznie i statystycznie poprawę czasu do rozpoczęcia terapii trzeciej linii leczenia w porównaniu do pacjentów stosujących w ramach badania FLAURA standardowe EGFR-TKI (HR=0,60; 95% CI: 0,45; 0,80; **p<0,001**). Mediana czasu do rozpoczęcia terapii trzeciej linii lub zgonu nie została jeszcze osiągnięta u chorych stosujących uprzednio ozymertynib, a wśród chorych, którzy stosowali wcześniej Standardowe EGFR-TKI wyniosła 25,9 miesiąca (95% CI: 20,0; nie do oszacowania).

W trzeciej linii leczenia, odpowiednio u chorych z grupy badanej (n=24, 9%) oraz grupy kontrolnej (n=39, 14%), stosowano: preparaty EGFR-TKI (7% vs 7%); chemioterapię opartą na pochodnych platyny (3% vs 8%); chemioterapię bez pochodnych platyny (8% vs 9%); przeciwciała oddziałujące na szlak PD-1/ PD-L1 (1% vs <1%); preparaty anty-VEGF (2% vs 3%) lub inne terapie celowane (1% vs 1%) [1].

Jakość życia

Jakość życia pacjentów włączonych do badania FLAURA oceniano za pomocą kwestionariuszy *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)* będącego specyficzną dla raka płuca, modyfikacją kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30*) [3].

Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 obejmuje m.in. pytania oceniające kluczowe objawy chorobowe, takie jak: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, obniżenie apetytu lub zmęczenie. Zakres punktacji wynosił od 0 do 100; im większa ilość punktów tym większe obciążenie chorobą. Różnica wynosząca ≥ 10 punktów była określana jako klinicznie istotna [3].

Stopień stosowania się chorych (ang. *compliance*) do konieczności uzupełniania kwestionariusza wynosił $\geq 60\%$ w czasie każdej wizyty kontrolnej w obu grupach. W obu grupach, wyjściowa, średnia punktacja wskazująca na nasilenie ocenianych objawów była podobna dla: kaszlu (32,8 vs 33,5), duszności (22,5 vs 25,0), bólu w klatce piersiowej (19,5 vs 20,8), obniżenia apetytu (22,7 vs 25,6) oraz zmęczenia (32,2 vs 35,8) [3].

Tabela 17. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; parametry oceniane w kontekście jakości życia w ciągu pierwszych 9 miesięcy [3].

Punkt końcowy	Średnia zmiana ^ [95% CI]*		Różnica zmian [95% CI]*
	Grupa badana Ozymertynib	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI	
Kaszel	-11,0 [-12,8; -9,2] N=248	-11,7 [-13,5; -9,8] N=252	0,7 [-1,9; 3,2]
Duszność	-4,0 [-5,6; -2,5] N=248	-4,1 [-5,7; -2,5] N=252	0,1 [-2,2; 2,4]
Ból w klatce piersiowej	-6,6 [-8,2; -5,0] N=248	-6,4 [-8,0; -4,8] N=252	-0,2 [-2,5; 2,1]
Obniżenie apetytu	-6,2 [-8,4; -3,9] N=252	-5,6 [-8,0; -3,3] N=247	-0,5 [-3,7; 2,7]
Zmęczenie	-5,5 [-7,5; -3,5] N=252	-4,7 [-6,7; -2,7] N=247	-0,8 [-3,6; 2,1]

*dane przedstawione w publikacji [3]. ^średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Nasilenie kluczowych objawów chorobowych uległo poprawie w czasie pierwszych 9 miesięcy od rozpoczęcia badania w obu grupach, niemniej różnice średnich zmian pomiędzy grupami, oszacowane metodą najmniejszych kwadratów, nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Klinicznie istotna poprawa (względem stanu początkowego) w zakresie nasilenia kaszlu była widoczna od pierwszego tygodnia leczenia i utrzymywała się przez pierwszych 9 miesięcy w obu grupach.

Zarówno funkcjonalna, jak i ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia, oceniana w kwestionariuszu QLQ-C30 poprawiły się względem wartości początkowych w obu grupach, jednocześnie porównywalny, a w niektórych domenach większy wpływ ozymertynibu na poprawę jakości życia osiągnięty został przy istotnie dłuższym czasie trwania odpowiedzi na leczenie oraz dłuższej ekspozycji na leczenie w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI.

Dodatkowe analizy z zakresu zmian jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym FLAURA są aktualnie w toku [3].

Subanaliza efektów leczenia w ośrodkowym układzie nerwowym

W abstraktach konferencyjnych [4] oraz [5] przedstawiono wyniki oceny aktywności zastosowanego leczenia w ośrodkowym układzie nerwowym w subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) udokumentowanymi w badaniach obrazowych w momencie włączenia do badania FLAURA. Analiza została przeprowadzona centralnie, w sposób zamaskowany przez niezależny komitet neuroradiologiczny. Badaną populację stanowili chorzy z ≥ 1 mierzalną i/lub niemierzalną zmianą nowotworową w OUN w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu, którzy stanowili łącznie 23% ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania (128 z 556) [grupa badana – 61 pacjentów; grupa kontrolna - 67 pacjentów, w tym 22 chorych z grupy badanej oraz 19 chorych z grupy kontrolnej miało ≥ 1 zmianę mierzalną w OUN].

Wykazano, że terapia ozymertynibem u chorych z mierzalnymi lub/i niemierzalnymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji względem Standardowych EGFR-TKI (HR=0,48; 95% CI: 0,26; 0,86; p=0,014) [4], [5]. Mediana dla PFS nie została jeszcze osiągnięta w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 13,9 miesięcy (dane z 2018 r.) [5]. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie w OUN był również wyższy w grupie badanej stosującej ozymertynib niż w grupie poddanej leczeniu Standardowymi EGFR-TKI, zarówno w przypadku pacjentów z ≥ 1 zmianą mierzalną (91% vs 68%; OR=4,6; 95% CI: 0,9; 34,9; p=0,066), jak i u chorych z mierzalnymi lub/i niemierzalnymi zmianami w OUN (66% vs 43%; OR=2,5; 95% CI: 1,2; 5,2; p=0,01) [5]. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w momencie zbierania danych opisanych w abstrakcie [4] (*data cutoff* – 12 czerwiec 2017 r.) nie została osiągnięta w grupie badanej [95% CI: 11,9 miesiąca; nie do oszacowania], natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 14,4 miesiąca [95% CI: 8,3; 18,7].

Podsumowując, u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego potwierdzonymi przez niezależny, centralny panel neuroradiologiczny, zastosowanie ozymertynibu wiązało się z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem wolnym od progresji w ośrodkowym układzie nerwowym, a także istotnie wyższym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie w obrębie OUN i dłuższym czasem jej trwania w porównaniu do terapii Standardowymi EGFR-TKI [4], [5].

Subanalizy przeprowadzone w populacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego

W abstrakcie konferencyjnym [6] przedstawiono wyniki analizy parametru PFS przeprowadzonej w subpopulacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego. Z 556 chorych włączonych do badania FLAURA i poddanych leczeniu, 322 chorych było azjatami (Chińczycy – 46, Japończycy – 120, inne narodowości – 156 pacjentów). Korzyści kliniczne w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji w wyniku terapii ozymertynibem były spójne z wynikami obserwowanymi w ogólnej populacji, jak i w wyodrębnionych podgrupach pacjentów, a parametr HR dla PFS wynosił od 0,48 do 0,68.

Dokładne wyniki zastosowania ozymertynibu lub standardowych EGFR-TKI w subpopulacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego w ramach badania FLAURA opisano w pełnotekstowej publikacji [7]. W niniejszej subanalizie uwzględniono 322 chorych włączonych do badania w ośrodkach klinicznych w Chinach, Japonii, Malezji, Filipinach, Korei, Tajlandii i Wietnamie, z których 162 chorych otrzymywało ozymertynib, 130 – gefitynib, a 30 – erlotynib. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z obu grupach była dobrze zbilansowana i reprezentatywna dla ogólnej populacji docelowej. Mediana czasu leczenia wynosiła 15,5 miesięcy (zakres: 0,5; 25,5) oraz 11,7 (zakres: 0; 26,2), odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej.

Wyniki subanalizy wykazały, że leczenie ozymertynibem wiąże się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI (16,5 vs 11,0 miesięcy; HR=0,54; 95% CI: 0,41; 0,71; $p<0,0001$). Znaczną przewagę ozymertynibu raportowano we wszystkich predefiniowanych podgrupach pacjentów (HR<0,70), a jedynie w przypadku chorych z obecnością przerzutów do OUN oraz u pacjentów bez rozpoznanej mutacji *EGFR* w ctDNA, różnice między grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

W chwili opracowywania publikacji dane dotyczące przeżycia całkowitego nadal nie były dojrzałe (24%), a odsetek zgonów wynosił 20% oraz 28%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej. Z kolei, odsetek pacjentów żyjących w 18. miesiącu trwania badania wynosił 82% w grupie badanej i 72% w grupie kontrolnej, a stosowanie ozymertynibu wiązało się z redukcją ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 35% względem Standardowych EGFR-TKI (HR=0,65; 95% CI: 0,42; 1,02; $p=0,0609$).

W zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie, raportowana różnica między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej (80% vs 75%; OR=1,33; 95% CI: 0,78; 2,28; $p=0,2918$), podczas gdy terapia ozymertynibem wiązała się z istotnie statystycznie większą szansą osiągnięcia kontroli choroby względem Standardowych EGFR-TKI (98% vs 93%; OR=4,36; 95% CI: 1,35; 19,42; $p=0,0123$).

Podsumowując, stosowanie ozymertynibu w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP u pacjentów pochodzenia azjatyckiego wiązało się z 46% redukcją ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI [7]. Korzyści kliniczne z terapii ozymertynibem w analizowanej subpopulacji były zbieżne z wynikami raportowanymi w globalnej analizie przedstawionej w publikacji głównej [1].

Z kolei, w abstrakcie [8] przedstawiono wyniki subanalizy przeprowadzonej w grupie 136 pacjentów włączonych do badania FLAURA tylko w Chinach (*data cutoff* – 10 styczeń 2018 r.), z których 71 chorych otrzymywało ozymertynib, a 65 pacjentów – erlotynib lub gefitynib. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w obu grupach była dobrze zbilansowana pod względem płci, stanu sprawności ogólnej według WHO, statusu palenia tytoniu, zidentyfikowanych mutacji aktywujących w genie *EGFR* oraz przerzutów do OUN. Mediana czasu leczenia wynosiła 18,9 miesięcy w grupie badanej oraz 13,6 miesięcy w grupie kontrolnej. W wyniku terapii ozymertynibem raportowano istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI (17,8 vs 9,8 miesięcy; HR=0,56; 95% CI: 0,37; 0,85; p=0,007), a korzyści kliniczne były obserwowane w każdej z analizowanych subpopulacji, niezależnie od statusu przerzutów do OUN lub rodzaju mutacji w genie dla EGFR, a więc były zbieżne z wynikami globalnej analizy [1].

Subanaliza efektów leczenia w populacji pacjentów z mutacją *EGFR* oznaczoną we krwi

Przed rozpoczęciem leczenia, od pacjentów pobierano próbki tkanki nowotworowej w celu centralnej analizy statusu mutacji w genie *EGFR*, ale także pobierano próbki krwi do retrospektywnej analizy mutacji genu *EGFR* w krążącym w osoczu DNA guza (ctDNA) [9].

U pacjentów z obecnością mutacji genu *EGFR* potwierdzoną w badaniu ctDNA w osoczu krwi (N=359), stosowanie ozymertynibu (N=183) wiązało się z redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 56% w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI (N=176), a raportowana różnica była statystycznie istotna (HR=0,44; 95% CI: 0,34; 0,57). Wynik ten był zgodny z obserwacjami w ogólnej populacji pacjentów (*full analysis set*; obecność mutacji w *EGFR* potwierdzona w badaniu tkanki guza przeprowadzonym lokalnie lub centralnie) [HR=0,46; p<0,0001], jak i wynikiem analizy parametru PFS u pacjentów z brakiem mutacji genu *EGFR* w ctDNA (HR=0,48; 95% CI: 0,28; 0,80).

Wyniki te dodatkowo wskazują na użyteczność badania osocza krwi w celu identyfikacji mutacji w genie kodującym EGFR i selekcji pacjentów kwalifikujących się do leczenia pierwszej linii za pomocą ozymertynibu [9].

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSEO® (OZYMERTYNIB) W PORÓWNANIU DO STANDARDOWYCH EGFR-TKI W LECZENIU PIERWSZEJ LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

Ocenę profilu bezpieczeństwa ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do Standardowych EGFR-TKI przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (ang. *safety analysis set; SAF*) [1].

Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (występujących z jakichkolwiek przyczyn) należały: wysypka lub zmiany trądzikowe (58% vs 78%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej), biegunka (58% vs 57%) oraz suchość skóry (36% w każdej z grup) [1].

W poniższej tabeli zestawiono działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które raportowano u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup.

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; działania/ zdarzenia niepożądane (o jakimkolwiek stopniu nasilenia; od 1 do 4), które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (n, %); populacja SAF [1].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NTT [95% CI]**
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	273 (98%)	271 (98%)	1,00 [0,97; 1,03]	>0,05	-
Wysypka lub trądzik #	161 (58%)	216 (78%)	0,74 [0,66; 0,83]	<0,05	NNT=5 [4; 8]
Biegunka	161 (58%)	159 (57%) [^]	1,00 [0,87; 1,16]	>0,05	-
Suchość skóry #	100 (36%)	100 (36%)	0,99 [0,80; 1,24]	>0,05	-
Zanokcica #	97 (35%)	91 (33%)	1,06 [0,84; 1,34]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	80 (29%)	56 (20%)	1,42 [1,06; 1,91]	<0,05	NNH=11 [6; 76]
Obniżenie apetytu	56 (20%)	52 (19%)	1,07 [0,76; 1,50]	>0,05	-
Świąd skóry	48 (17%)	43 (16%)	1,11 [0,76; 1,61]	>0,05	-
Kaszel	46 (16%)	42 (15%)	1,09 [0,74; 1,59]	>0,05	-
Zaparcie	42 (15%)	35 (13%)	1,19 [0,79; 1,80]	>0,05	-
Nudności	39 (14%)	52 (19%) [^]	0,74 [0,51; 1,09]	>0,05	-
Zmęczenie	38 (14%)	33 (12%)	1,14 [0,74; 1,76]	>0,05	-
Duszność	35 (13%)	20 (7%) [^]	1,74 [1,04; 2,92]	<0,05	NNH=18 [9; 272]
Anemia	34 (12%)	25 (9%)	1,35 [0,83; 2,19]	>0,05	-
Ból głowy	33 (12%)	19 (7%)	1,72 [1,01; 2,94]	<0,05	NNH=20 [10; 784]
Wymioty	31 (11%)	29 (10%)	1,06 [0,66; 1,71]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	28 (10%)	18 (6%)	1,54 [0,88; 2,71]	>0,05	-

Gorączka	28 (10%)	11 (4%)	2,53 [1,30; 4,93]	<0,05	NNH=16 [9; 52]
Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG	28 (10%)	11 (4%)	2,53 [1,30; 4,93]	<0,05	NNH=16 [9; 52]
Wzrost aktywności AspAT	26 (9%)	68 (25%)	0,38 [0,25; 0,57]	<0,05	NNT=7 [5; 11]
Wyłysienie	20 (7%)	35 (13%)	0,57 [0,34; 0,95]	<0,05	NNT=19 [10; 196]
Wzrost aktywności AlAT	18 (6%)	75 (27%)	0,24 [0,15; 0,38]	<0,05	NNT=5 [4; 7]

Niektórzy pacjenci doświadczyli więcej niż 1 zdarzenia niepożądanego. AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; AlAT – aminotransferaza alaninowa. ** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; # kategoria obejmuje zgrupowane zdarzenia; ^brak danych z zakresu stopnia nasilenia biegunki u 1 pacjenta oraz nudności u 1 pacjenta w grupie kontrolnej. Ponadto, w grupie kontrolnej raportowano biegunkę o 5 stopniu nasilenia u 1 pacjenta oraz duszność o 5 stopniu nasilenia u 1 pacjenta.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, a także
 - biegunki, suchości skóry, zanokcicy, obniżenia apetytu, świądu skóry, kaszlu, zaparcia, nudności, zmęczenia, anemii, wymiotów, infekcji górnych dróg oddechowych o jakimkolwiek stopniu nasilenia w analizowanym okresie obserwacji,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia:
 - wysypki lub trądziku (parametr NNT wyniósł 5 [95% CI: 4; 8]),
 - wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej (parametr NNT wyniósł 7 [95% CI: 5; 11]),
 - wyłysienia (parametr NNT wyniósł 19 [95% CI: 10; 196]),
 - wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej (parametr NNT wyniósł 5 [95% CI: 4; 7]),
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - zapalenia jamy ustnej (parametr NNH wyniósł 11 [95% CI: 6; 76]),
 - duszności (parametr NNH wyniósł 18 [95% CI: 9; 272]),
 - bólu głowy (parametr NNH wyniósł 20 [95% CI: 10; 784]),
 - gorączki (parametr NNH wyniósł 16 [95% CI: 9; 52]),
 - wydłużenia odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym (parametr NNH wyniósł 16 [95% CI: 9; 52]).

Zaburzenia kardiologiczne (zmiany odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym) raportowano u większego odsetka pacjentów stosujących ozymertynib w porównaniu do grupy kontrolnej, w której podawano Standardowe EGFR-TKI (29 [10%] vs 13 [5%]; RR=2,21; 95% CI: 1,19; 4,14; $p < 0,05$). Parametr NNH wyniósł 17 [95% CI: 9; 73].

W obrębie grup, większość zdarzeń zakwalifikowanych do tej kategorii charakteryzowało się 1. stopniem nasilenia (4% vs 3%) lub 2. stopniem nasilenia (4% vs 1%). W badaniu nie raportowano żadnych przypadków częstoskurczu komorowego typu *torsades des pointes* ani wydłużenia odstępu QT zakończonych zgonem [1].

Śródmiąższową chorobę płuc raportowano u 11 (4%) pacjentów w grupie badanej oraz 6 (2%) chorych w grupie kontrolnej. Oszacowane ryzyko względne wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc wskazało na brak istotnych statystycznie różnic między grupami (RR=1,82; 95% CI: 0,71; 4,69; p>0,05). Żaden przypadek śródmiąższowej choroby płuc nie był zakończony zgonem. W grupie pacjentów otrzymujących ozymertynib, 7/11 chorych z śródmiąższową chorobą płuc zostało wyleczonych, a pozostałych 4/11 było w trakcie wyleczenia, natomiast w grupie stosującej Standardowe EGFR-TKI - 4/6 chorych zostało wyleczonych z śródmiąższowej choroby płuc, 1 pacjent był w trakcie wyleczenia, a 1 nie wyzdrowiał [1].

Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (n, %); populacja SAF [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Ciężkie zdarzenia niepożądane	60 (22%)	70 (25%)	0,85 [0,63; 1,15]	>0,05	-

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI wykazało brak istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w analizowanym okresie obserwacji.

Jeden pacjent w grupie badanej doświadczył ciężkiego zdarzenia niepożądanego – wydłużenia odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym. Ciężkie zdarzenia niepożądane w postaci śródmiąższowej choroby płuc raportowano u 6 pacjentów w grupie badanej oraz 4 chorych w grupie kontrolnej (RR=1,49; 95% CI: 0,46; 4,87; p>0,05).

Działania niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; działania niepożądane (o jakimkolwiek stopniu nasilenia) potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem w ocenie badacza, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów (n, %); populacja SAF [1] (*Supplementary appendix*).

Działanie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Wysypki/ trądzik[#]	152 (54%)	205 (74%)	0,74 [0,65; 0,83]	<0,05	NNT=6 [4; 9]
Biegunka	138 (49%)	142 (51%)	0,96 [0,82; 1,14]	>0,05	-
Suchość skóry[#]	93 (33%)	92 (33%)	1,00 [0,79; 1,27]	>0,05	-
Zanokcica[#]	91 (33%)	84 (30%)	1,08 [0,84; 1,38]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	69 (25%)	45 (16%)	1,52 [1,09; 2,13]	<0,05	NNH=11 [6; 56]
Obniżenie apetytu	33 (12%)	29 (10%)	1,13 [0,71; 1,80]	>0,05	-
Świąd skóry	43 (15%)	38 (14%)	1,12 [0,75; 1,68]	>0,05	-
Wzrost aktywności AspAT	22 (8%)	57 (21%)	0,38 [0,24; 0,60]	<0,05	NNT=8 [6; 15]
Wzrost aktywności AIAT	17 (6%)	62 (22%)	0,27 [0,16; 0,45]	<0,05	NNT=7 [5; 10]

AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; AIAT – aminotransferaza alaninowa. # kategoria obejmuje zgrupowane zdarzenia; ** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - biegunki, suchości skóry, zanokcicy, obniżenia apetytu lub świądu skóry o jakimkolwiek stopniu nasilenia, potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, w analizowanym okresie obserwacji,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia:
 - wysypki lub trądziku potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem (parametr NNT wyniósł 6 [95% CI: 4; 9]),
 - wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej potencjalnie związanego z zastosowanym leczeniem (parametr NNT wyniósł 8 [95% CI: 6; 15]),
 - wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej potencjalnie związanego z zastosowanym leczeniem (parametr NNT wyniósł 7 [95% CI: 5; 10]),
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - zapalenia jamy ustnej potencjalnie związanego z zastosowanym leczeniem (parametr NNH wyniósł 11 [95% CI: 6; 56]).

Działania/ zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia

Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia raportowano u istotnie mniejszego odsetka pacjentów

otrzymujących ozymertynib niż w przypadku chorych stosujących Standardowe EGFR-TKI (34% vs 45%) [1].

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia; populacja SAF [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	RR/ OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	95 (34%)	125 (45%)	0,75 [0,61; 0,93]	<0,05	NNT=10 [6; 34]
Wysypka lub trądzik	3 (1%)	19 (7%)	0,16 [0,05; 0,49]	<0,05	NNT=18 [11; 36]
Biegunka	6 (2%)	7 (3%)	0,85 [0,30; 2,39]	>0,05	-
Suchość skóry	1 (<1%)	3 (1%)	0,33 [0,05; 2,29]	>0,05	-
Zanokcica	1 (<1%)	2 (1%)	0,50 [0,07; 3,77]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	2 (1%)	1 (<1%)	1,99 [0,26; 15,11]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	7 (3%)	5 (2%)	1,39 [0,47; 4,10]	>0,05	-
Świąd skóry	1 (<1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =7,34 [0,15; 369,73]	>0,05	-
Kaszel	0 (0,0%)	1 (<1%)	OR _{Peto} =0,134 [0,003; 6,77]	>0,05	-
Zmęczenie	2 (1%)	2 (1%)	0,99 [0,18; 5,60]	>0,05	-
Duszność	1 (<1%)	4 (1%)	0,25 [0,04; 1,64]	>0,05	-
Anemia	3 (1%)	3 (1%)	0,99 [0,23; 4,27]	>0,05	-
Ból głowy	1 (<1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =7,34 [0,15; 369,73]	>0,05	-
Wymioty	0 (0,0%)	4 (1%)	OR _{Peto} =0,13 [0,02; 0,95]	<0,05	NNT=70 [28; 1359]
Gorączka	0 (0,0%)	1 (<1%)	OR _{Peto} =0,134 [0,003; 6,77]	>0,05	-
Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG	6 (2%)	2 (1%)	2,98 [0,69; 12,83]	>0,05	-
Wzrost aktywności AspAT	2 (1%)	12 (4%)	0,17 [0,04; 0,65]	<0,05	NNT=28 [15; 86]
Wzrost aktywności AlAT	1 (<1%)	25 (9%)	0,04 [0,01; 0,23]	<0,05	NNT=12 [8; 18]

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - biegunki, suchości skóry, zanokcicy, zapalenia jamy ustnej, obniżenia apetytu, świądu skóry, kaszlu, zmęczenia, duszności, anemii, bólu głowy, wymiotów, gorączki lub wydłużenia odstępu QT w badaniu EKG, o ≥ 3 stopniu nasilenia, w analizowanym okresie obserwacji,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia:
 - jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia (parametr NNT wyniósł 10

[95% CI: 6; 34]),

- wysypki lub trądziku o ≥ 3 stopniu nasilenia (parametr NNT wyniósł 18 [95% CI: 11; 36]),
- wymiotów o ≥ 3 stopniu nasilenia (parametr NNT wyniósł 70 [95% CI: 28; 1359]),
- wzrostu aktywności aminotransferazy asparaginianowej o ≥ 3 stopniu nasilenia (parametr NNT wyniósł 28 [95% CI: 15; 86]),
- wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej o ≥ 3 stopniu nasilenia (parametr NNT wyniósł 12 [95% CI: 8; 18]).

Działania/ zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem raportowano u 6 (2%) pacjentów w grupie badanej (zapalenie płuc, infekcja dróg oddechowych, zawał mózgu, zawał mięśnia sercowego, zator tętnicy płucnej, niedokrwienie jelit u pojedynczych chorych) oraz u 10 (4%) pacjentów w grupie kontrolnej (sepsa u 2 pacjentów, zapalenie płuc, zapalenie wsierdzia, zaburzenia poznawcze oraz zapalenie płuc, zamknięcie światła tętnic obwodowych, duszność, krwioplucie u pojedynczych chorych, oraz biegunka, krwotok w obrębie przewodu pokarmowego, niewydolność oddechowa i zapaść układu krążenia u 1 chorego, a także zgon z niejasnych przyczyn u 1 chorego) [1].

Żadne z ww. zdarzeń niepożądanych nie było związane z terapią ozymertynibem, a 1 działanie niepożądane zakończone zgonem tj. biegunka (o 5. stopniu nasilenia) zostało określone jako potencjalnie związane z zastosowaniem gefitynibu lub erlotynibu [1].

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; zdarzenia niepożądane zakończone zgonem (n, %); populacja SAF [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	6 (2%)	10 (4%)	0,60 [0,23; 1,55]	>0,05	-

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI wykazało brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem, w analizowanym okresie obserwacji.

Działania/ zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania

U pacjentów w grupie badanej obserwowano mniej zdarzeń niepożądanych prowadzących do stałego przerwania leczenia i wycofania z badania niż u pacjentów w grupie kontrolnej [1].

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; działania/ zdarzenia niepożądane będące przyczyną trwałego wycofania z badania (n, %); populacja SAF [1].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Standardowe EGFR-TKI N=277	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	37 (13%)	49 (18%)	0,75 [0,51; 1,11]	>0,05	-

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI wykazało brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu w analizowanym okresie obserwacji.

Częstość przerywania dawkowania leków (25% vs 24%, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej) oraz redukcji dawki (4% vs 5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych były porównywalne w obu grupach [1].

Subanalizy przeprowadzone w populacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego

W publikacji [7] opisano wyniki zastosowania ozymertynibu lub standardowych EGFR-TKI w subpopulacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego, biorących udział w badaniu FLAURA. W subanalizie uwzględniono 322 pacjentów, z których 162 chorych otrzymywało ozymertynib, a 160 – gefitynib lub erlotynib.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leków. W obu grupach, 99% chorych doświadczyło jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. W grupie badanej raportowano mniejszą częstość działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia w porównaniu do stosowania Standardowych EGFR-TKI (40% vs 48%), podobnie jak mniejszą częstość działań/zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (15% vs 21%), jakkolwiek różnice te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie leczenia ozymertynibem lub Standardowymi EGFR-TKI należały: wysypka skórna (58% vs 81%), biegunka (54% w obu grupach) oraz zaburzenia płytki paznokci (40% vs 37%). Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 23% chorych, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej.

W grupie badanej, częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z leczeniem w subpopulacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego wynosiła łącznie 94% [7], a więc w stopniu porównywalnym do ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania (91%) [1].

W subpopulacji pacjentów o narodowości chińskiej opisanych w abstrakcie [8] nie raportowano żadnych nowych/ niespodziewanych działań/ zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia ozymertynibem

lub Standardowymi EGFR-TKI względem danych raportowanych w ogólnej populacji chorych [1], jakkolwiek odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych był wyższy w przypadku stosowania ozymertynibu niż w grupie kontrolnej (13% vs 6%).

5.1.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W PORÓWNANIU DO STANDARDOWYCH EGFR-TKI W LECZENIU PIERWSZEJ LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT o akronimie FLAURA [1]-[15] analiza skuteczności klinicznej wykazała, że stosowanie ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do Standardowych EGFR-TKI, w pierwszej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca wiąże się z:

- istotną redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 54% (HR=0,46; 95% CI: 0,37; 0,57; p<0,001; NNT=4) w ocenie badaczy,
- istotnym wydłużeniem mediany czasu do progresji lub zgonu o 8,7 miesiąca (18,9 vs 10,2 miesiąca) w ocenie badaczy,
- istotną redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 55% (HR=0,45; 95% CI: 0,36; 0,57; p<0,001), a także istotnym wydłużeniem mediany czasu do progresji lub zgonu o 8 miesięcy (17,7 vs 9,7 miesiąca) w niezależnej analizie centralnej,
- istotną redukcją ryzyka progresji do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o 60% (6% vs 15%; RR=0,40; 95% CI: 0,23; 0,68; p<0,05; NNT=12),
- istotną redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 53% w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN (HR=0,47; 95% CI: 0,30; 0,74; p<0,001; NNT=4), jak i we wszystkich subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, pochodzenie etniczne, historię palenia tytoniu, rodzaj mutacji aktywującej genu *EGFR* lub stan sprawności ogólnej,
- istotnym wydłużeniem mediany czasu do progresji lub zgonu o 5,6 miesiąca w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN (15,2 vs 9,6 miesiąca),
- blisko 3-krotnie większą szansą osiągnięcia kontroli choroby, definiowanej jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby trwającej ≥ 6 tygodni (97% vs 92%; OR=2,78; 95% CI: 1,25; 6,78; RB=1,06; 95% CI: 1,01; 1,10; p<0,05; NNT=20),
- istotnym wydłużeniem mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie o 8,7 miesiąca (17,2 vs 8,5 miesiąca) oraz redukcją ryzyka utraty odpowiedzi na leczenie o 48% (HR=0,52; 95% CI: 0,43; 0,63; p<0,05),
- istotnym, większym o 157% prawdopodobieństwem trwania odpowiedzi na leczenie w 18.

- miesiącu od rozpoczęcia badania (49% vs 19%; RB=2,57; 95% CI: 1,97; 3,37; NNT= 4),
- istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu po wcześniejszym uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie o 37% (RR=0,63; 95% CI: 0,54; 0,74; $p<0,05$; NNT=4),
 - istotnie większym procentowym zmniejszeniem rozmiaru zmiany nowotworowej względem stanu początkowego o 6,2% (-54,7% vs -48,5%; $p=0,003$),
 - istotną redukcją ryzyka konieczności leczenia drugiej linii lub zgonu o 49% (HR=0,51; 95% CI: 0,40; 0,64; $p<0,001$; RR=0,65; 95% CI: 0,55; 0,77; NNT=5),
 - istotnym wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii (tj. drugiej linii leczenia) lub zgonu o 9,7 miesiąca po wystąpieniu progresji (23,5 vs 13,8 miesiąca),
 - istotną redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 42% (HR=0,58; 95% CI: 0,44; 0,78; $p<0,001$; RR=0,68; 95% CI: 0,53; 0,87; $p<0,05$, NNT=9) oraz istotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji lub zgonu w czasie drugiej linii leczenia,
 - istotną redukcją ryzyka konieczności leczenia trzeciej linii lub zgonu o 40% (HR=0,60; 95% CI: 0,45; 0,80; $<0,001$) oraz istotnym wydłużeniem czasu do rozpoczęcia drugiej z kolejnych terapii (tj. trzeciej linii leczenia) lub zgonu.

W momencie zbierania danych (ang. *data cutoff* – czerwiec 2017 r.) przedstawionych w publikacji [1], mediana czasu przeżycia całkowitego nie mogła być oszacowana w żadnej z grup (dojrzałość danych wynosiła 25%). Różnica między grupami raportowana w niniejszej analizie tymczasowej nie osiągnęła predefiniowanego w protokole badania poziomu istotności statystycznej ($p<0,0015$), niemniej uwzględniając standardowy próg istotności statystycznej wynoszący $p<0,05$ raportowana wartość p dla parametru HR_{zgonu} wynosząca 0,007 wskazała na istotną statystycznie przewagę ozymertynibu względem gefitynibu lub erlotynibu. Co ważne, raportowany na wczesnym etapie obserwacji trend wskazujący na istotną klinicznie przewagę ozymertynibu sugeruje, że różnica między grupami będzie nadal się powiększać i osiągnie wymagany poziom istotności statystycznej.

Należy również podkreślić, że oszacowane (na podstawie dostępnych danych dychotomicznych) ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn było istotnie niższe w grupie badanej otrzymującej ozymertynib w porównaniu do terapii Standardowymi EGFR-TKI; analogicznie, odsetek pacjentów żyjących w 18. miesiącu trwania badania był istotnie statystycznie większy w grupie badanej niż w kontrolnej (83% vs 71%, NNT=9).

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania RCT o akronimie FLAURA [1]-[15] analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiąże się z:

- istotną redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia o 25% (RR=0,75; 95% CI: 0,61; 0,93; $p<0,05$; NNT=10),
- brakiem istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń

niepożądanych bez względu na stopień nasilenia,

- brakiem istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych,
- brakiem istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych będących przyczyną trwałej rezygnacji z leczenia/ wycofania z badania,
- brakiem istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem.

Wyniki tymczasowej analizy wykazały, że zarówno terapia ozymertynibem, jak i Standardowymi EGFR-TKI wiąże się z istotną klinicznie poprawą jakości życia (ocenianą za pomocą skali QLQ-LC13) w kontekście zmniejszenia nasilenia kaszlu względem stanu początkowego. Mimo braku osiągnięcia istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do redukcji nasilenia objawów związanych z chorobą, terapia ozymertynibem zapewniała utrzymanie dobrej jakości życia przy jednocześnie istotnie dłuższym czasie trwania odpowiedzi na leczenie oraz dłuższej ekspozycji na leczenie w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI.

Efekty kliniczne stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w subpopulacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego opisane w publikacji [7] były zbieżne z wynikami obserwowanymi w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania FLAURA [1].

Podsumowując, wyniki badania RCT o najwyższym stopniu wiarygodności wskazują na istotnie większą skuteczność kliniczną ozymertynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*, w porównaniu do Standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. gefitynibu, erlotyniu oraz afatynibu.

Ozymertynib charakteryzuje się co najmniej porównywalnym (lub istotnie lepszym - odnośnie działań niepożądanych o dużym nasileniu) profilem bezpieczeństwa jak Standardowe EGFR-TKI, pomimo dłuższej ekspozycji pacjentów na leczenie w grupie badanej.

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano

- 1 eksperymentalne, wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane badanie I fazy o akronimie AURA [18]-[22], w którym w jednym z etapów oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu (w dwóch dawkach) w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami *EGFR* (w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono jedynie fazę badania AURA, w której pacjenci otrzymywali ozymertynib w ramach I linii leczenia);
- 1 prospektywne, otwarte, nierandomizowane badanie pilotażowe II fazy - Peled i wsp. 2017/2018 [23]-[25], dostępne tylko w postaci abstraktów, w którym oceniano efekty stosowania ozymertynibu w ramach I linii leczenia oraz w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami *EGFR* (w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono jedynie wyniki dla grupy otrzymującej ozymertynib w ramach I linii leczenia);
- 1 obserwacyjne, wieloośrodkowe badanie o akronimie NOWEL [26]-[32], dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, w którym oceniano efekty stosowania różnych leków (w tym ozymertynibu i preparatów z grupy EGFR-TKI 1. i 2. generacji) u pacjentów z niepłaskonabłonkowym, uogólnionym (stadium IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z różnymi mutacjami, w tym mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* (w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono jedynie wyniki dla podgrup otrzymujących ozymertynib lub EGFR-TKI 1. i 2. generacji);
- 2 prospektywne, otwarte badania bez grupy kontrolnej II fazy [33]-[34], [35]-[36], dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, w których oceniano efekty stosowania ozymertynibu w ramach I linii leczenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*;
- 2 opisy przypadków: Oyakawa i wsp. 2017 [37] i Ancevski Hunter i wsp. 2018 [38].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozd. 14.4. i 14.5.), natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGDNOŚCI

Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej wskazują na skuteczność kliniczną ozymertynibu oraz korzystny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję leku.

W otwartym badaniu I fazy o akronimie AURA [18]-[22], w jednym z etapów badania mającym na celu ustalenie najbardziej efektywnej dawki ozymertynibu, stosowanego w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie *EGFR* wykazano obiektywną odpowiedź na leczenie u 67% chorych otrzymujących badany lek w dawce 80 mg. W przypadku mutacji aktywującej w genie *EGFR* typu Del19 i L858R, odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie wynosił odpowiednio 73% i 67%, a więc był liczbowo podobny w obu subpopulacjach. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosiła 6,2 tygodnia, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie 19,3 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby została oszacowana przy zastosowaniu metody Kaplana-Meiera na 22,1 miesiąca, natomiast odsetek żyjących pacjentów, wolnych od progresji choroby przez 18 miesięcy wynosił 57%. Wszyscy pacjenci otrzymujący ozymertynib w dawce 80 mg na dobę doświadczyli jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, spośród których 97%, w przeważającej większości charakteryzujących się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia, zostało ocenionych jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: wysypka, biegunka, suchość skóry, zaburzenia w obrębie płytki paznokci (zanokcica), zapalenie jamy ustnej, zaparcia, zmęczenie czy zmniejszenie apetytu. Zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 60% chorych (w tym żadnego zgonu z tej przyczyny), przy czym zaledwie 13% przypadków mogło być potencjalnie związanych z zastosowaną terapią. Konsekwencją 10% zdarzeń niepożądanych było przerwanie terapii ozymertynibem. Podawanie leku w dawce 80 mg raz na dobę było najbardziej efektywne i taki schemat dawkowania został zastosowany w kolejnych badaniach klinicznych (m.in. w badaniu FLAURA). Autorzy badania podkreślili, że brak jest dowodów wskazujących na ryzyko pojawienia się mutacji T790M w genie *EGFR* w wyniku stosowania ozymertynibu [18]-[22].

W pilotażowym, otwartym badaniu klinicznym autorstwa Peled i wsp. 2017/2018 [23]-[25] wykazano, że stosowanie ozymertynibu w dawce 80 mg/dobę u pacjentów z NDRP i bezobjawowymi przerzutami do mózgu wiąże się z uzyskaniem obiecującej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie, zarówno u chorych stosujących ten lek w ramach I jak i II linii leczenia. Czas do uzyskania wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie ozymertynibem w ramach terapii I linii wynosił 6 tygodni, a współczynnik odpowiedzi na leczenie - 82% [23]. Zaktualizowane wyniki uwzględniające dłuższy okres obserwacji i nieznacznie większą liczbę chorych, raportowane w abstrakcie [24] wskazały na współczynnik odpowiedzi na leczenia na poziomie 73% (95% CI: 45%; 92%). Mediana dla parametru PFS nie została jeszcze osiągnięta.

Analiza przeprowadzona w oparciu o obserwacje z rzeczywistej praktyki klinicznej w ramach badania o akronimie NOWEL [26]-[32] wskazała na istotne statystycznie, ponad 2-krotne wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących ozymertynib względem EGFR-TKI 1. i 2. generacji (55 miesięcy vs 22 miesiące; $p < 0,001$ [26]; 67 miesięcy vs 22 miesiące $p < 0,000$ [27]). W

referencyjnych publikacjach, będących abstraktami konferencyjnymi, nie sprecyzowano czy oceniane preparaty były stosowane w I czy kolejnych liniach leczenia, niemniej przedstawione wyniki stanowią dodatkowe potwierdzenie zbliżonej skuteczności Standardowych EGFR-TKI, jak i przewagę ozymertynibu względem nich.

Wstępne wyniki otwartych badań bez grupy kontrolnej opisane na podstawie dostępnych abstraktów wykazały, że ozymertynib zastosowany w leczeniu I linii wykazuje dużą skuteczność kliniczną mierzoną wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie (64,7%) i wskaźnikiem kontroli choroby (94,1%; 100% dla zmian w OUN) u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* (delecją w eksonie 19, L858A, L861Q lub G719A), w tym także u pacjentów w starszym wieku (mediana – 70 lat) oraz z przerzutami do OUN, które rozpoznano u 78,9% chorych włączonych do badania [33]-[34]. Ozymertynib cechuje się także wysoką aktywnością w leczeniu pacjentów z NDRP w stadium przerzutowym, z rzadkimi mutacjami w obrębie genu *EGFR* tj. innymi niż delecja w eksonie 19, L858R, T790M i insercja w eksonie 20 (m.in. G719A/C/D/S/X, L861Q, S7681), u których wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 50%, a wskaźnik kontroli choroby – 88,9% [35]-[36].

Należy podkreślić, że badania [23]-[25], [33]-[34] oraz [35]-[36] są nadal w toku, a ich wyniki zaprezentowane w ramach niniejszej analizy na podstawie dostępnych abstraktów, nie są ostateczne.

Analiza opisów przypadków wskazuje, że zastosowanie ozymertynibu przynosi korzyści kliniczne w postaci uzyskania odpowiedzi na leczenie bądź stabilizacji choroby, również w przypadku pacjentów z gruczolakorakiem płuca, mutacjami w eksonie 18 czy 19 genu *EGFR* oraz współistniejącą mutacją T790M [38]. W czasie terapii ozymertynibem mogą wystąpić kardiologiczne zdarzenia niepożądane, co raportowano w publikacji [37].

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OZYMERTYNIBU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu (Tagrisso®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/ zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada* (HC),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMI PB),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Szczegółowe omówienie wyników i informacji z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu, w oparciu o dane wyekstrahowane z uwzględnionych publikacji oraz baz danych, znajduje się w Aneksie, rozdz. 14.8.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ogólny profil bezpieczeństwa ozymertynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie *EGFR* jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa, określonym wcześniej u chorych stosujących lek w ramach drugiej linii terapii. W badaniu FLAURA nie odnotowano nowych, niespodziewanych zdarzeń/działań niepożądanych w czasie stosowania ozymertynibu w ramach pierwszej linii leczenia [40].

Do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych ozymertynibem (niezależnie od linii leczenia) należały: biegunka, wysypka, suchość skóry, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, zapalenie jamy ustnej oraz obniżenie apetytu, zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów, limfocytów lub neutrofilów [39], [42]. Większość działań/ zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się 1. lub 2. stopniem nasilenia [39]. Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie związanych ze stosowaniem ozymertynibu należały: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc (inne niż infekcyjne), biegunka, zapalenie jelit i gorączka. W czasie stosowania ozymertynibu należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia: śródmiąższowej choroby

płuc/zapalenia płuc, wydłużenia odcinka QT, kardiomiopatii, zapalenia rogówki, jak i zwrócić szczególną uwagę na potencjalnie toksyczny wpływ na zarodek/ płód [39], [41], [42].

Dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu, uzyskane w czasie badań postmarketingowych [40], jak również przypadki zgłaszane do WHO za pośrednictwem bazy danych VigiBase® [43] były generalnie spójne z wynikami uprzednio raportowanymi w ramach badań klinicznych I-III fazy, a zdecydowana większość przypadków charakteryzowała się nieciężkim przebiegiem [40].

Ponadto, w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu opisano także wyniki 2 odnalezionych przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono agregację danych z 2 badań RCT fazy III o akronimach AURA3 oraz FLAURA. Celem ww. przeglądów było oszacowanie ryzyka wystąpienia hematologicznych i płucnych działań niepożądanych [44], a także żołądkowo-jelitowych oraz wątrobowych działań niepożądanych [45] u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosujących ozymertynib. Grupę kontrolną stanowili chorzy, którzy otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny z pemetreksedem lub erlotynib lub gefitynib.

W metaanalizie [44] wykazano, że pacjenci leczeni ozymertynibem doświadczyli istotnie statystycznie mniej przypadków toksyczności hematologicznej, w postaci anemii, neutropenii i trombocytopenii o dużym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną. Nie raportowano zwiększonego ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej (kaszlu, duszności, zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc) u chorych otrzymujących ozymertynib. Z kolei, wyniki metaanalizie [45] wskazały, że pacjenci leczeni ozymertynibem wykazywali istotnie większe ryzyko wystąpienia biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia w porównaniu do grupy kontrolnej, niemniej ryzyko wystąpienia nudności, a także wymiotów o dużym nasileniu i wzrostu aktywności AspAT i AlAT o dużym lub jakimkolwiek nasileniu było istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania ozymertynibu. W odniesieniu do ryzyka biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz zapalenia jamy ustnej, różnice między grupami nie były statystycznie istotne.

Podsumowując, ozymertynib stosowany zarówno w leczeniu pierwszej, jak i drugiej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca charakteryzuje się dobrą tolerancją oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą - Zhang i wsp. 2018 [16] i Haspinger i wsp. 2015 [17], w których porównywano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej tj. gefitynibu, erlotynibu oraz afatynibu u pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca – wyniki ww. metaanaliz stanowiły podstawę założenia, że Standardowe EGFR-TKI wykazują takie same efekty kliniczne, stąd też zostały one opisane tylko w rozdz. 14.6.;
- 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy - Rossi i wsp. 2017 [46] i Liao i wsp. 2018 [47], w których omówiono m.in. efekty kliniczne stosowania ozymertynibu w leczeniu I linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
- 1 przegląd systematyczny w metaanalizą sieciową – Lin i wsp. 2018 [48], w ramach której porównywano skuteczność kliniczną ozymertynibu, gefitynibu, erlotynibu, afatynibu oraz dakomitynibu w leczeniu I linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w *EGFR*.

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR przedstawiono w rozdziale 14.12., natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 14.6.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Celem przeglądu systematycznego Rossi i wsp. 2018 [46] było zebranie danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych ozymertynibu, a także jego zastosowania w praktyce klinicznej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z kolei w opracowaniu Liao i wsp. 2018 [47] dokonano analizy wyników najnowszych badań dotyczących leczenia przerzutów do mózgu w przebiegu zaawansowanego NDRP, przy zastosowaniu chemioterapii, preparatów z grupy EGFR-TKI (w tym ozymertynibu), inhibitorów ALK oraz inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych.

W przeglądzie [46] przytoczono wyniki z jednego z etapów badania I fazy AURA, w którym oceniano efekty stosowania ozymertynibu w dwóch dawkach; 80 mg/dobę i 160 mg/dobę, w ramach pierwszej linii leczenia u pacjentów z NDRP i mutacjami w genie *EGFR*. W grupie stosującej ozymertynib w dawce 80 mg/dobę odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wynosił 67%, w dawce 160 mg/dobę - 87%, natomiast mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 22,1 miesiąca i 19,3 miesiąca. Uzyskane rezultaty potwierdziły zasadność stosowania ozymertynibu w dawce dawki 80 mg/dobę w kolejnych badaniach dotyczących pierwszej linii leczenia.

W obu przeglądach systematycznych [46], [47] zwrócono uwagę na korzystne wyniki randomizowanego badania FLAURA, w którym porównano bezpośrednio ozymertynib ze standardowymi EGFR-TKI 1. generacji (tj. erlotynibem i gefitynibem) w ramach leczenia pierwszej linii u pacjentów z NDRP i mutacją aktywującą w genie *EGFR*. Uzyskane dane wskazują na istotną statystycznie przewagę ozymertynibu nad komparatorem w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji ($p < 0,0001$), w tym również w subpopulacjach chorych wyodrębnionych ze względu na rodzaj mutacji aktywującej (EX19del lub L858R). W momencie przeprowadzenia pierwotnej analizy danych w badaniu FLAURA, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, jednak obserwowany trend wskazuje, że stosowanie ozymertynibu będzie prawdopodobnie wpływać na istotne wydłużenie przeżycia całkowitego względem erlotynibu i gefitynibu [46].

Istotną korzyścią wynikającą z zastosowania ozymertynibu jest ponadto jego znamienny wpływ na redukcję ryzyka progresji i przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które są trudne do leczenia i szczególnie obciążające dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Progresja choroby do OUN obserwowana była u 6% i 15% pacjentów otrzymujących odpowiednio ozymertynib i standardowe EGFR-TKI. Pacjenci z bezobjawowymi pod względem neurologicznym lub stabilnymi przerzutami do OUN mogli uczestniczyć w badaniu i stanowili 20,9% włączonych chorych. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN była istotnie statystycznie dłuższa w grupie otrzymującej ozymertynib, względem standardowych EGFR-TKI (15,2 miesiąca vs 9,6 miesiąca; $p < 0,001$). Progresja do ośrodkowego układu nerwowego, z wyłączeniem zgonu, rozwinęła się u odpowiednio 20% i 39% chorych leczonych ozymertynibem i standardowymi preparatami z grupy EGFR-TKI. Należy jednakże zaznaczyć, że badania obrazowe mózgu, zarówno wyjściowe jak i w czasie uczestnictwa w badaniu, były obowiązkowe jedynie dla chorych ze znanymi lub spodziewanymi przerzutami, co może stanowić pewne ograniczenie uzyskanych wyników [47].

W przeglądzie Rossi i wsp. 2018 [46] podkreślono, że stosowanie ozymertynibu jest aktualnie standardem postępowania u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu standardowych leków z grupy EGFR-TKI w ramach leczenia pierwszej linii, z powodu nabytej mutacji T790M. Biorąc pod uwagę korzystne wyniki badania FLAURA i możliwość zastosowania ozymertynibu u chorych wcześniej nieleczonych, autorzy przeglądu postulowali, że dotychczasowe standardy i wytyczne postępowania terapeutycznego w zakresie pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca prawdopodobnie ulegną wkrótce zmianie.

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową [48] było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatów z grupy EGFR-TKI w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP z mutacjami aktywującymi w genie dla *EGFR*. W przeglądzie uwzględniono prospektywne, randomizowane badania II lub III fazy, porównujące różne EGFR-TKI (ozymertynib, erlotynib,

gefitynib, afatynib, dakomitynib) względem siebie lub względem chemioterapii opartej na związkach platyny w ramach leczenia pierwszej linii.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej jednoznacznie wykazały, że ozymertynib jest lepszą opcją terapeutyczną niż inne preparaty EGFR-TKI w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*; leczenie ozymertynibem wiąże się z uzyskaniem najdłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji. Jednocześnie, analiza w podgrupach wykazała, że największe korzyści kliniczne z zastosowania ozymertynibu względem erlotynibu lub gefitynibu mogą odnosić mężczyźni (HR=0,79; 95% CI: 0,68; 0,92), chorzy pochodzenia nie-azjatyckiego (HR=0,63; 95% CI: 0,40; 0,98) oraz palacze tytoniu (HR=0,73; 95% CI: 0,56; 0,95) [48].

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne (tj. badanie FLAURA [1]-[15] i I faza badania AURA [18]-[22]) uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych [46], [47], [48], które dotyczyły zastosowania ozymertynibu w pierwszej linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z potwierdzoną mutacją w genie dla EGFR.

9. DYSKUSJA

Rak płuca stanowi jeden z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w większości państw i jest główną przyczyną zgonów na świecie wśród chorób nowotworowych. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi około 85% przypadków wszystkich nowotworów płuca, ale pomimo ciągłego postępu w diagnostyce i leczeniu wskaźniki przeżycia 5-letniego u pacjentów z rozpoznaniem NDRP z mutacją EGFR wynoszą około 15% i wciąż pozostają niskie w porównaniu do innych typów raka. Jest to spowodowane głównie późnym rozpoznawaniem NDRP tj. już w stadium zaawansowanym lub przerzutowym, co uniemożliwia m.in. radykalne leczenie chirurgiczne i dodatkowo obniża szansę długotrwałego przeżycia [16], [150], [161]. U pacjentów bez mutacji EGFR ze stopniem zaawansowania IIIB, szansa na 5-letnie przeżycie wynosi około 10%, natomiast u chorych z rozsianą chorobą (stopień IV) przeżycia 2-letnie należą do rzadkości [150].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR).

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR/ HER) należy do rodziny receptorów kinazy tyrozynowej. Badania wykazały, że nieprawidłowa ekspresja lub mutacje w obrębie genu kodującego białko receptorowe odgrywają istotną rolę w patogenezie, progresji i nabywaniu oporności na chemioterapię w niedrobnokomórkowym raku płuca. Do podstawowych mutacji w obrębie genu *EGFR* w raku płuca należą mutacje domeny wewnątrzkomórkowej receptora posiadające aktywność kinazy tyrozynowej, które powodują ciągłe pobudzanie kinazy i przekazywanie w głąb komórki sygnału do dalszej proliferacji. Najczęściej obserwowane mutacje aktywujące genu *EGFR* u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca dotyczą egzonów 18-21 i polegają m.in. na delecji w eksonie 19. (Ex19del) i mutacji punktowej w eksonie 21. kodonu 858 (p.Leu858Arg [L858R]), które stanowią około 80-90% wszystkich wykrytych mutacji genu *EGFR*; mutacje aktywujące *EGFR* stanowią udokumentowany czynnik predykcyjny związany z wrażliwością komórek nowotworowych na leczenie ukierunkowane za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej (EGFR-TKI) [160], [161], [164].

Opisano też mutacje w genie *EGFR* warunkujące efekt przeciwny, a więc oporność na terapię ukierunkowaną na zahamowanie receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu. Do tej grupy mutacji należy między innymi mutacja centrum katalitycznego kinazy tyrozynowej (T790M) w eksonie 20. Mutacja T790M może mieć charakter pierwotny, ale najczęściej pojawia się wtórnie podczas leczenia [160], [161].

Odkrycie i wprowadzenie do leczenia inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI) przyczyniło się w ostatniej dekadzie do istotnego klinicznego postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Preparaty te wiążą się z wewnątrzkomórkową domeną EGFR i hamują działanie receptora w komórkach nowotworowych, co blokuje wewnątrzkomórkowe onkogenne szlaki przekazywania informacji. Preparaty EGFR-TKI pierwszej generacji, czyli odwracalne inhibitory, takie jak erlotynib oraz gefitynib mają udokumentowaną skuteczność kliniczną oraz ustalone bezpieczeństwo w leczeniu NDRP, zarówno w terapii pierwszej linii u chorych nie poddanych wcześniej chemioterapii, jak i w dalszych liniach leczenia po niepowodzeniu leczenia chemioterapeutycznego [16], [160]. Preparaty te stanowią obecnie standard postępowania terapeutycznego w zaawansowanym, niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacjami genu *EGFR* [150].

Pomimo że niedrobnokomórkowy rak płuca z obecnością mutacji w genie receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) stanowi molekularny typ nowotworu wykazujący wyjątkową wrażliwość na odwracalne inhibitory kinaz tyrozynowych, pierwotna lub nabyta oporność na gefitynib lub erlotynib prowadząca do progresji choroby stanowią nadal istotny problem kliniczny [160].

Dzięki analizie mechanizmów molekularnych związanych z opornością zaprojektowano i wprowadzono do leczenia nieodwracalny, podwójny inhibitor EGFR-TKI – afatynib, który wykazuje aktywność wobec komórek raka z obecnością mutacji aktywujących, jak i T790M, powodującej oporność na erlotynib i gefitynib [160]. Niemniej, również w przypadku stosowania afatynibu obserwuje się przypadki oporności na leczenie, której najczęstszą przyczyną jest mutacja wtórna T790M. W badaniu [153] wykazano, że u pacjentów z NDRP i mutacjami genu *EGFR* stosujących afatynib w ramach I linii leczenia, w chwili rozpoznania progresji choroby wykrywano nabycie mutacji T790M z taką samą częstością jak w przypadkach pacjentów leczonych erlotynibem lub gefitynibem. Co istotne, autorzy publikacji [153] wskazują na wyniki analizy *post-hoc* badania LUX-Lung 7, w której obserwowano korzystne wskaźniki przeżycia u chorych, którzy po terapii afatynibem poddani zostali kolejno leczeniu za pomocą EGFR-TKI trzeciej generacji (ozymertynibem lub olmutynibem) [174].

Ozymertynib jest najnowszym lekiem z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych i pierwszym EGFR-TKI trzeciej generacji, który w badaniach przedklinicznych wykazywał zahamowanie wzrostu linii komórkowych raka płuca z mutacjami w genie *EGFR*. W przeciwieństwie do EGFR-TKI pierwszej i drugiej generacji, ozymertynib nieodwracalnie i selektywnie wiąże się ze zmutowanym *EGFR*, ale nie z prawidłowym (dzikim) genem *EGFR*. W badaniu I fazy o akronimie AURA, u chorych z NDRP i mutacją T790M wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 61%, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji – 9,6 miesięcy. Dwa kolejne badania II fazy potwierdziły obserwowane wcześniej korzyści z terapii ozymertynibem u ponad 400 chorych, a czas przeżycia wolnego od progresji wynosił w przybliżeniu 11 miesięcy. Badanie III fazy o akronimie AURA3, w którym oceniano efekty kliniczne

ozymertynibu w porównaniu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z pemetreksedem u pacjentów po progresji w trakcie pierwszoliniowej terapii za pomocą EGFR-TKI pierwszej generacji, z mutacją T790M, wykazało na ponad 70% wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie i istotnie dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji niż w grupie kontrolnej, wynoszącą 11 miesięcy. W badaniu obserwowano również istotną aktywność ozymertynibu w zakresie redukcji ryzyka progresji w OUN, jak i przewagę leku względem chemioterapii w odniesieniu do oceny jakości życia pacjentów. W oparciu o korzystne wyniki badania AURA3 ozymertynib został zaaprobowany w przyspieszonej procedurze rejestracyjnej w USA oraz dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z progresją choroby po pierwszej linii leczenia za pomocą EGFR-TKI, u których potwierdzono obecność mutacji T790M [46], [162].

W Polsce ozymertynib jest stosowany i refundowany ze środków publicznych w leczeniu drugiej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją T790M w genie *EGFR* w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” [150].

W kwietniu 2018 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji EMA (*European Medicines Agency*) zatwierdził rozszerzenie wskazania rejestracyjnego dla ozymertynibu o monoterapię w leczeniu pierwszej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR [150].

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono na potrzeby ubiegania się Zleceniodawcy o możliwość finansowania ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®) w ramach pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacjami aktywującymi genu *EGFR* (u chorych nie poddawanych wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) w ramach proponowanego programu lekowego [158].

Ocenę efektywności klinicznej ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono względem standardowo stosowanych i refundowanych w Polsce preparatów z grupy EGFR-TKI tj. erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu [150].

W analizie uwzględniono jedyne odnalezione badanie RCT III fazy o akronimie FLAURA [1]-[15], w którym efekty kliniczne ozymertynibu w analizowanej populacji oceniano w bezpośrednim porównaniu do terapii gefitynibem lub erlotynibem. Zidentyfikowano ponadto 5 badań o niższej wiarygodności: otwarte, nierandomizowane badanie fazy I o akronimie AURA [18]-[22]; otwarte, nierandomizowane badanie pilotażowe fazy II [23]-[25], obserwacyjne badanie o akronimie NOWEL [26]-[32], 2

prospektywne, otwarte badania bez grupy kontrolnej II fazy [33]-[34], [35]-[36] oraz 2 opisy przypadków [37], [38].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych, zarówno randomizowanych, jak i o niższej wiarygodności, porównujących ozymertynib z afatynibem w analizowanym wskazaniu. W trakcie selekcji zidentyfikowanych opracowań wtórnych wyodrębniono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą, w których udokumentowano, że erlotynib i gefitynib [16], a także erlotynib, gefitynib i afatynib [17] wykazują zbliżoną skuteczność kliniczną w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Co ważne, przeglądy systematyczne [16], [17] przeprowadzone zostały zgodnie z zasadami PRISMA, a ich jakość metodologiczna według skali AMSTAR została oceniona wysoko. Na porównywalne efekty kliniczne erlotynibu, gefitynibu i afatynibu wskazują także wyniki metaanalizy sieciowej [48]. W ramach niniejszej analizy założono, że stosowanie afatynibu wiąże się z takimi samymi efektami klinicznymi jak stosowanie erlotynibu i gefitynibu, w związku z czym wyniki badania FLAURA pozostają reprezentatywne dla porównania z afatynibem, a wybrane komparatory określono łącznie jako Standardowe EGFR-TKI. Na zasadność takiego założenia wskazują także informacje zawarte w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla afatynibu [169], ocenie afatynibu przez agencję NICE [170], jak i wyniki przeglądów systematycznych [171], [172] oraz wyniki świeżo opublikowanej metaanalizy sieciowej [175].

Wyniki raportowane w badaniu FLAURA wykazały, że terapia ozymertynibem u pacjentów z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą genu *EGFR* wpłynęła na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w bezpośrednim porównaniu do leczenia Standardowymi EGFR-TKI tj. gefitynibem lub erlotynibem, niezależnie od wielu czynników rokowniczych, takich jak np.: rasa, płeć, status palenia tytoniu, rodzaj mutacji aktywującej w genie *EGFR* czy obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wśród chorych poddanych leczeniu ozymertynibem wynosiła 18,9 miesięcy, a ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 54% niższe niż w grupie pacjentów otrzymujących Standardowe EGFR-TKI.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych poddanych terapii gefitynibem lub erlotynibem w badaniu FLAURA (10,2 miesięcy) była spójna z wynikami wcześniejszych badań z zakresu oceny efektów klinicznych standardowych preparatów z grupy EGFR-TKI (czas przeżycia wolny od progresji wynosił w przybliżeniu od 9 do 13 miesięcy). W niedawno opublikowanym badaniu o akronimie ARCHER 1050 wykazano istotną statystycznie przewagę dakomitynibu – inhibitora kinazy tyrozynowej drugiej generacji, względem gefitynibu w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji w genie *EGFR*. Niemniej pacjenci z przerzutami do OUN byli wykluczeni w udziału w badaniu [1].

W badaniu FLAURA raportowano istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w każdej z wyodrębnionych subpopulacji pacjentów, w tym u chorych z obecnością przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w czasie rozpoczęcia leczenia. Terapia ozymertynibem wiązała się z 52% redukcją ryzyka progresji w OUN lub zgonu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI. Wyniki te są zbieżne z wcześniejszymi obserwacjami wskazującymi na skuteczność kliniczną ozymertynibu u pacjentów z przerzutami do OUN niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w badaniu AURA3 [1].

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego są częstym zjawiskiem w zaawansowanym NDRP z mutacjami w genie *EGFR*; wiążą się one z niższymi wskaźnikami przeżywalności oraz w istotnym stopniu pogarszają jakość życia chorych, zwiększają koszty leczenia, przy czym skuteczność dostępnych opcji leczenia jest ograniczona [151]. Pacjenci z NDRP i przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego mają gorsze rokowanie niż chorzy bez przerzutów do OUN, a pomimo, że inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR starszej generacji wykazują lepszą skuteczność niż chemioterapia, nadal raportuje się wysoką częstość występowania progresji choroby do OUN w czasie terapii celowanej. Pomimo raportowania mózgowej odpowiedzi na leczenie za pomocą EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji, cechują się one ograniczoną zdolnością do pokonywania bariery krew-mózg, jakkolwiek przepuszczalność dla tych leków być zwiększona dzięki np. równoczesnemu zastosowaniu radioterapii całego mózgu lub pulsacyjnemu podawaniu erlotynibu [47].

W badaniu FLAURA częstość występowania progresji do ośrodkowego układu nerwowego była istotnie statystycznie niższa w grupie chorych poddanych terapii ozymertynibem niż w grupie leczonej Standardowymi EGFR-TKI. Jakkolwiek pewne przypadki bezobjawowej progresji mogły zostać niewykryte ponieważ tylko u chorych z przerzutami do OUN wymagane były regularne badania obrazowe mózgu.

W analizie badania FLAURA przedstawiono tylko tymczasowe wyniki z zakresu czasu przeżycia całkowitego; w momencie opracowywania wyników przedstawionych w referencyjnej publikacji [1], dojrzałość danych dotyczących przeżywalności wynosiła tylko 25%. Należy jednak podkreślić, że analiza krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego wskazuje na wczesne pojawienie się różnic między grupami ($HR_{zgonu} = 0,63$) i można przypuszczać, że obserwowana już na tym etapie istotna klinicznie przewaga ozymertynibu zostanie zwiększona, a różnica między grupami z pewnością osiągnie predefiniowany poziom istotności statystycznej. Przemawia za tym także raportowany trend na korzyść ozymertynibu w zakresie większego odsetka chorych pozostających przy życiu po progresji choroby i rozpoczynających kolejne linie leczenia. **Ponadto, wyniki modelowania OS wskazują, że zastosowanie ozymertynibu w pierwszej linii leczenia może przełożyć się na blisko dwukrotny wzrost odsetka przeżyć 5-letnich względem Standardowych EGFR-TKI (42,7% vs 25,9%).** Również obiecujące wyniki analizy NOWEL [26]-[32] na podstawie obserwacji z

rzeczywistej praktyce klinicznej, wskazały na istotne statystycznie, ponad 2-krotne wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących ozymertynib w porównaniu do terapii opartej na preparatach EGFR-TKI 1. i 2. generacji. Należy jednak zaznaczyć, że w dostępnych abstraktach badania NOWEL nie sprecyzowano czy oceniane preparaty były stosowane w pierwszej czy kolejnych liniach leczenia.

Jak już wspomniano, mimo, że afatynib będący nieodwracalnym EGFR-TKI drugiej generacji ma udokumentowaną skuteczność u nieleczonych wcześniej chorych na NDRP z mutacjami w genie *EGFR* [173]-[174], niedawne doniesienia naukowe wskazały, że występowanie mutacji T790M w genie dla EGFR warunkującej nabytą oporność na TKI-EGFR jest tak samo częste u pacjentów leczonych afatynibem, jak u chorych poddanych terapii erlotynibem i gefitynibem. Osiągnięcie stężenia afatynibu w monoterapii umożliwiającego przełamanie oporności wynikającej z mutacji T790M nie jest możliwe w praktyce z powodu ograniczającej dawkowanie toksyczności związanej z nieselektywnym hamowaniem „dzikiego” tj. niezmutowanego genu *EGFR* [166].

W związku z powyższym, ozymertynib jako inhibitor kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu 3. generacji, w bardziej wybiórczy sposób hamujący *EGFR* z mutacją niż dziki typ genu, będzie mógł stanowić skuteczną opcję terapeutyczną u chorych leczonych pierwotnie za pomocą afatynibu, ale co niezwykle istotne - w przypadku jego zastosowania już w pierwszej linii leczenia, relatywnie większy odsetek chorych osiągnie istotne korzyści kliniczne w postaci wydłużenia przeżycia do progresji lub zgonu [153], [166].

Opisanym wcześniej, najczęstszym mechanizmem oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu stosowanych w ramach pierwszej linii leczenia jest mutacja T790M. U podstawy oporności na ozymertynib, którą zidentyfikowano u pacjentów z NDRP z mutacją T790M po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI leżą inne nabyte mutacje *EGFR* (np. C797S, G719S), amplifikacja HER2, KRAS lub transformacja typu *small-cell transformation*. Podstawowe mechanizmy oporności na ozymertynib stosowany w ramach terapii pierwszej linii pozostają teoretycznie scharakteryzowane, niemniej analiza nabytych mechanizmów oporności u 9 uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP i mutacją w genie dla *EGFR*, którzy otrzymywali lek w pierwszej fazie badania AURA i doświadczyli progresji nie wykazała żadnego przypadku nabytej mutacji, w tym mutacji T790M, odpowiedzialnej na progresję [1]. Jak dotąd, nie zaobserwowano oporności na ozymertynib w związku z nabyciem mutacji T790M. Najnowsze wyniki analizy mechanizmów nabytej oporności [163] przeprowadzonej w oparciu o sekwencjonowanie najnowszej generacji próbek osocza krwi pobranego przed rozpoczęciem leczenia i po wystąpieniu progresji i/lub zakończenia terapii u chorych z mutacjami aktywującymi *EGFR* w badaniu FLAURA, wykazały brak wtórnego pojawienia się mutacji T790M w grupie leczonej ozymertynibem, a najczęściej wykrywaną nabytą mutacją warunkującą oporność była amplifikacja MET (15%) i mutacja C797S (7%), a także amplifikacja HER2, mutacja PIK3CA oraz RAS (2-7%). W grupie pacjentów,

którzy stosowali Standardowe EGFR-TKI, najczęstszą nabytą mutacją oporności była T790M, którą wykazano aż w 47% przypadków, a w mniejszym stopniu: amplifikacja MET (4%) oraz amplifikacja HER2 (2%). Analiza nie wykazała żadnych nieprzewidzianych mechanizmów oporności u chorych poddanych leczeniu ozymertynibem [163]. Analizy oparte na badaniu tkanki nowotworowej mogą być niezbędne do poznania pełnej charakterystyki oporności na ozymertynib. Wczesne rozdzielanie krzywych Kaplan-Meiera dla oceny czasu przeżycia wolnego od progresji w badaniu FLAURA (już w 6. tygodniu, tj. w czasie pierwszej wizyty kontrolnej) może wskazywać na niższą częstość występowania wczesnej oporności na ozymertynib niż na Standardowe EGFR-TKI w czasie leczenia pierwszej linii. W badaniu o akronimie ARCHER 1050 (dakomitynib vs gefitynib) oraz badaniu LUX-Lung 7 (afatynib vs gefitynib) krzywe Kaplan-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji rozdzieliły się po upływie, odpowiednio 6 oraz 11 miesięcy leczenia, co sugeruje obecność subpopulacji pacjentów w obu grupach z wrodzoną lub wcześniej nabytą opornością na analizowane inhibitory kinazy tyrozynowej [1].

Wyniki badań klinicznych, począwszy od badań I fazy o akronimie AURA, po badania RCT III fazy, takie jak AURA3 lub badanie FLAURA wskazały na dobry profil bezpieczeństwa ozymertynibu [46], [162]. Co istotne, zastosowanie ozymertynibu w badaniu FLAURA [1] wiązało się z istotnie statystycznie niższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI, mimo dłuższej ekspozycji chorych na leczenie. W badaniu FLAURA zmniejszenie dawki leku konieczne było u 5,4% chorych, a odsetek pacjentów, którzy trwale przerwali terapię z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych wynosił 13%; wskaźnik ten był niższy niż w grupie kontrolnej stosującej gefitynib lub erlotynib.

Na lepszy profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI wpływa m.in. większa selektywność leku; inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej, a nawet drugiej generacji zwiększają ryzyko wystąpienia wysypki oraz biegunki, co wynika z hamowania także dzikiego tj. niezmutowanego *EGFR* w komórkach skóry oraz układzie żołądkowo-jelitowym [166].

Podsumowując, wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności, badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz opracowań uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa są spójne z wynikami badań randomizowanych, uwzględnionych w zasadniczej części analizy i wskazują na wysoką skuteczność ozymertynibu w połączeniu z dobrą tolerancją. Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji w leczeniu I linii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca jest akceptowalny i pozostaje generalnie spójny z wynikami uzyskanymi w czasie podawania tego leku w ramach leczenia II linii, po niepowodzeniu leczenia za pomocą EGFR-TKI 1. i 2. generacji. W badaniach FLAURA nie odnotowano nowych, niespodziewanych działań niepożądanych. Mimo bardzo dobrej tolerancji ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI, w czasie terapii należy jednak zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych

(wydłużenia odstępu QT lub kardiomiopatii) lub śródmiąższowej choroby płuc, które rzadko, ale raportowano w czasie badań klinicznych.

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie FLAURA [1]-[15] przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem w dużej populacji pacjentów, w którym grupę kontrolną stanowiły standardowe inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR, charakteryzuje się wysoką wiarygodnością i niskim ryzykiem błędu systematycznego (por. Aneks, rozdz. 14.9.). W badaniu przeprowadzono również niezależną weryfikację punktów końcowych ocenianych w oparciu o badania radiologiczne w celu potwierdzenia wyników raportowanych przez badaczy w ośrodkach klinicznych, a także centralne potwierdzenie statusu mutacji w genie dla EGFR u większości pacjentów.

W referencyjnych publikacjach badania FLAURA nie opisano podejścia do testowanej hipotezy, niemniej uwzględniając projekt badania można założyć, że miało ono charakter *non-inferiority*.

Jakość metodologiczną badania o niższej wiarygodności o akronimie AURA [18]-[22] oceniono jako wysoką w skali NOS, natomiast wiarygodność badania pilotażowego [23]-[25] określono jako niską (badanie opisanie na podstawie niepełnych danych z abstraktu i rejestru badań klinicznych). Otwartym badaniom bez grupy kontrolnej [33]-[34], [35]-[36] przyznano po 7 punktów (wysoką ocenę) w skali NICE, a wartość dowodową opisów przypadków Oyakawa i wsp. 2017 [37] i Anceviski Hunter i wsp. 2018 [38] oceniono jako niską. Należy podkreślić, że aktualnie (listopad-grudzień 2018 r.) badania [23]-[25], [33]-[34], [35]-[36] są nadal w toku, a ich jakość określono na podstawie dostępnych abstraktów i danych ze strony rejestru badań klinicznych. Jakość metodologiczną przeglądów systematycznych z metaanalizą [16], [17] lub metaanalizą sieciową [48] oceniono wysoko według skali AMSTAR (odpowiednio 9, 11 i 10 punktów), z kolei, jakość uwzględnionych przeglądów bez metaanalizy tj. [46], [47] była niska. Oszacowanie jakości przeglądów z metaanalizą [44], [45] uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa nie było możliwe ze względu na brak pełnotekstowych publikacji i odpowiednich danych w dostępnych abstraktach.

W randomizowanym badaniu klinicznym uwzględnionym w niniejszej analizie brali udział pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym (stadium IIIb-IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*, niepoddawani wcześniej systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu. Jak podkreślono w publikacji [1] populacja pacjentów włączonych do badania FLAURA pod względem cech demograficznych oraz klinicznych odpowiadała globalnej populacji chorych z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami aktywującymi genu *EGFR*. Co istotne, do badania włączono pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego oraz możliwa była zmiana leczenia na ozymertynib w przypadku chorych, którzy nabyli mutację T790M, po progresji choroby w czasie terapii standardowymi EGFR-TKI w grupie kontrolnej.

Populacja pacjentów analizowana w badaniu FLAURA odpowiada wnioskowanej populacji chorych kwalifikowanych do leczenia ozymertynibem w ramach proponowanego programu lekowego [158].

W badaniach o niższej wiarygodności tj. w badaniu AURA [18]-[22] brali udział nieleczeni wcześniej pacjenci z miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB) lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, a w jednym z ramion badania pilotażowego [23]-[25] - chorzy z zaawansowanym NDRP i bezobjawowymi przerzutami do mózgu, wcześniej nieleczeni za pomocą EGFR-TKI, a więc kwalifikujący się do leczenia ozymertynibem w ramach proponowanego programu lekowego [158]. W badaniu [33]-[34] uwzględniono nieleczonych wcześniej pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i różnymi mutacjami aktywującymi w *EGFR*, a do jednoramiennego badania [35]-[36] włączono chorych z przerzutowym lub nawrotowym NDRP z rzadko występującymi mutacjami aktywującymi w *EGFR* (innymi niż mutacje u chorych włączonych do badań RCT), z których 63% stosowało ozymertynib w ramach I linii leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania można uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszego opracowania odpowiada w istotnym stopniu docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić stosunkowo wysoko.

Do badania NOWEL [26]-[32] rekrutowano pacjentów z niepłaskonabłonkowym, uogólnionym (stadium IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym z mutacjami w genie *EGFR*, przy czym nie sprecyzowano linii leczenia, w której stosowany był ozymertynib oraz preparaty EGFR-TKI 1. i 2. generacji, stąd reprezentacyjność tej populacji należy ocenić jako niejasną.

Dawki inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR stosowane w badaniu FLAURA [1]-[15], a także w badaniach o niższej wiarygodności; [18]-[22], [23]-[25], [33]-[34] i [35]-[36] były zgodne z dawkowaniem wskazanym w odpowiednich Charakterystykach produktów leczniczych [150]. Zgodnie z zapisem w proponowanym programie lekowym dla ozymertynibu [158] dawkowanie leku prowadzone jest zgodnie z ChPL Tagrisso® [39]. W przypadku badania NOWEL nie opisano schematu podawania ozymertynibu oraz innych EGFR-TKI, jednakże z uwagi na to, że było to badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej można przypuszczać, że dawki ocenianych leków były zgodne z odpowiednimi Charakterystykami produktów leczniczych [150].

Biorąc pod uwagę powyższe dane, reprezentatywność interwencji w badaniu RCT i badaniach o niższej wiarygodności również należy ocenić wysoko, ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zalecanej dawki leku, za wyjątkiem badania NOWEL, w przypadku którego reprezentatywność interwencji była niejasna.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych jest wysoka, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność zarówno populacji jak i interwencji.

W odnalezionych badaniach klinicznych oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, takie jak m.in.: czas przeżycia wolny od progresji – PFS, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie – ORR, w tym całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas przeżycia całkowitego – OS. Co istotne, w badaniu FLAURA oceniano wpływ leczenia na jakość życia pacjentów za pomocą odpowiednich kwestionariuszy.

Należy podkreślić, że w badaniu FLAURA zastosowano rygorystyczne metody analizy czasu przeżycia wolnego od progresji; parametr PFS oceniany był na poziomie ośrodków klinicznych przez lekarzy/badaczy prowadzących i nadzorujących przebieg badania klinicznego, ale także centralnie - przez niezależny panel ekspertów. Jak podkreślono w publikacji [173] czas przeżycia wolny od progresji stanowi najbardziej wrażliwy punkt końcowy z klinicznego punktu widzenia, a w kontekście leczenia pierwszej linii (możliwość zastosowania kolejnych terapii po wystąpieniu progresji) jest wiarygodnym narzędziem w przeprowadzonej analizie porównawczej.

Okres obserwacji w badaniu FLAURA był wystarczająco długi do zaobserwowania efektów klinicznych porównywanych opcji terapeutycznych (nie uwzględniając przeżycia całkowitego). Co istotne, w badaniu FLAURA nie określono maksymalnego okresu leczenia, które stosowano do czasu wystąpienia progresji, nieakceptowalnych działań niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu; ponieważ nie ustalono ostatecznego czasu przeżycia całkowitego, chorzy w badaniu FLAURA pozostają nadal monitorowani.

Czas przeżycia całkowitego będący niejako standardowym parametrem w ocenie skuteczności terapii przeciwnowotworowych może być niedoskonałym narzędziem w ocenie efektów długoterminowych strategii leczenia ze względu na zakłócenie przez zastosowanie kolejnych terapii i ich wpływ na przeżycie chorych. W badaniu FLAURA **zastosowanie ozymertynibu w pierwszej linii leczenia wpłynęło na istotne statystycznie wydłużenie przeżycia do rozpoczęcia drugiej linii leczenia po progresji, jak i istotną redukcję ryzyka drugiej progresji lub zgonu w czasie kolejnej terapii w porównaniu do leczenia standardowymi EGFR-TKI, co wskazuje na długoterminowe korzyści kliniczne podawania ozymertynibu u wcześniej nieleczonych pacjentów.** Należy nadmienić, że w ramach terapii drugiej linii chorzy stosujący wcześniej ozymertynib otrzymywali najczęściej chemioterapię (opartą na pochodnych platyny lub bez

pochodnych platyny - 71%) lub inne leki z grupy EGFR-TKI (21%), a pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali najczęściej inne preparaty EGFR-TKI (46%) lub chemioterapię (25%). **Niezależnie od rodzaju kolejnego leczenia, wcześniejsze stosowanie ozymertynibu tj. w ramach pierwszej linii wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu przeżycia do konieczności rozpoczęcia terapii trzeciej linii, w porównaniu do wcześniejszego stosowania Standardowych EGFR-TKI.**

W badaniu FLAURA blisko jedna trzecia pacjentów z grupy kontrolnej niepoddana została kolejnemu leczeniu po wystąpieniu progresji, a jedynie 25,8% chorych, którzy zakończyli leczenie otrzymało ozymertynib w ramach drugiej linii leczenia. Uwzględniając oszacowaną liczbę chorych, którzy po wystąpieniu progresji kwalifikują się do leczenia drugiej linii, na 10 żyjących pacjentów, którzy stosują Standardowe EGFR-TKI (1. i 2. generacji) w ramach pierwszej linii leczenia i nabyli mutację T790M, stosowanie ozymertynibu w ramach drugiej linii leczenia po progresji choroby możliwe będzie tylko u 3 pacjentów. Wstępne wyniki wielośrodkowego badania obserwacyjnego opierające się na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają, że po wystąpieniu progresji choroby w czasie leczenia pierwszej linii opartego na Standardowych EGFR-TKI, tylko 40% pacjentów z uogólnionym NDRP z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*, otrzymuje kolejne leczenie przeciwnowotworowe, głównie dwulekową chemioterapię zawierającą związki platyny [167].

W związku z powyższymi danymi, zastosowanie ozymertynibu już w ramach pierwszej linii leczenia umożliwia osiągnięcie znamiennych i długo utrzymujących się korzyści klinicznych u wszystkich pacjentów z zaawansowanym NDRP, a nie tylko u ograniczonego odsetka chorych, którzy dopiero po nabyciu mutacji T790M warunkującej oporność na standardowe EGFR-TKI, będą mogli stosować ozymertynib w drugiej linii leczenia.

Na zasadność stosowania ozymertynibu już w pierwszej linii leczenia wskazują także najnowsze wyniki analizy mechanizmów nabytej oporności przeprowadzonej u pacjentów z mutacjami aktywującymi *EGFR*, u których doszło do progresji w badaniu FLAURA, gdzie mutację T790M nabyło blisko 50% chorych stosujących standardowe EGFR-TKI i żaden z pacjentów leczonych ozymertynibem [163].

U chorych którzy nabędą oporność na ozymertynib istnieje możliwość zastosowania innych, jakkolwiek ograniczonych opcji leczenia, w tym głównie chemioterapii opartej lub niezawierającej pochodnych platyny, a w mniejszym stopniu - innej terapii celowanej lub preparatów oddziałujących na punkty kontroli układu immunologicznego. Niemniej **zastosowanie w ramach pierwszej linii leczenia takiej terapii, która oferuje najlepsze, długotrwałe korzyści kliniczne, jest kluczowe dla efektywnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.**

Podsumowując, ozymertynib będący nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji, o dobrej penetracji i aktywności w OUN, stosowany w ramach

pierwszej linii leczenia zapewnia wszystkim pacjentom z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami w genie *EGFR* istotnie lepsze efekty leczenia niż standardowo stosowane EGFR-TKI, takie jak gefitynib lub erlotynib, a także afatynib, wykazując przy tym dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Obserwacje z badania FLAURA rodzą pytania o wybór najbardziej skutecznej sekwencji leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w praktyce klinicznej. Mając na uwadze korzystne efekty kliniczne ozymertynibu raportowane w badaniach już zakończonych, jak i będących jeszcze w toku, standardowe strategie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami w genie *EGFR* będą w najbliższym czasie podlegać zmianie, nie tylko w zakresie nowych algorytmów leczenia choroby w stadium przerzutowym, ale także możliwości zastosowania EGFR-TKI także we wczesnych stadiach NDRP [46].

Potwierdzona wyższość terapii ozymertynibem nad standardowymi EGFR-TKI u pacjentów z NDRP i mutacjami aktywującymi *EGFR* znalazła już odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez *European Society for Medical Oncology* [164], jak i *National Comprehensive Cancer Network* [165] w 2018 roku. Według ekspertów klinicznych z ESMO oraz NCCN, podawanie ozymertynibu w ramach pierwszej linii leczenia powinno aktualnie stanowić standardowe postępowanie u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacjami aktywującymi w genie dla EGFR.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

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

- ocenę efektów klinicznych ozymertynibu w porównaniu do standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu we wnioskowanej populacji oparto na jedynym odnalezionym badaniu RCT, z podwójnym zamaskowaniem o akronimie FLAURA,
- wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii raportowane w grupie kontrolnej badania FLAURA przedstawiono łącznie dla obu preparatów EGFR-TKI tj. gefitynibu i erlotynibu, stąd niemożliwe jest oszacowanie oddzielnie efektów klinicznych ozymertynibu względem erlotynibu czy gefitynibu,
- nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne ozymertynibu z afatynibem; na podstawie dostępnych dowodów naukowych, w Analizie przyjęto założenie, że afatynib wykazuje porównywalne efekty kliniczne jak gefitynib oraz erlotynib, stąd wyniki badania FLAURA są reprezentatywne także dla porównania ozymertynibu względem afatynibu, jednocześnie założenie o porównywalnym profilu bezpieczeństwa afatynibu względem erlotynibu i gefitynibu jest ograniczone pewnymi różnicami w zakresie ryzyka określonych działań niepożądanych.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Ograniczenia badania RCT o akronimie FLAURA [1]-[15]

- analizę wyników skuteczności w badaniu FLAURA przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*), która jest mniej wiarygodna od oceny w populacji ITT (ang. *intention to treat*),
- dane przedstawione w referencyjnych publikacjach z zakresu czasu przeżycia całkowitego nie są ostateczne; dojrzałość danych w momencie zbierania danych do analizy (czerwiec 2017 r.) wynosiła 25%, a żyjący pacjenci pozostają nadal pod obserwacją; różnica między grupami w zakresie parametru OS w tymczasowej analizie nie osiągnęła predefiniowanego w protokole badania poziomu istotności statystycznej,
- ocena zmiany jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13 również była jeszcze w toku; wyniki przedstawione w abstrakcie [3] pochodzą z analizy wstępnej,

- zgodnie z protokołem wszyscy pacjenci w badaniu FLAURA mieli być poddani terapii pierwszej linii; jednak 3 (0,5%) chorych [2 w grupie badanej oraz 1 w grupie kontrolnej] włączonych do badania w tym samym ośrodku klinicznym w USA otrzymywali wcześniej leczenie NDRP w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym,
- łącznie u 5 pacjentów z populacji FAS (4 w grupie badanej oraz 1 w grupie kontrolnej) potwierdzono obecność mutacji T790M (w tkance guza lub krążącym DNA guza [ctDNA]),
- badanie obrazowe mózgu za pomocą MRI nie było obligatoryjne dla wszystkich pacjentów; mogło to ograniczać wykrycie bezobjawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego,
- ograniczeniem badania, o którym wspominają autorzy referencyjnej publikacji [1] jest wykluczenie afatynibu z grona komparatorów; jak podkreślono, w czasie rozpoczynania badania FLAURA afatynib nie stanowił jeszcze standardowo stosowanego preparatu z grupy EGFR-TKI we wnioskowanym wskazaniu.

Ograniczenia metaanaliz wykorzystanych do założenia takich samych efektów klinicznych erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu [16], [17]

- w celu zapewnienia odpowiedniej wiarygodności wyników, do metaanalizy [16] włączono tylko badania wysokiej jakości opublikowane w języku angielskim, co mogło wiązać się z ryzykiem tzw. błędu publikacji,
- do metaanalizy [16] włączono tylko 3 badania typu RCT (i 37 kohortowych badań retrospektywnych), co mogło wpłynąć na osłabienie jakości wyników,
- zidentyfikowano istotną heterogeniczność grup w porównaniu takich punktów końcowych jak: czas przeżycia całkowitego oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-5 stopnia, co mogło wpływać na osłabienie wiarygodności uzyskanych wyników [16],
- w ramach oceny profilu bezpieczeństwa preparatów EGFR-TKI w metaanalizie [17] porównywano tylko ryzyko wystąpienia: biegunki, wysypki skórnej, zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o jakimkolwiek stopniu nasilenia,
- populacje pacjentów w uwzględnionych badaniach różniły się w odniesieniu do częstości występowania i typu mutacji w genie kodującym EGFR, co również mogło wpływać na zwiększenie heterogeniczności i osłabiać jakość wyników.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:

- badanie I fazy o akronimie AURA [18]-[22] – badanie nierandomizowane, otwarte, mające na celu ustalenie dawki (w jednym z ramion pacjenci stosowali ozymertynib w niezarejestrowanej dawce 160 mg/dzień); niewielka liczba pacjentów w każdym z ramion (N=30),
- badanie pilotażowe Peled i wsp. [23]-[25] – badanie prawdopodobnie jednośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, częściowo opublikowane (opisane tylko na podstawie abstraktu konferencyjnego oraz danych z rejestru badań klinicznych) z niską oceną w skali NOS; w jednym z ramion uczestniczyli pacjenci stosujący ozymertynib w ramach II linii leczenia; opublikowane

wyniki pochodzą ze wstępnych analiz, w których uwzględniono zaledwie 11 i 15 pacjentów stosujących ozymertynib w ramach I linii leczenia,

- badanie o akronimie NOWEL [26]-[32] – badanie obserwacyjne, opisane jedynie na podstawie abstraktów konferencyjnych, w których nie podano dokładnych informacji o rodzaju badania, a także danych o zastosowanej linii leczenia, w ramach której stosowano ozymertynib, dacie odcięcia danych, sponsorze, dawkowaniu ocenianego leku oraz preparatów z grupy EGFR-TKI 1. i 2. generacji; jedynie 21 pacjentów stosowało ozymertynib; brak możliwości oceny jakości wyników badania oraz jego metodologii ze względu na brak odpowiednich danych w dostępnych abstraktach,
- badanie [33]-[34] było nierandomizowanym, otwartym badaniem, opisanym tylko na podstawie abstraktu konferencyjnego oraz danych z rejestru badań klinicznych; mała liczba pacjentów opisana we wstępnej analizie (N=19),
- badanie [35]-[36] było otwartym, jednoramiennym badaniem, opisanym tylko na podstawie abstraktu konferencyjnego oraz danych z rejestru badań klinicznych; z grupy 35 chorych uwzględnionych we wstępnej analizie, 63% chorych stosowało ozymertynib w ramach I linii leczenia,
- aktualnie (listopad-grudzień 2018 r.) badania [34]-[36], [44]-[45], [46]-[47] są nadal w toku, a ich wyniki opisano (i oceniono jakość dowodową) na podstawie dostępnych abstraktów i danych ze strony rejestru badań klinicznych,
- Oyakawa i wsp. 2017 [37] – opis przypadku dotyczący pacjentki będącej nosicielem zarówno delecji w eksonie 19. genu *EGFR* oraz mutacji T790M; brak danych o czasie trwania badania; brak danych dotyczących sponsora, linii leczenia oraz skuteczności ocenianej interwencji,
- Ancevski Hunter i wsp. 2018 [38] – opis 3 przypadków; pacjentki miały zarówno nietypowe mutacje aktywujące *EGFR* oraz mutację T790M; brak danych dotyczących sponsora.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że ww. ograniczenia nie są przeszkodą we ich włączeniu do analizy.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Zidentyfikowano 1 badanie RCT, z podwójnym zamaskowaniem, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do standardowo stosowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR tj. gefitynibu lub erlotynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; EGFR).
- II.** Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących efekty kliniczne ozymertynibu z afatynibem, stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, niemniej na podstawie wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z metaanalizami [16], [17], [48] przyjęto założenie, że afatynib wykazuje takie same efekty kliniczne jak erlotynib i gefitynib, w związku z czym wyniki badania FLAURA są reprezentatywne także dla porównania z afatynibem, a wszystkie 3 wybrane komparatory określono łącznie jako Standardowe EGFR-TKI,
- III.** Zastosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI wiązało się z istotną statystycznie 54% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu, wraz z istotnym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej, jak i we wszystkich analizowanych subpopulacjach, wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, rasę, historię palenia tytoniu, rodzaj mutacji aktywującej genu *EGFR*, stan sprawności ogólnej oraz obecność lub brak przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w czasie rozpoczęcia badania.
- IV.** Korzyść kliniczna w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych z przerzutami do OUN wskazuje na dobrą penetrację leku przez barierę krew-mózg. Dodatkowo, niezależnie od obecności lub braku przerzutów do OUN przed rozpoczęciem leczenia, wykazano również, że ozymertynib istotnie zmniejsza ryzyko progresji choroby w OUN.
- V.** W porównaniu do Standardowych EGFR-TKI zastosowanie ozymertynibu wiązało się z 37% redukcją ryzyka zgonu, a terapia ozymertynibem wpłynęła na istotne klinicznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Mimo, że dojrzałość danych z zakresu OS wynosiła dopiero 25%, należy spodziewać się, że obserwowana przewaga ozymertynibu będzie nadal się utrzymywać i osiągnięcie wymagany poziom istotności statystycznej (wyniki modelowania OS wskazują, że zastosowanie ozymertynibu w I linii leczenia może przełożyć się na dwukrotny wzrost odsetka przeżyć 5-letnich względem Standardowych EGFR-TKI; 42,7% vs 25,9%).
- VI.** W czasie pierwszych 6 miesięcy trwania badania FLAURA oraz w dalszym okresie obserwacji zastosowanie ozymertynibu w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI zwiększyło odsetek pacjentów: pozostających przy życiu; wolnych od progresji choroby oraz z utrzymującą się odpowiedzią na zastosowane leczenie.
- VII.** Poza istotną kontrolą choroby, ozymertynib indukował również utrzymujące się zmniejszenie się guza w czasie leczenia, co pozytywnie koreluje z czasem przeżycia wolnym od progresji,

przeżyciem całkowitym, jak i wiąże się z poprawą jakości życia chorych; raportowana różnica względem gefitynibu lub erlotynibu była statystycznie istotna.

- VIII.** Istotne korzyści kliniczne w wyniku terapii ozymertynibem obserwowano także po wystąpieniu progresji (m.in. opóźnienie konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii, wydłużenie czasu przeżycia do drugiej progresji lub zgonu), co wskazuje na długotrwałe efekty analizowanego preparatu.
- IX.** W zakresie oceny jakości życia za pomocą skali QLQ-LC13 terapia ozymertynibem wpłynęła na istotną klinicznie poprawę w kontekście nasilenia kaszlu względem stanu początkowego. Terapia ozymertynibem zapewniała utrzymanie dobrej jakości życia przy jednocześnie istotnie dłuższym czasie trwania odpowiedzi na leczenie, ale także dłuższej ekspozycji na leczenie w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI.
- X.** Ozymertynib charakteryzuje się co najmniej porównywalnym profilem bezpieczeństwa do gefitynibu, erlotynibu oraz afatynibu. Co istotne, obserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia w czasie terapii ozymertynibem, mimo dłuższej ekspozycji na leczenie niż w grupach kontrolnych.
- XI.** Przytoczone wnioski z odnalezionych badań o niższej wiarygodności potwierdzają, że ozymertynib stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u nieleczonych wcześniej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją genu *EGFR*.
- XII.** W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ozymertynibu potwierdzono bardzo dobrą tolerancję leku, a do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia należą: biegunka, wysypka, suchość skóry, zanokcica oraz zapalenie jamy ustnej, przy czym zdecydowana większość obserwowanych zdarzeń charakteryzuje się 1. lub 2. stopniem nasilenia.
- XIII.** W opracowaniach wtórnych podkreślana jest wysoka skuteczność kliniczna ozymertynibu, w tym również u pacjentów z przerzutami do OUN. Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują jednoznacznie, że ozymertynib jest lepszą opcją terapeutyczną niż Standardowe EGFR-TKI w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP i mutacjami aktywującymi w genie dla *EGFR*.

Podsumowując, ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) będący inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji, stosowany w ramach pierwszej linii leczenia wpływa na uzyskanie istotnych i długo utrzymujących się korzyści klinicznych u wszystkich pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR*, w porównaniu do EGFR-TKI starszej generacji tj. gefitynibu, erlotynibu lub afatynibu, i staje się nowym standardem postępowania w analizowanej populacji chorych według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Badanie RCT o akronimie FLAURA: ozymertynib vs erlotynib/ gefitynib

- [1] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste T, i wsp. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New Engl J Med*. 2018; 378(2): 113-125.
- [2] Planchard D, Boyer M, Lee J-S, Dechaphunkul A, i wsp. Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with untreated EGFRm advanced NSCLC: FLAURA post-progression outcomes. *Journal of Thoracic Oncology*. Conference: 8th European Lung Cancer Congress, ELCC 2018. Switzerland, 2018, 13(4 Supplement 1), S72-S73.
- [3] Leigh N, Karaseva N, Nakagawa K, i wsp. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus standard of care (SoC) epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(4 Supplement 1): S81-S82.
- [4] Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Nakagawa K, i wsp. CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLAURA study. *Annals of Oncology*. Conference: 3rd European Society for Medical Oncology Asia Congress, ESMO 2017. Singapore, 2017; 28(Supplement 10), x189.
- [5] Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, i wsp. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36:33 (3290-3297).
- [6] Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, i wsp. Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): FLAURA Asian subset. *Annals of Oncology*. Conference: 3rd European Society for Medical Oncology Asia Congress, ESMO 2017. Singapore, 2017; 8(Supplement 10), x190.
- [7] Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, i wsp. Osimertinib versus Standard of Care EGFR TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Asian Subset. *J Thorac Oncol*. 2018 Sep 18. pii: S1556-0864(18)33091-0.
- [8] Zhou C, Cheng Y, He Y, i wsp. Osimertinib vs Standard of Care (SoC) EGFR-TKI as First-Line Treatment in Chinese Patients With EGFRm Advanced NSCLC. *Journal of thoracic oncology*. Conference: IASLC 19th world conference on lung cancer. Canada, 2018; 13(10 Supplement), S507-S508.
- [9] Gray J, Okamoto I, Sriuranpong V, i wsp. Osimertinib vs SoC EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): plasma ctDNA analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. Conference: 18th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2017. Japan, 2017; 12(11 Supplement 2), S1754-S1755.
- [10] Ramalingam S, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, i wsp. PR Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. *Annals of Oncology*. Conference: 42nd ESMO congress, ESMO 2017. Spain, 2017; 28(Supplement 5), v635.
- [11] Bischoff HG, Ruckert A, Reinmuth N, i wsp. Osimertinib (OSI) vs Standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. *Oncology Research and Treatment*. Conference: 33. Deutscher Krebskongress, DKK. Germany, 2018; 41(Supplement 1), 187.
- [12] Ohe Y, Ramalingam S, Reungwetwattana T, i wsp. Osimertinib vs standard of care EGFR-TKI as first-line treatment in patients with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. *Annals of Oncology*. Conference: 3rd European Society for Medical Oncology Asia Congress, ESMO 2017. Singapore, 2017; 28(Supplement 10), x125.
- [13] Ramalingam SS, Rukazenkov Y, Thomas K, Soria J-C. AZD9291, a third generation EGFR inhibitor, versus gefitinib or erlotinib in treatment-naive patients (PTS) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring an EGFR-TKI-sensitising mutation (EGFRm): a randomised, phase III study (FLAURA). *Annals of Oncology* 2015; 26: i43.
- [14] Ramalingam SS, Rukazenkov Y, Thomas K, Soria J-C. A randomized, phase III study (FLAURA) of AZD9291, a novel EGFR-TKI, versus gefitinib or erlotinib in treatment-naive patients with advanced non-small cell lung cancer and an EGFR-

TKI-sensitizing mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15 SUPPL. 1).

- [15] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02296125/> <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-002694-11/HU> (A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 Versus a Standard of Care Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor as First Line Treatment in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer), listopad 2018.

B. Badania (metaanalizy), na podstawie których założono takie same efekty kliniczne erlotynibu, gefitynibu i afatynibu.

- [16] Zhang W, Wei Y, Yu D, i wsp. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(16):e0460.
- [17] Haspinger ER, Agustoni F, Torri V, i wsp. Is there evidence for different effects among EGFR-TKIs? Systematic review and meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) versus chemotherapy as first-line treatment for patients harboring EGFR mutations. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 2015; 94: 213–227.

C. Badania o niższej wiarygodności

Badanie o akronimie AURA

- [18] Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, i wsp. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(9): 841-849.
- [19] Ramalingam SS, Yang JCH, Lee CK, i wsp. AZD9291, a mutant-selective EGFR inhibitor, as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase 1 expansion cohort. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15 SUPPL. 1). http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8000, listopad 2018.
- [20] Ramalingam SS, Yang JCH, Lee C, i wsp. AZD9291 in treatment-naïve EGFRm advanced NSCLC: AURA first-line cohort. *Journal of Thoracic Oncology* 2015; 10(9 SUPPL.2): S319-S320.
- [21] Ramalingam S, Yang JCH, Lee CK, i wsp. Osimertinib as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced NSCLC: updated efficacy and safety results from two Phase I expansion cohorts. *Journal of Thoracic Oncology* 2016; 11(4): S152. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)30324-0/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)30324-0/abstract), listopad 2018.
- [22] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802632>, listopad 2018.

Badanie pilotażowe (w toku)

- [23] Peled N, Nechushtan H, Ilouze M, i wsp. Intracranial activity of osimertinib in naïve EGFRm T790M(-)and treated EGFRm T790M(+) NSCLC patients with asymptomatic brain metastases. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(11 Supplement 2): S2223. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(17\)32232-3/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(17)32232-3/fulltext), listopad 2018.
- [24] Peled N, Rotem O, Rozenblum A, i wsp. Osimertinib for EGFR-Positive Advanced NSCLC with Brain Metastases: Preliminary Analysis of an Open-Label, Two-Arm, Phase 2 Study. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13:10 Supplement (S665-S666).
- [25] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02736513> (Pilot, Phase 2 Study Assessing Intracranial Activity of AZD9291 (TAGRISSO) in Advanced EGFRm NSCLC Patients With Asymptomatic Brain Metastases), listopad 2018.

Analiza o akronimie NOWEL

- [26] Roeper J, Netchaeva M, Lueers A, i wsp. The influence of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients on OS and PFS: Results of the NOWEL network. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(4 Supplement 1):: S98.
- [27] Roeper J, Netchaeva M, Lüers A, i wsp. Impact on OS and PFS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients: Results of the NOWEL network. *Oncology Research and Treatment* 2018; 41 (Supplement 1): 106.
- [28] Roeper J, Netchaeva M, Lueers A, i wsp. Impact on OS and PFS of 2nd and 3rd Generation TKI in EGFR Mt+ and ALK+ Patients: Results of the NOWEL network. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12 (11 Supplement 2): S2215.
- [29] Roeper J, Netchaeva M, Lueers A, i wsp. Impact on OS and PFS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients: Results of the NOWEL network. *Oncology Research and Treatment* 2017; 40 (Supplement 3): 136-137.
- [30] Roeper J, Lueers A, Netchaeva M, i wsp. Impact on OS and PFS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt1 and ALK1 pts: Results of the NOWEL network. *Annals of Oncology* 2017; 28 (Supplement 5): v486.

- [31] Roeper J, Netchaeva M, Lueers A, i wsp. Impact on OS of 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ patients: Results of the NOWEL network. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35 (15 Supplement 1). http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e20560, listopad 2018.
- [32] Roeper J, Netchaeva M, Lueers A, i wsp. Outcome in molecularly defined NSCLC within the NOWEL Network: The Influence of sequential 2nd and 3rd generation TKI in EGFR mt+ and ALK+ pts. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12 (1 Supplement 1): S946-S947.

Badania jednoramienne

- [33] Park C, Cho H, Choi YD, i wsp. Osimertinib in the First-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutation from Circulating Tumor DNA. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13:10 Supplement (S492-).
- [34] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02769286> (Phase II Trial of AZD9291 in First Line Treatment of Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutation From Circulating Tumor DNA and Second Line Treatment After Acquired Resistance With T790M Mutation Detected From Circulating Tumor DNA), listopad 2018.
- [35] Cho JH, Sun J, Lee S, i wsp. An Open-Label, Multicenter, Phase II Single Arm Trial of Osimertinib in NSCLC Patients with Uncommon EGFR Mutation (KCSG-LU15-09). *Journal of Thoracic Oncology* 2018 13:10 Supplement (S344-).
- [36] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03424759> (An Open Label, Multicenter, Phase II Single-arm Trial of AZD9291 in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor Mutations).

Opisy przypadków

- [37] Oyakawa T, Nakashima K, Naito T. Cardiac Dysfunction Caused by Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(10): e159-e160.
- [38] Ancevski Hunter K, Friedland DM, Villaruz LC, i wsp. First-Line Osimertinib in Patients with Treatment-Naive Somatic or Germline EGFR T790M-Mutant Metastatic NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(1): e3-e5.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [39] Charakterystyka produktu leczniczego Tagrisso®. 2018.
- [40] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa i raport dla produktu leczniczego Tagrisso®. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004124/WC500202025.pdf, listopad 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004124/WC500251570.pdf, listopad 2018.
- [41] Program zarządzania ryzykiem dla ozymertynibu http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/004124/WC500198829.pdf, listopad 2018.

FDA

- [42] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208065s008lbl.pdf, listopad 2018.

LAREB

- [43] <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=L01XE35&drug=TAGRISSE+%28OSIMERTINIB%29>, listopad 2018.

Inne opracowania

- [44] Swarup S, Thein K, Ball S, i wsp. Osimertinib-Related Hematological and Pulmonary Toxicities in Advanced NSCLC Patients: Combined Analysis of Phase III Trials. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13:10 Supplement (S902-).
- [45] Thein K, Swarup S, Ball S, i wsp. Risk of Gastrointestinal and Hepatic Toxicities in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13:10 Supplement (S904-).

E. Opracowania (badania) wtórne

- [46] Rossi A, Muscarella LA, Di Micco C, i wsp. Pharmacokinetic drug evaluation of osimertinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(12):1281-1288.
- [47] Liao BC, Lin CC, Yang JCH. Treating brain metastases in non-small cell lung cancer patients: what have we learnt from

pharmaceutical recent clinical trials? Expert Opinion on Pharmacotherapy 2018; 19(8): 851-864.

- [48] Lin JZ, Ma SK, Wu SX, i wsp. A network meta-analysis of nonsmall-cell lung cancer patients with an activating EGFR mutation: Should osimertinib be the first-line treatment? Medicine (Baltimore). 2018 Jul;97(30):e11569.

F. Badania nieopublikowane

- [49] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03460275> (Osimertinib as First-line Therapy for Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC), a Single-Arm, Open-Lable, Prospective, Multicenter, Phase II Clinical Trial), listopad 2018.
- [50] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03434418> (A Single Arm Phase II Study Osimertinib in Patients With Stage 4 Non-small Cell Lung Cancer With Uncommon EGFR Mutations), listopad 2018.
- [51] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03239340> / <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002359-27> (A Multicentre, Open-label, Single-arm, Molecular Profiling Study of Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC Treated With Osimertinib), listopad 2018.
- [52] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485326> (A Multi-Centre, Prospective, Non-Interventional Study to Intensively Monitor the Safety of Osimertinib in Clinical Practice Among Chinese NSCLC Patients An Observational Study Conducted Among Chinese NSCLC Patients to Evaluate Osimertinib Safety Profile in a Real World Setting), listopad 2018.
- [53] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02824952> (Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC - a Phase 2 Open-label Study), listopad 2018
- [54] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756039> (Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case Investigation), listopad 2018.
- [55] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001834-82/SI/> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02856893> (APPLE trial: Feasibility and activity of AZD9291 (osimertinib) treatment on Positive PLasma T790M in EGFR mutant NSCLC patients), listopad 2018.
- [56] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02841579> (A Phase IIa Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Osimertinib (AZD9291) in First-line Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer and Concomitant EGFR T790M Mutation at Time of Diagnosis), listopad 2018.
- [57] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03586453> (A Phase II Study of Osimertinib With On-study and Post-progression Biopsy in the First Line Treatment of EGFR Inhibitor naïve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer), listopad 2018.

G. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [58] Wu Y-L, Herbst RS, Mann H, i wsp. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. Clinical Lung Cancer 2018; 19(4): e533-e536.
- [59] Herbst RS, Wu Y, Mann H, i wsp. ADAURA: Phiii, double-blind, randomized study of osimertinib vs placebo in EGFR mutation-positive NSCLC post-tumor resection. Journal of Thoracic Oncology 2017; 12(11 Supplement 1): S1576.
- [60] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511106> / <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000662-65> (A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Multi-centre, Study to Assess the Efficacy and Safety of AZD9291 Versus Placebo, in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (ADAURA)), listopad 2018.
- [61] Soto Parra HJ, Noto L, Galetta D, i wsp. A phase II, noncomparative, open label, multicentre, study of AZD9291 in patients with locally advanced or metastatic EGFR mutated "T790M undetectable or unknown" non-small cell lung cancer (stage IIIB-IV) after no immediate prior EGFR TKI (OSIRIS study). Journal of Clinical Oncology. Conference: 2017 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. United states, 2017, 35(15 Supplement 1).
- [62] Ryden A, Blackhall F, Kim HR, i wsp. Patient Experience of Symptoms and Side Effects when Treated with Osimertinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: a Qualitative Interview Substudy. Patient, 2017, 10(5):593-603.

- [63] Eide IJ, Helland Å, Borrisova S, i wsp. Osimertinib in relapsed EGFR-mutated, T790M negative non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: Results from the TREM-study. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12 (11 Supplement 2): S2141-S2142.
- [64] Watanabe H, Ichihara E, Kano H, i wsp. Congestive Heart Failure During Osimertinib Treatment for Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Intern Med.* 2017;56(16):2195-2197.
- [65] Russo A, Franchina T, Ricciardi GRR, i wsp. Third generation EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC: Where are we now and where are we going. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;117:38-47.
- [66] Tan CS, Kumarakulasinghe NB, Huang YQ, i wsp. Third generation EGFR TKIs: current data and future directions. *Mol Cancer.* 2018;17(1):29.
- [67] Zhang L. First-line management of EGFR Mutant NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology. Conference: 18th World Conference on Lung Cancer of the International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC 2017. Japan, 2017, 12(11 Supplement 2), S1656.*
- [68] Proto C, Lo Russo G, Corrao G, i wsp. Treatment in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: how to block the receptor and overcome resistance mechanisms. *Tumori.* 2017;103(4):325-337.
- [69] Sun JM, Lee SH, Ahn JS, i wsp. Osimertinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(2):225-231.
- [70] Greig SL. Osimertinib: First Global Approval. *Drugs.* 2016;76(2):263-73.
- [71] Liao BC, Lin CC, Yang JC. Second and third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol.* 2015;27(2):94-101.
- [72] Kiriu T, Tamura D, Tachihara M, i wsp. Successful Osimertinib Rechallenge with Steroid Therapy after Osimertinib-induced Interstitial Lung Disease. *Intern Med.* 2018;57(1):91-95.
- [73] Oztan A, Fischer S, Schrock AB, i wsp. Emergence of EGFR G724S mutation in EGFR-mutant lung adenocarcinoma post progression on osimertinib. *Lung Cancer.* 2017;111:84-87.
- [74] Zheng D, Hu M, Bai Y, i wsp. EGFR G796D mutation mediates resistance to osimertinib. *Oncotarget.* 2017;8(30):49671-49679.
- [75] Jenkins S, Chih-Hsin Yang J, Jänne PA, i wsp. EGFR Mutation Analysis for Prospective Patient Selection in Two Phase II Registration Studies of Osimertinib. *J Thorac Oncol.* 2017;12(8):1247-1256.
- [76] Iwafuchi Y, Saito I, Narita I. Efficacy and Safety of Osimertinib in a Hemodialysis Patient With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Ther Apher Dial.* 2017;21(4):416-417.
- [77] Li L, Wang H, Li C, i wsp. Transformation to small-cell carcinoma as an acquired resistance mechanism to AZD9291: A case report. *Oncotarget.* 2017;8(11):18609-18614.
- [78] Brown K, Comisar C, Witjes H, i wsp. Population pharmacokinetics and exposure-response of osimertinib in patients with non-small cell lung cancer. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(6):1216-1226.
- [79] Ballard P, Yates JW, Yang Z, i wsp. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5130-5140.
- [80] Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, i wsp. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3375-3382.
- [81] Nie KK, Zou X, Geng CX, i wsp. AZD9291-induced Acute Interstitial Lung Disease. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(12):1507-1508.
- [82] Park K, Tan E, O'Byrne K, i wsp. Sequential afatinib-osimertinib therapy in EGFR Mutation-Positive (EGFRm+) NSCLC: Analysis of time on treatment and OS. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(11 Supplement 2):S2215-S2216.
- [83] Narita S, Goto Y, Sato J, i wsp. Comparing the efficacy/toxicity of osimertinib and first line EGFR-TKI by individual patient analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(11 Supplement 2): S2141.
- [84] Sebastian M, Rydén A, Walding A, Papadimitrakopoulou V. Patient-reported symptoms possibly related to treatment with osimertinib or chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018; 122:100-106.
- [85] Flippot R, Auclin E, Biondani P, i wsp. Leptomeningeal metastases in EGFR-mutated non-small cell lung carcinoma:

- Management after tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(4 Supplement 1): S85-S86.
- [86] Floc'h N, Ashton S, Bianco A, i wsp. Osimertinib, an irreversible mutant selective EGFR tyrosine kinase inhibitor, exerts anti tumor activity in NSCLC harbouring exon 20 insertion mutant-EGFR. *Cancer Research* 2017; 77(13 Supplement 1).
- [87] Yang JC, Kim D-W, Kim S.-W, i wsp. Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from BLOOM, a phase I study. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 (Supplement 15).
- [88] Rudell K, Papadakis K, Bodnar C, i wsp. The impact of osimertinib on function and health status for patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 (Supplement 15).
- [89] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (lung cancer): benefit assessment according to §35a Social Code Book V. 10 June 2016.
- [90] Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, i wsp. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD010383.
- [91] Ariyasu R, Nishikawa S, Uchibori K i wsp. High ratio of T790M to EGFR activating mutations correlate with the osimertinib response in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018;117:1-6.
- [92] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03463525> (An Open-label PET Study to Determine Brain Exposure of Osimertinib After IV Microdose Administration of [¹¹C]Osimertinib and Therapeutic Oral Doses of Osimertinib to Patients With EGFR Mutated NSCLC With Brain Metastases), listopad 2018.
- [93] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03414814> (Phase II Study of Osimertinib in NSCLC Patients With EGFR Exon 20 Insertion Mutation), listopad 2018.
- [94] Sonoda T, Yanagitani N, Saiki M, i wsp. The efficacy and toxicity of osimertinib in T790M-positive NSCLC with acquired resistance to EGFR-TKI in clinical practice. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (suppl; abstr e20575).
- [95] Yang JC, Ahn MJ, Kim DW i wsp. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1288-1296.
- [96] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J i wsp. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629-640.
- [97] Mamesaya N, Kenmotsu H, Katsumata M i wsp. Osimertinib-induced interstitial lung disease after treatment with anti-PD1 antibody. *Invest New Drugs.* 2017;35(1):105-107.
- [98] Goss G, Tsai CM2, Shepherd FA i wsp. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1643-1652.
- [99] Remon J, Menis J, Hasan B i wsp. The APPLE Trial: Feasibility and Activity of AZD9291 (Osimertinib) Treatment on Positive PLasma T790M in EGFR-mutant NSCLC Patients. EORTC 1613. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(5):583-588.
- [100] Solomon B, Kok P, Livingstone A i wsp. Oscillate-phase 2 trial of alternating osimertinib with gefitinib in patients with EGFR-T790M mutation positive advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(11 Supplement 2): S2144.
- [101] García Mosquera JJ, Felip E, Plana A i wsp. Osimertinib-related skin and mucosal adverse events. *Cancer Treatment and Research Communications* 2017; 12: 53-55.
- [102] Tio M, Tsui P, Fischer G, Clarke S. Osimertinib induced bullous dermatitis. *Cancer Treatment and Research Communications* 2017; 13: 25-26.
- [103] Manabe S, Sata M, Murakami S i wsp. Efficacy of osimertinib in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) and pleural effusion. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(1 Supplement 1): S1269.
- [104] Kim C, Roper N, Hoang CD i wsp. Local ablative therapy (LAT) for oligoprogressive, EGFR-mutant, non-small cell lung cancer (NSCLC) after treatment with osimertinib. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(15 Supplement 1).
- [105] Kesarwala AH, Kim C, Jones JC i wsp. Radiation as a local ablative therapy option for oligoprogressive EGFR-mutant non-small cell lung cancer after treatment with osimertinib. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2017; 99(2 Supplement 1): E432-E433.
- [106] Kim C, Roper N, Hoang C i wsp. Local ablative therapy for oligoprogressive, egfrmutant, non-small cell lung cancer (NSCLC) after treatment with osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(11 Supplement 2): S2147.
- [107] Tachi H, Shiozawa T, Sakai C i wsp. Osimertinib-Induced Interstitial Lung Disease Presenting as Eosinophilic Pneumonia.

- Journal of Thoracic Oncology 2017; 12(8): e118-e120.
- [108] Stratmann JA, Hornetz S, Griesinger F i wsp. An expanded access program of osimertinib (Tagrisso) in patients with advanced non-small cell lung cancer: Data report from Germany. *Oncology Research and Treatment* 2017; 40 (Supplement 3): 170.
- [109] Chu CY, Choi J, Eaby-Sandy B i wsp. Osimertinib: A Novel Dermatologic Adverse Event Profile in Patients with Lung Cancer. *Oncologist* 2018;23:8 (891-899).
- [110] Zhang B, Xu J, Zhang X i wsp. Coexistence of sensitive and resistant epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in pretreatment non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: First or third generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs)? *Lung Cancer* 2018; 117: 27-31.
- [111] Devjak R, Turnsek Hitij N, Mohorcic K i wsp. CNS response to osimertinib in patients with EGFR mutated lung adenocarcinoma: Real world data. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13(4 Supplement 1): S92-S93.
- [112] Gadi HR, Ganta MR, Voleti VB, i wsp. Safety And Efficacy of Osimertinib As A Therapy In Patients With Egfr T790M Positive Non Small Cell Lung Cancer Patients: A Systematic Review. *Value in Health* 2017; 20: A399 – A811.
- [113] Schiefer M, Hendriks LEL, Dinh T, i wsp. Current perspective: Osimertinib-induced QT prolongation: new drugs with new side-effects need careful patient monitoring. *Eur J Cancer*. 2018;91:92-98.
- [114] Dall'Olio FG, Ruatta C, Melotti B i wsp. Response to Osimertinib in Choroidal Metastases from EGFRmt T790M-Positive Non-Small Cell Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(10): e165-e167.
- [115] Dholaria B, Hammond W, Shreders A i wsp. Emerging therapeutic agents for lung cancer. *Journal of Hematology & Oncology* 2016; 9(1).
- [116] Yurikusa T, Furukawa K. Distinguishing epithelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor induced or almuositis / stomatitis from pseudomembranous candidiasis: Case series. *Supportive Care in Cancer* 2018; 26(2 Supplement 1): S154-S155.
- [117] Aguiar Jr P, Haaland B, Park W, i wsp. Cost-effectiveness of Osimertinib in the First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1395.
- [118] Losanno T, Gridelli C. Recent advances in targeted advanced lung cancer therapy in the elderly. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(9):787-797.
- [119] Remon J, Planchard D. AZD9291 in EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer patients. *Future Oncol*. 2015;11(22):3069-3081.
- [120] Kim Y, Lee SH, Ahn JS, i wsp. Efficacy and Safety of Afatinib for EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer, Compared with Gefitinib or Erlotinib. *Cancer Res Treat*. 2018 Jun 13. doi: 10.4143/crt.2018.117. [Epub ahead of print].
- [121] Tu CY, Chen CM, Liao WC, i wsp. Comparison of the effects of the three major tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy for non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations. *Oncotarget*. 2018;9(36):24237-24247.
- [122] Shen YC, Tseng GC, Tu CY, i wsp. Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer*. 2017;110:56-62.
- [123] De Mello RA, Liu DJ, Aguiar PN, i wsp. EGFR and EML4-ALK Updated Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2016;11(4):393-400.
- [124] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-001061-16/ES> (A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, international study of Osimertinib as maintenance therapy in patients with locally advanced, unresectable EGFR mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) whose disease has not progressed following definitive platinum-based chemoradiation therapy (LAURA), listopad 2018.
- [125] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535363> (Phase 1 Trial of Osimertinib With Stereotactic Radiosurgery (SRS) in Patients With Brain Metastases From EGFR Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC), listopad 2018.
- [126] Yang JC. Optimal Sequencing of EGFR TKI Therapy (Gefitinib/Erlotinib/Afatinib First versus Osimertinib First). *Journal of thoracic oncology*. Conference: IASLC 19th world conference on lung cancer. Canada, 2018, 13(10 Supplement), S241.

- [127] Reckamp K. Optimal Sequencing of EGFR TKI Therapy - 3rd Generation First. *Journal of Thoracic Oncology* 2018; 13:10 Supplement (S241-S242).
- [128] Kim C, Xi, Cultraro C, i wsp. Circulating Tumor DNA Analysis for Predicting Response to Osimertinib and Disease Progression in EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2018 13:10 Supplement (S478-).
- [129] Piotrowska Z, Chmielecki J, Cripps D, Miranda M. ELIOS: A Multicenter, Open-Label, Molecular Profiling Study of Patients with EGFRm and NSCLC Treated with Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology* 2018 13:10 Supplement (S493-S494).
- [130] Brown H, Vansteenkiste J, Nakagawa K, i wsp. PD-L1 Expression in Untreated EGFRm Advanced NSCLC and Response to Osimertinib and SoC EGFR-TKIs in the FLAURA Trial. *Journal of thoracic oncology. Conference: IASLC 19th world conference on lung cancer. Canada, 2018, 13(10 Supplement), S408.*
- [131] Wu Y, Cho BC, Zhou Q, i wsp. ASTRIS: A Real World Treatment Study of Osimertinib in Patients with EGFR T790M-Positive NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2018 13:10 Supplement (S358-S359).
- [132] Cheema P, Liu G, Burkes R, i wsp. Real-World Study of Osimertinib in EGFR T790M-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): ASTRIS Canadian Cohort Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 2018 13:10 Supplement (S803-).
- [133] Yeojeong S, Fraser A, Rivalland G, i wsp. Osimertinib in non-small cell lung cancer: Analysis of access program data in New Zealand. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2018 14 Supplement 3 (73-74).
- [134] Auliac JB, Pérol M, Planchard D, i wsp. Efficacy and Tolerance of Osimertinib in Real Word Setting: Results of the French Early Access Program (EXPLORE T790M GFPC Study). *Journal of Thoracic Oncology* 2018 13:10 Supplement (S585-).
- [135] Shi Y, Xing P, Han X, i wsp. Exploring the Resistance Mechanism of Osimertinib and Monitoring the Treatment Response Using Plasma ctDNA in Chinese NSCLC Patients. *Journal of Thoracic Oncology* 2018 13:10 Supplement (S589-).
- [136] Mu Y, Xing P, Hao X, i wsp. A Retrospective Study: Central Nervous System Response to Osimertinib in Patients with Advanced NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2018 13:10 Supplement (S982-S983).
- [137] Nie K, Jiang H, Zhang C, i wsp. Mutational Profiling of Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to Osimertinib Using Next-Generation Sequencing in Chinese Patients. *Biomed Res Int.* 2018 Mar 11;2018:9010353.
- [138] Fujiwara A, Yoshida M, Fujimoto H, i wsp. A Retrospective Comparison of the Clinical Efficacy of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Japanese Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncol Res.* 2018 Aug 23;26(7):1031-1036.
- [139] Szymański FM, Płatek AE, Dziadziuszko R, i wsp. Cardiovascular safety of novel non-small cell lung cancer oncotherapy in a patient treated with novel generations of tyrosine kinase inhibitors. *Kardiol Pol.* 2018;76(3):670.
- [140] Hirabayashi R, Fujimoto D, Satsuma Y, i wsp. Successful oral desensitization with osimertinib following osimertinib-induced fever and hepatotoxicity: a case report. *Investigational New Drugs* 2018 36:5 (952-954).
- [141] Yang M, Tong X, Xu X, i wsp. Case Report: Osimertinib achieved remarkable and sustained disease control in an advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR H773L/V774M mutation complex. *Lung Cancer* 2018 121 (1-4).
- [142] Ishioka K, Sasada S, Ohgino K, i wsp. Detection of EGFR T790M in a Large Amount of Malignant Ascites Cellblock. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2018 Aug;45(8):1185-1187.
- [143] Ogawara D, Soda H, Suyama T, i wsp. Pitfalls in diagnosis with the use of circulating tumor-derived epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer harboring pretreatment T790M. *Thorac Cancer.* 2018 Jan;9(1):171-174.
- [144] Alsharedi M, Bukamur H, Elhamedani A. Osimertinib for the treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *Drugs Today (Barc).* 2018 Jun;54(6):369-379.
- [145] Malapelle U, Ricciuti B, Baglivo S, i wsp. Osimertinib. *Recent Results Cancer Res.* 2018;211:257-276.

H. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [146] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, listopad 2018.
- [147] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, listopad 2018.
- [148] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [149] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- [150] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [151] Peters S, Bexelius C, Munk V, Leigh N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:139-162.
- [152] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt.* 2008.
- [153] Tanaka K, Nosaki K, Kohei Otsubo K, i wsp. Acquisition of the T790M resistance mutation during afatinib treatment in EGFR tyrosine kinase inhibitor-naïve patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Oncotarget.* 2017; 8(40): 68123–68130.
- [154] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>, listopad 2018.
- [155] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62: 1013.
- [156] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007; 7: 10.
- [157] Biondi-Zoccai G, ed.: Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Springer 2016.
- [158] Propozycja programu lekowego dla ozymertynibu.
- [159] Zarządzenie nr 17/2007 Prezesa NFZ; <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172007,2526.html>
- [160] Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. Niedrobnokomórkowy rak płuca – mutacje, celowane i skojarzone terapie. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2017; 71: 431-445.
- [161] Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2014, tom 10, nr 4: 199-211.
- [162] Bulbul A, Husain H. First-Line Treatment in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Is There a Best Option? *Front Oncol.* 2018;8:94. doi: 10.3389/fonc.2018.00094. eCollection 2018.
- [163] Ramalingam SS. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. Presented at: the ESMO 2018 Congress; Munich, Germany: October 20, 2018. Abstract LBA50. <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Mechanisms-of-acquired-resistance-to-first-line-osimertinib-preliminary-data-from-the-phase-III-FLAURA-study>, listopad 2018.
- [164] Planchard D, Popat S, Kerr K, i wsp. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl 4): 192-237.
- [165] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 1.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx, listopad 2018.
- [166] Cross DA, Ashton SE, Giorghiu S i wsp. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2014; 4(9): 1046–1061.
- [167] Vavalà T, Follador A, Tiseo M, i wsp. BE-POSITIVE: Beyond progression after tyrosine kinase inhibitor in EGFR-POSITIVE Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) patients. Preliminary results from a multicenter Italian observational study. Poster.
- [168] Straty ekonomiczne i koszty leczenia nowotworów płuc w Polsce. Raport napisany na zamówienie Polskiej Grupy Raka Płuca, 2018.
- [169] Analiza weryfikacyjna AOTMiT nr AOTM-OT-4351-9/2014. www.aotmit.gov.pl, listopad 2018.
- [170] Fleeman N, Bagust A, Beale S, i wsp. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation positive locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: A Single Technology Appraisal. LRiG, University of Liverpool, 2013. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/125901/#/>, listopad 2018.
- [171] Haaland B, Tan PS, de Castro G Jr, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol.* 2014;9(6):805-811.
- [172] Batson S, Mitchell SA, Windisch R, i wsp. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 2473-2482.

-
- [173] Park K, Tan EH, O'Byrne K i wsp. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589.
- [174] Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, i wsp. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 270-227.
- [175] Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJM, i wsp. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Onco Targets and Therapy* 2019; 12: 1413-1421.

13. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®) w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym <i>EGFR</i>	30
Tabela 2. Opis metodyki badania FLAURA [1]-[15].	35
Tabela 3. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja FAS [1].	38
Tabela 4. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana, 95% CI [miesiące]); subpopulacja pacjentów z przerzutami lub bez przerzutów do OUN [1].	39
Tabela 5. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas przeżycia wolny od progresji choroby; subpopulacje pacjentów wyodrębnione pod względem cech demograficznych i klinicznych [1].	40
Tabela 6. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; wystąpienie progresji choroby lub zgonu (n, %); populacja FAS [1].	41
Tabela 7. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja FAS [1].	41
Tabela 8. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; przeżycie całkowite (%; 95% CI); populacja FAS [1].	42
Tabela 9. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; zgon z jakichkolwiek przyczyn (n, %); populacja FAS [1].	43
Tabela 10. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; wskaźnik odpowiedzi na leczenie (n, %, 95% CI); populacja FAS [1].	43
Tabela 11. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; wskaźnik odpowiedzi na leczenie (%; 95% CI); subpopulacja pacjentów z przerzutami lub bez przerzutów do OUN [1] (<i>Supplementary appendix</i>).	44
Tabela 12. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (n, %) [1].	45
Tabela 13. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana, 95% CI, zakres [miesiące]); populacja FAS [1].	45
Tabela 14. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; czas trwania odpowiedzi na leczenie (n, %, 95% CI), populacja FAS [1].	46
Tabela 15. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; wskaźnik kontroli choroby (n, %, 95% CI); populacja FAS [1].	46
Tabela 16. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; rodzaje odpowiedzi na leczenie (n, %); populacja FAS [1].	47
Tabela 17. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; parametry oceniane w kontekście jakości życia w ciągu pierwszych 9 miesięcy [3].	50
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; działania/ zdarzenia niepożądane (o jakimkolwiek stopniu nasilenia; od 1 do 4), które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (n, %); populacja SAF [1].	54
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; ciężkie (ang. <i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (n, %); populacja SAF [1].	56
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; działania niepożądane (o jakimkolwiek stopniu nasilenia) potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem w ocenie badacza, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów (n, %); populacja SAF [1] (<i>Supplementary appendix</i>).	57

Tabela 21. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia; populacja SAF [1].	58
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; zdarzenia niepożądane zakończone zgonem (n, %); populacja SAF [1].	59
Tabela 23. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem Standardowych EGFR-TKI; działania/ zdarzenia niepożądane będące przyczyną trwałego wycofania z badania (n, %); populacja SAF [1].	60
Tabela 24. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.	104
Tabela 25. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (data ostatniego wyszukiwania: 05.12.2018 rok).	105
Tabela 26. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (data ostatniego wyszukiwania: 05.12.2018 rok).	107
Tabela 27. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	115
Tabela 28. Charakterystyka badań z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ozymertynibu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą w genie dla receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).	117
Tabela 29. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie FLAURA [1]-[15].	123
Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa subpopulacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego włączonych do badania o akronimie FLAURA i opisanych w publikacji [7].	124
Tabela 31. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie AURA (faza I) [18]-[22].	124
Tabela 32. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Peled i wsp. 2017 [23]-[25].	125
Tabela 33. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Park i wsp. 2018 [33]-[34].	125
Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Cho i wsp. 2018 [35]-[36].	125
Tabela 35. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w opisach przypadków: Oyakawa i wsp. 2017 [37] oraz Anceviski Hunter i wsp. 2018 [38].	126
Tabela 36. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ozymertynibu.	128
Tabela 37. Skuteczność kliniczna ozymertynibu w ramach pierwszej linii leczenia, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i mutacją <i>EGFR</i> , na podstawie danych z badania AURA [18].	128
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu* w ramach pierwszej linii leczenia, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i mutacją <i>EGFR</i> , na podstawie danych z badania AURA [18].	130
Tabela 39. Najczęściej występujące ($\geq 15\%$ łącznie, w obu grupach) zdarzenia niepożądane podczas stosowania ozymertynibu* w ramach pierwszej linii leczenia, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i mutacją <i>EGFR</i> , na podstawie danych z badania AURA [18] (suplement).	131
Tabela 40. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki ozymertynibu* w ramach pierwszej linii leczenia, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i mutacją <i>EGFR</i> , na podstawie danych z badania AURA [18] (+ suplement).	132
Tabela 41. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą [16], [17], na których oparto założenie, że gefitynib, erlotynib oraz afatynib wykazują takie same efekty kliniczne, a także przeglądów systematycznych bez metaanalizy [46], [47] i przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową [48] dotyczących zastosowania ozymertynibu.	138
Tabela 42. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ozymertynibu w ramach pierwszej linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.	148

Tabela 43. Działania niepożądane zgłaszane łącznie w badaniach klinicznych FLAURA i AURA ³ , obejmujących populację pacjentów z NDRP, z potwierdzoną mutacją <i>EGFR</i> , stosujących produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) zarówno w I, II jak i w kolejnych liniach leczenia.....	155
Tabela 44. Zidentyfikowane istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Tagrisso® wraz z proponowanym podejściem prewencyjnym [41].	165
Tabela 45. Zidentyfikowane potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Tagrisso® [41].....	166
Tabela 46. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy (populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa) [40] (pełny raport).....	167
Tabela 47. Podsumowanie najważniejszych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy [40] (pełny raport).	169
Tabela 48. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 11.07.2017 [43].	172
Tabela 49. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy <i>VigiBase</i> ® [43].	173
Tabela 50. Działania niepożądane odnotowane u ≥10% pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* (I linia leczenia NDRP) [42].	175
Tabela 51. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u ≥20% pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* (I linia leczenia NDRP) [42].	176
Tabela 52. Działania niepożądane odnotowane u ≥10% pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3* (II linia leczenia NDRP) [42].	178
Tabela 53. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u ≥20% pacjentów stosujących Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3 (II linia leczenia NDRP) [42].	178
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FLAURA [1]-[15].....	182
Tabela 55. Ocena jakości badań: zgodnie z kryteriami NICE: [33]-[34], [35]-[36].....	183
Tabela 56. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE: [18]-[22], [23]-[25].	184
Tabela 57. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: [46], [47].....	185
Tabela 58. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: [16], [17].....	186
Tabela 59. Ocena metodologii przeglądu systematycznego w skali AMSTAR*: [48].....	187
Tabela 60. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	188
Tabela 61. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	190
Tabela 62. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [148].....	190
Tabela 63. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	191
Tabela 64. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [154].	191
Tabela 65. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [155], [156].	192
Tabela 66. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	193
Tabela 67. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	193
Tabela 68. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	193

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym <i>EGFR</i>	109
---	-----

Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR.....	110
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w porównaniu do erlotynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR.	112
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w porównaniu do gefitynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR.	113
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w porównaniu do afatynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR.	114

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [146] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [149]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby ██████████ ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy ██████████ ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 28.11-05.12.2018 (data ostatniego przeszukania: 05.12.2018 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology*

Assessment Database oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania nie uwzględniono linii leczenia ani rodzaju mutacji w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, a badania odpowiadające analizowanej populacji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Podczas wyszukiwania zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem punktów końcowych.

Tabela 24. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR non-small cell lung carcinoma OR non-small cell lung carcinomas OR non small cell lung carcinoma OR non small cell lung carcinomas OR non-small-cell lung carcinoma OR non-small-cell lung carcinomas OR non small cell bronchial cancer OR non small cell bronchial carcinoma OR non small cell pulmonary cancer OR non small cell pulmonary carcinoma OR lung adenocarcinoma
AND	
Interwencja wnioskowana – ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®)	osimertinib OR Tagrisso OR azd 9291 OR azd9291 OR mereletinib
AND	
Interwencje opcjonalne (komparatory) – erlotynib – gefitynib – afatynib	erlotinib OR Tarceva OR OSI-774 OR OSI 774 OR OSI774 OR CP 358774 OR 358774, CP OR CP 358,774 OR 358,774, CP OR CP-358,774 OR CP358,774 OR CP-358774 OR CP358774 OR 11C-erlotinib OR 11C erlotinib OR nsc 718781 OR nsc718781 OR r 1415 OR r1415
	gefitinib OR Iressa OR ZD1839 OR ZD 1839
	afatinib OR Gilotrif OR giotrif OR tovok OR BIBW-2992-MA2 OR BIBW-2992MA2 OR BIBW2992 MA2 OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR BIBW-2992
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zważano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Observational study; Baza Embase: Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 25. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (data ostatniego wyszukiwania: 05.12.2018 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer ^{1,3} (((('non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer) OR non) AND small AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer) OR 'non small cell') AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer) OR nonsmall) AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer) ²	73 642	121 849	9 145
#2	NSCLC ^{1,2,3}	59 719	66 958	6 197
#3	non-small cell lung carcinoma OR non-small cell lung carcinomas OR non small cell lung carcinoma OR non small cell lung carcinomas OR non-small-cell lung carcinoma OR non-small-cell lung carcinomas ^{1,3} ((((('non small' AND cell AND lung AND carcinoma OR 'non small') AND cell AND lung AND carcinomas OR non) AND small AND cell AND lung AND carcinoma OR non) AND small AND cell AND lung AND carcinomas OR 'non small cell') AND lung AND carcinoma OR 'non small cell') AND lung AND carcinomas ²	58 517	5 606	4 764
#4	non small cell bronchial cancer OR non small cell bronchial carcinoma ^{1,3} (non AND small AND cell AND bronchial AND cancer OR non) AND small AND cell AND bronchial AND carcinoma ²	48 497	1 462	178
#5	non small cell pulmonary cancer OR non small cell pulmonary carcinoma OR lung adenocarcinoma ^{1,3} ((non AND small AND cell AND pulmonary AND cancer OR non) AND small AND cell AND pulmonary AND carcinoma OR lung) AND adenocarcinoma ²	108 209	71 451	2 472
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	118 296	127 239	10 584
Interwencja wnioskowana (ozymertynib)				
#7	Osimertinib ^{1,2,3}	473	1 769	101
#8	Tagrisso ^{1,2,3}	473	108	5
#9	azd 9291 OR azd9291 ^{1,3} azd AND 9291 OR azd9291 ²	142	525	26
#10	Mereletinib ^{1,2,3}	1	23	1
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	560	1 814	105
Interwencja opcjonalna – komparator (erlotynib)				
#12	erlotinib ^{1,2,3}	6 165	25 343	1 172
#13	Tarceva ^{1,2,3}	3 678	3 910	91
#14	OSI-774 OR OSI 774 OR OSI774 ^{1,3} ('osi 774' OR osi) AND 774 OR osi774 ²	3 599	1 082	27
#15	CP 358774 OR 358774, CP OR CP 358,774 OR 358,774, CP OR CP-358,774 OR CP358,774 OR CP-358774 OR CP358774 ^{1,3} (((cp AND 358774 OR 358774,) AND cp OR cp) AND 358,774 OR 358,774,) AND cp OR 'cp 358,774' OR cp358,774 OR 'cp 358774' OR cp358774 ²	3 566	116	3
#16	11c-erlotinib OR 11c erlotinib ^{1,3} (('11c erlotinib' OR 11c) AND erlotinib ²	3 569	28	0
#17	nsc 718781 OR nsc718781 ^{1,3} nsc AND 718781 OR nsc718781 ²	1	5	7
#18	r 1415 OR r1415 ^{1,3} r AND 1415 OR r1415 ²	284	5 796	308
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	6 504	25 385	1 486
Interwencja opcjonalna – komparator (gefitynib)				
#20	gefitinib ^{1,2,3}	6 480	22 877	686
#21	Iressa ^{1,2,3}	795	5 014	123
#22	ZD1839 OR ZD 1839 ^{1,3}	481	1 988	81

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
	(zd1839 OR zd) AND 1839 ²			
#23	#20 OR #21 OR #22	6 636	22 934	722
Interwencja opcjonalna – komparator (afatynib)				
#24	afatinib ^{1,2,3}	1 046	4 202	248
#25	Gilotrif ^{1,2,3}	9	142	3
#26	giotrif OR tovok ^{1,2,3}	9	84	0
#27	BIBW-2992-MA2 OR BIBW-2992MA2 OR BIBW2992 MA2 ^{1,3} ('bibw 2992 ma2' OR 'bibw 2992ma2' OR 'bibw2992') AND ma2 ²	0	0	0
#28	BIBW 2992 OR BIBW2992 OR BIBW-2992 ^{1,3} bibw AND 2992 OR bibw2992 OR 'bibw 2992' ²	77	601	34
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	1 071	4 243	259
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – opracowania wtórne				
#30	#6 AND #11	473	1 436	100
#31	#30*	64	21	0
#32	#31^	60	21	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				
#33	#6 AND #11	473	1 436	100
#34	#33**	75	872	100
#35	#34^	74	866	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny + komparator (erlotynib) – badania pierwotne				
#36	#6 AND #11 AND #19	133	770	39
#37	#36***	16	67	39
#38	#37^	15	67	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny + komparator (gefitynib) – badania pierwotne				
#39	#6 AND #11 AND #23	123	711	46
#40	#39***	13	63	46
#41	#40^	13	63	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny + komparator (afatynib) – badania pierwotne				
#42	#6 AND #11 AND #29	110	573	20
#43	#42***	9	43	20
#44	#43^	9	43	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane protocols, Word variations have been searched;

**zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

***zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

****zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

^publikacje w językach: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do erlotynibu/ gefitynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, które zostały włączone do niniejszej analizy. Nie

zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego ozymertynib względem afatynibu we wnioskowanej populacji pacjentów.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takie jak: *American Society of Clinical Oncology* oraz *European Society for Medical Oncology*, a także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 26. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (data ostatniego wyszukiwania: 05.12.2018 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>osimertinib</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>osimertinib</i>	3
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer</i>	123
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>osimertinib</i>	45
Health Canada (HC)	#1	<i>osimertinib</i>	8
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>osimertinib</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>osimertinib</i>	13
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>osimertinib</i>	6
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>osimertinib</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>osimertinib</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>osimertinib</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>osimertinib</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1	<i>ozymertynib</i>	0
	#2	<i>Tagrisso</i>	0
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>osimertinib</i>	240
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>osimertinib</i>	84
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>osimertinib</i>	19
American Society of Clinical Oncology (ASCO); https://www.asco.org/	#1	<i>osimertinib</i>	24
European Society for Medical Oncology (ESMO); http://www.esmo.org/	#1	<i>osimertinib</i>	33

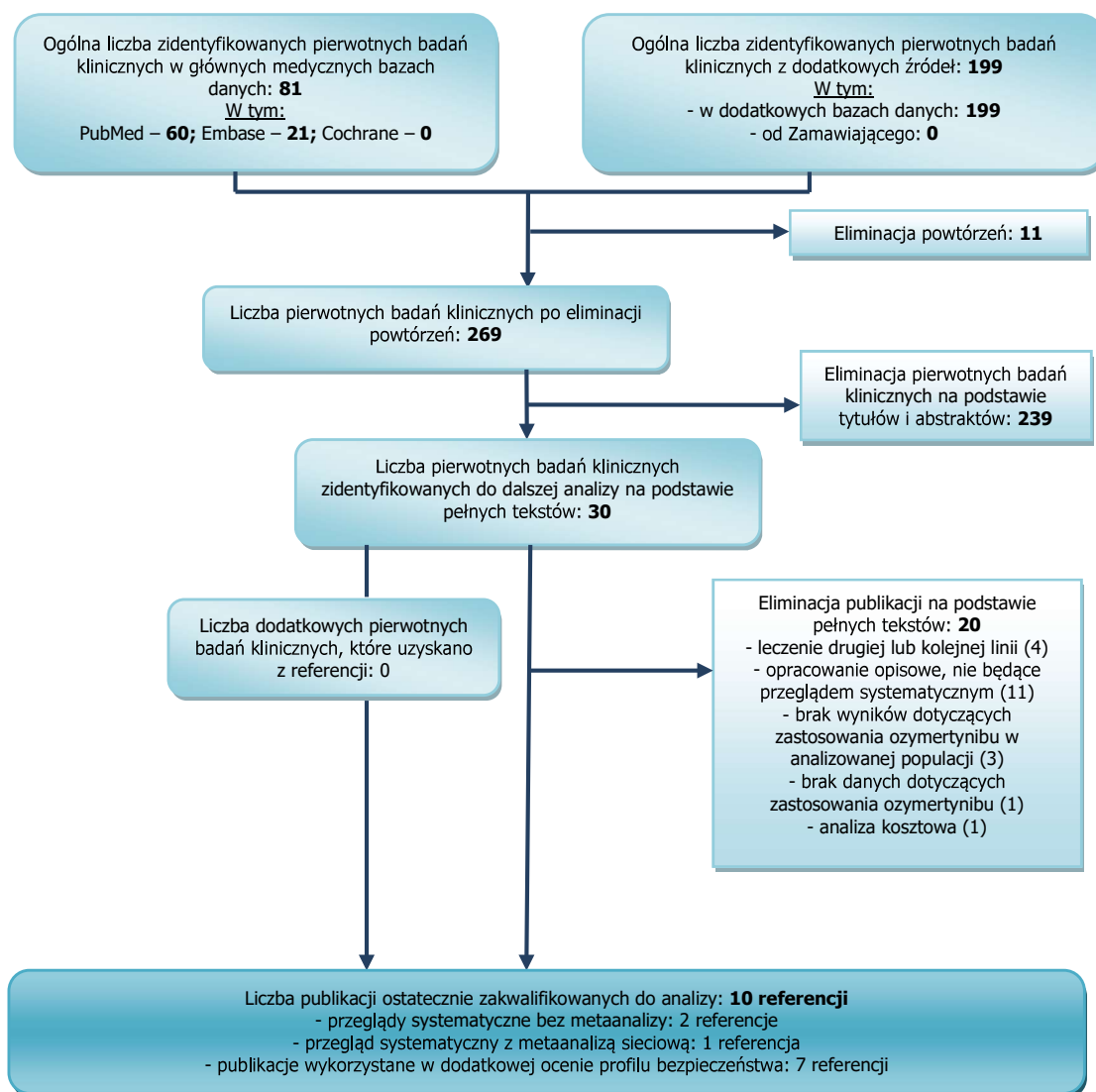
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania

(badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie ponad tysiąc publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych) oraz materiały przesłane przez Zamawiającego niniejsze opracowanie.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych) – ozymertynib



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym *EGFR*.

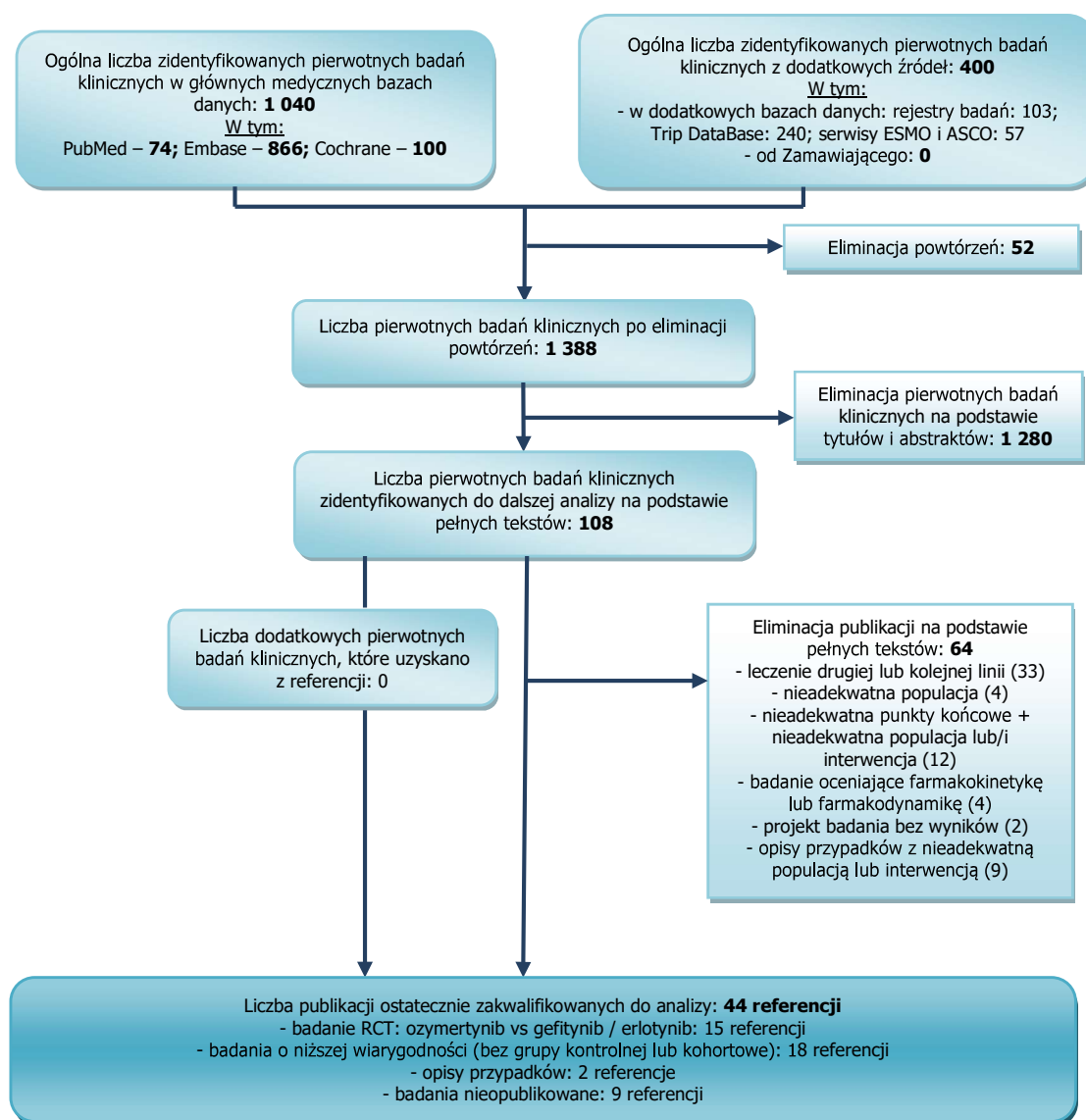
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 3 opracowania (badania) wtórne: przeglądy systematyczne bez metaanalizy [46], [47], przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową [48],
- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Tagrisso® [39] oraz Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa wraz ze streszczeniem [40], dokument agencji EMA [41], dokument

amerykańskiej agencji FDA [42], informacje z serwisu *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [43], a także 2 przeglądy systematyczne z agregacją danych, dostępne tylko w postaci abstraktów [44], [45].

W toku selekcji zidentyfikowanych publikacji wyodrębniono przeglądy systematyczne z metaanalizą [16], [17], na podstawie których założono takie same efekty kliniczne erlotynibu, gefitynibu oraz afatynibu u chorych z NDRP.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – ozymertynib

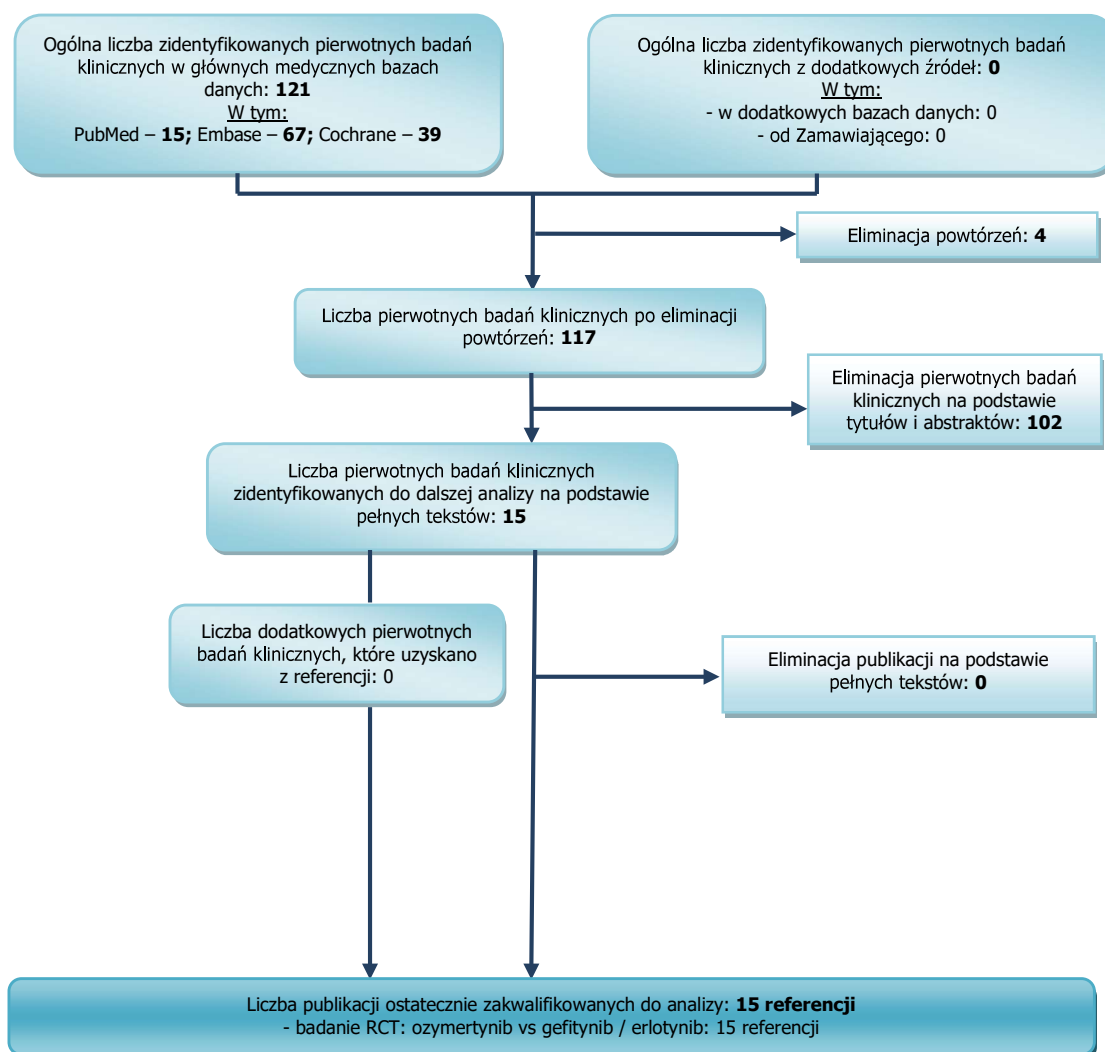


Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne ozymertynibu względem gefitynibu lub erlotynibu (wyniki raportowane w grupie kontrolnej przedstawiono łącznie dla gefitynibu i erlotynibu) [1]-[15],
- 5 badań o niższej wiarygodności: eksperymentalne, otwarte, nierandomizowane badanie I fazy o akronimie AURA [18]-[22]; otwarte, nierandomizowane badanie pilotażowe II fazy, dostępne tylko w postaci abstraktów [23]-[25]; badanie obserwacyjne dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych [26]-[32]; 2 otwarte badania II fazy bez grupy kontrolnej, dostępne tylko w postaci abstraktów [33]-[34], [35]-[36];
- 2 opisy przypadku/serii przypadków: [37], [38]
- 9 badań nieopublikowanych [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach) – ozymertynib vs erlotynib

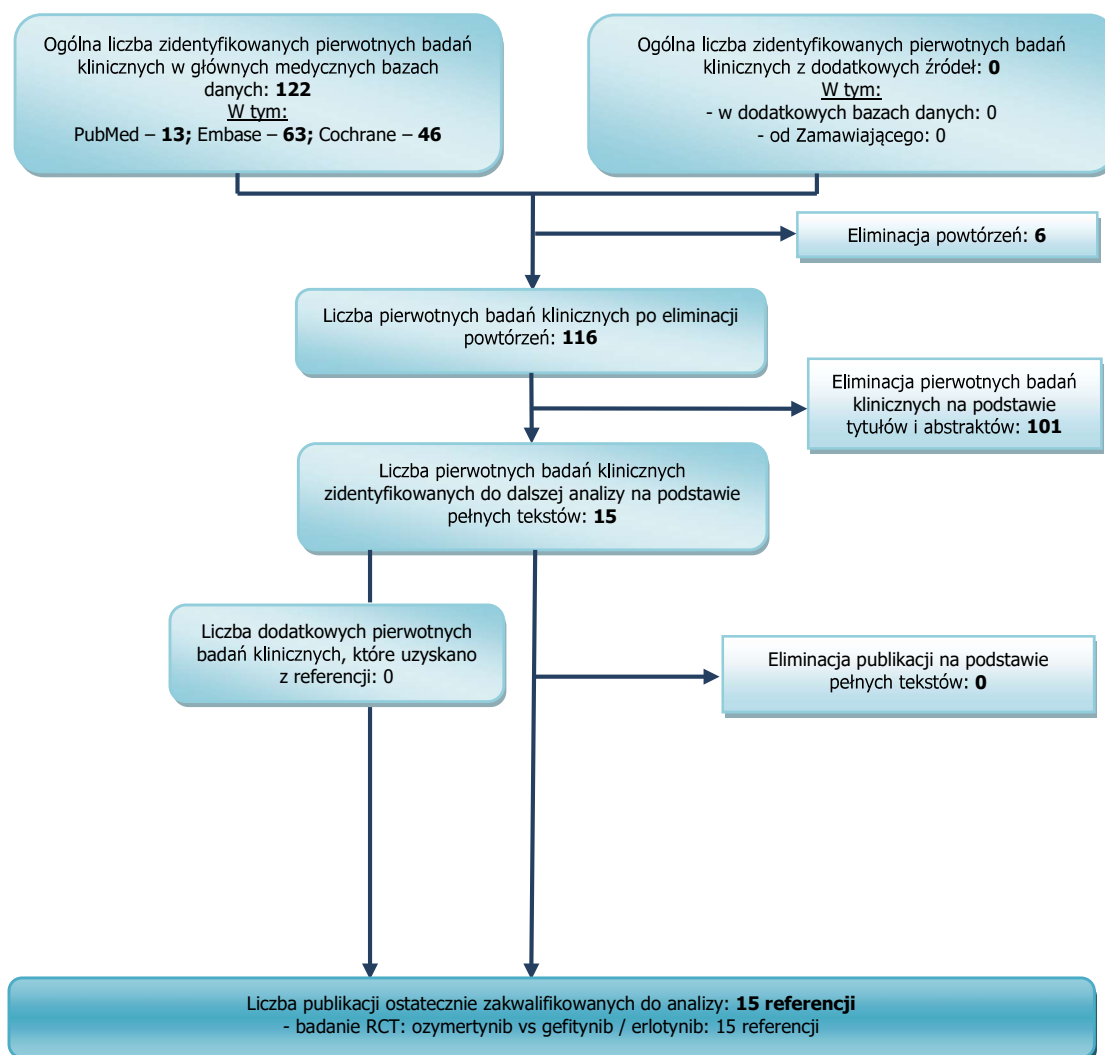


Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w porównaniu do erlotynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne ozymertynibu względem gefitynibu lub erlotynibu (wyniki raportowane w grupie kontrolnej przedstawiono łącznie dla gefitynibu i erlotynibu) [1]-[15].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych) – ozymertynib vs gefitynib

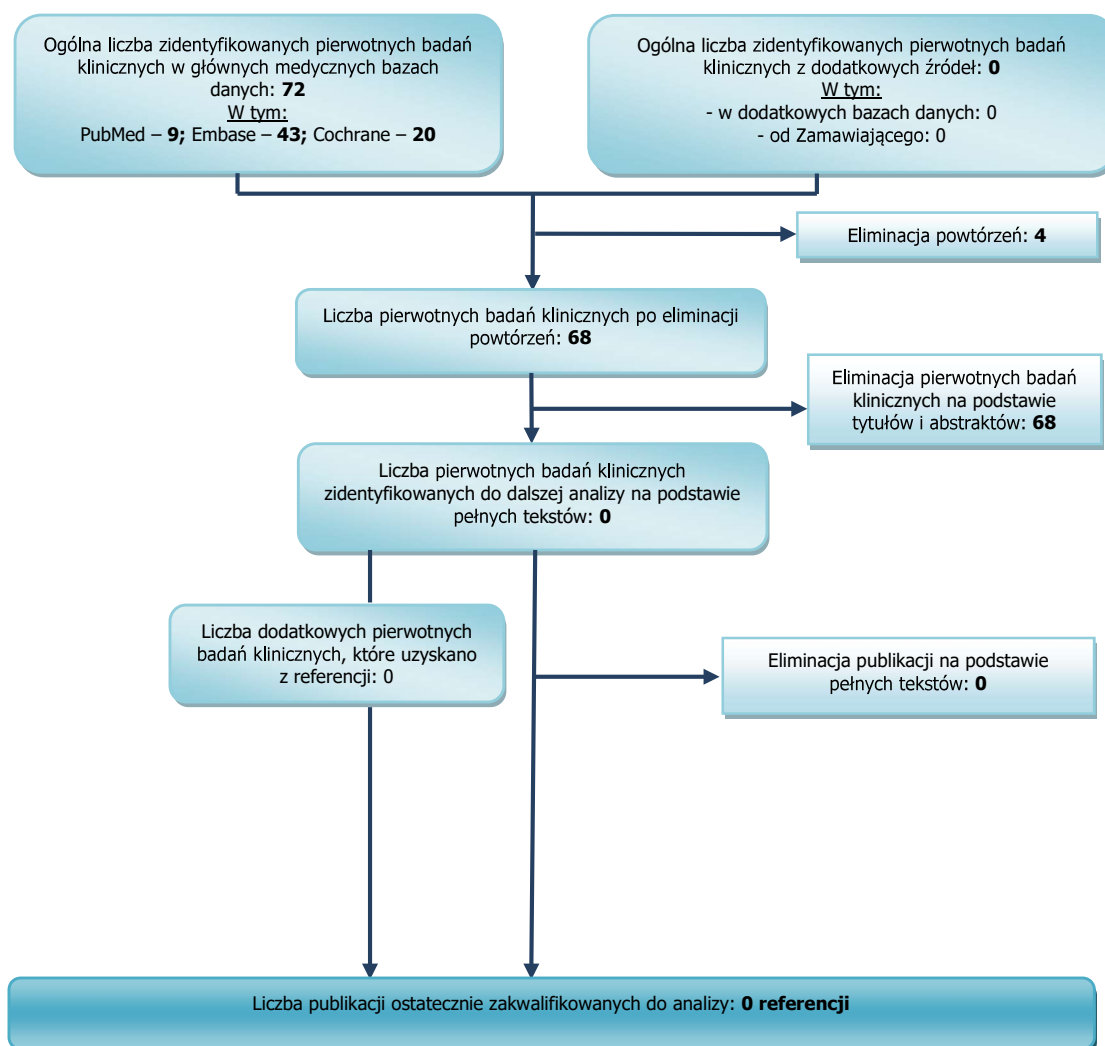


Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w porównaniu do gefitynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównywano efekty kliniczne ozymertynibu względem gefitynibu lub erlotynibu (wyniki raportowane w grupie kontrolnej przedstawiono łącznie dla gefitynibu i erlotynibu) [1]-[15].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach) – ozymertynib vs afatynib



Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w porównaniu do afatynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, nie odnaleziono żadnych badań, zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności porównujących efekty kliniczne ozymertynibu z afatynibem we wnioskowanym wskazaniu.

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją aktywującą w genie dla receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*).

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których ozymertynib podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż miejscowo zaawansowany lub uogólniony niedrobnokomórkowy rak płuca,
 - w leczeniu drugiej lub kolejnych linii niedrobnokomórkowego raka płuca,
 - w skojarzeniu z inną terapią przeciwnowotworową,
 - w populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 27. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badanie pierwotne, w tym badania obserwacyjne; zastosowanie ozymertynibu w leczeniu drugiej lub kolejnej linii	Soto Parra 2017 [61], Ryden 2017 [62], Eide 2017 [63], Watanabe 2017 [64], Kiriū 2018 [72], Iwafuchi 2017 [76], Li 2017 [77], Nie 2016 [81], Park 2017 [82], Narita 2017 [83], Sebastian 2018 [84], Flippot 2018 [85], Yang 2016 [87], Rudell 2016 [88], NCT03414814 [93], Sonoda 2017 [94], Yang 2017 [95], Mok 2017 [96], Mamesaya 2017 [97], Goss 2016 [98], Solomon 2017 [100], García Mosquera 2017 [101], Manabe 2017 [103], Tachi 2017 [107], Zhang 2018 [110], Devjak 2018 [111], Wu 2018 [131], Cheema 2018 [132], Yeojeong 2018 [133], Auliac 2018 [134], Shi 2018 [135], Mu 2018 [136], Nie 2018 [137]
Badanie pierwotne; nieadekwatna populacja (m.in. wczesne stadium nowotworu; niewyselekcjonowana/ heterogeniczna populacja chorych z różnych badań klinicznych)	Wu 2018 [58], Herbst 2017 [59], NCT02511106 [60], Stratmann 2017 [108]
Badanie pierwotne; nieadekwatne punkty końcowe + nieadekwatna	Oztan 2017 [73], Zheng 2017 [74], Jenkins 2017 [75],

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
populacja i/lub interwencja (m.in. leczenie drugiej lub kolejnej linii; tylko mutacja T790M; terapia ablacyjna po leczeniu ozymertynibem; terapia podtrzymująca ozymertynibem po chemioterapii; terapia w połączeniu z radiochirurgią)	Oxnard 2016 [80], Ariyasu 2018 [91], Kim 2017 [104], Kesarwala 2017 [105], Kim 2017 [106], 2018-001061-16 [124], NCT03535363 [125], Kim 2018 [128], Brown 2018 [130]
Badanie z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki	Brown 2017 [78], Ballard 2016 [79], Floch 2017 [86], NCT03463525 [92]
Badania wtórne; zastosowanie ozymertynibu w leczeniu drugiego lub kolejnego rzutu lub tylko u chorych z mutacją T790M	IQWiG 2016 [89], Chu 2018 [109], Gadi 2017, [112], De Mello [123]
Opracowania wtórne; opisowe, nie będące przeglądem systematycznym	Russo 2017 [65], Tan 2018 [66], Zhang 2017 [67], Proto 2017 [68], Sun 2017 [69], Greig 2016 [70], Liao 2015 [71], Yang 2018 [126], Reckamp 2018 [127], Alsharedi 2018 [144], Malapelle 2018 [145]
Opracowania wtórne; brak danych dotyczących efektów klinicznych ozymertynibu we wnioskowanej populacji (jedynie wzmianka o trwającym ówczesnie badaniu FLAURA)	Dholaria 2016 [115], Losanno 2017 [118], Remon 2015 [119]
Opracowania wtórne, w których nie uwzględniono ozymertynibu	Greenhalgh 2016 [90]
Publikacja zawierająca tylko opis/ projekt badania	Remon 2017 [99], Piotrowska 2018 [129]
Opisy przypadków; nieadekwatna dawka analizowanego leku lub druga/ kolejna linia leczenia	Tio 2017 [102], Schiefer 2018 [113], Dall'Olio 2017 [114] Yurikusa 2018 [116], Szymański 2018 [139], Hirabayashi 2018 [140], Yang 2018 [141], Ishioka 2018 [142], Ogawara 2018 [143]
Opracowania wtórne; analiza kosztowa	Aguiar 2018 [117]
Badania retrospektywne lub badanie <i>post-hoc</i> niespełniające kryteriów włączenia	Kim 2018 [120], Tu 2018 [121], Shen 2017 [122], Fujiwara 2018 [138]

14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Tagrisso® (ozymertynib), a także ChPL Iressa® (gefitynib), ChPL Tarceva® (erlotynib) oraz ChPL Giotrif® (afatynib) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [150].

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 28. Charakterystyka badań z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ozymertynibu w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją aktywującą w genie dla receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badania o akronimie FLAURA [1]-[15] (NCT02296125)	Badanie eksperymentalne, III fazy, wielośrodkowe (132 ośrodki kliniczne w 29 państwach), z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu II [^] (<i>non-inferiority</i>). Opublikowane. Czas trwania badania: XII 2014 - III 2016. Sponsor: AstraZeneca. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wczesniej nieleczeni, N=556. Grupa badana: ozymertynib, N=279. Grupa kontrolna: gefitynib lub erlotynib (standardowe EGFR-TKI), N=277. Schemat leczenia: - ozymertynib w dawce 80 mg/raz na dobę, - gefitynib w dawce w dawce 250 mg/raz na dobę, - erlotynib w dawce 150 mg/raz na dobę.	Okres leczenia/ obserwacji: do wystąpienia choroby, nieakceptowalnych działań/zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu. Brak maksymalnego czasu leczenia.	Nie utracono pacjentów z okresu obserwacji; każdy przypadek wycofania z badania został zareportowany.	- <u>czas przeżycia wolny od progresji</u> (ang. <i>progression-free survival; PFS</i>), - czas przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival; OS</i>), - wskaźnik odpowiedzi na leczenie ocenianej według kryteriów RECIST 1.1, - wskaźnik kontroli choroby, - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - „głębokość” odpowiedzi na leczenie, - profil bezpieczeństwa.	Kryteria włączenia: - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca, - brak wcześniejszego leczenia zaawansowanego stadium choroby, - kwalifikowanie się do leczenia pierwszego rzutu za pomocą gefitynibu lub erlotynibu, - potwierdzona mutacja w genie EGFR; delecja w eksonie 19 (Ex19del) lub mutacja L858R (lokalnie lub centralnie), dopuszczalna obecność innych mutacji EGFR, - neurologicznie stabilny stan u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Jakiekolwiek leczenie lub terapia glikokortykosteroidami musiały być zakończone co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego. Kryteria wykluczenia: - brak danych (pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów włączenia).
Badanie o akronimie AURA [18]-[22] (NCT01802632)	Badanie eksperymentalne, fazy I, wielośrodkowe, dwuramienne, mające na celu ustalenie dawki, nierandomizowane, z grupami równoległymi, bez zamaskowania (ang. <i>open label</i>), typu IIC [^] . Opublikowane.	W jednej z faz badania (I fazy) uwzględniono pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB) lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, wczesniej nieleczonych, N=60. Grupa badana I: ozymertynib 80 mg, N=30.	Okres leczenia/ obserwacji: do wystąpienia progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v. 1,1) lub zdarzeń wymagających wycofania z udziału w badaniu. Pacjenci mogli stosować ozymertynib pomimo	Nie utracono pacjentów z okresu obserwacji; wszystkie przypadki wycofania z badania były opisywane.	- obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate; ORR</i>) w ocenie badacza (definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie); - czas trwania odpowiedzi na leczenie (definiowany jako czas od momentu uzyskania	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18. roku życia, - niedrobnokomórkowy rak płuca miejscowo zaawansowany lub przerzutowy; ze zmianami możliwymi do zmierzenia; - potwierdzenie mutacji w genie dla EGFR; - dopuszczalne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego – bezobjawowe, stabilne i niewymagające leczenia korykosteroidami przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia;

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas trwania badania: III 2013-XI 2016 (ostatnia data odcięcia zbierania danych opublikowanych).</p> <p>Sponsor: AstraZeneca.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Grupa badana II: ozymertynib 160 mg, N=30.</p> <p>Schemat leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ozymertynib w dawce 80 mg/raz na dobę; - ozymertynib w dawce 160 mg raz na dobę. 	<p>progresji (zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1), jedynie w przypadku, gdy w ocenie lekarza badającego leczenie przynosiło wciąż korzyści kliniczne.</p>		<p>odpowiedzi na leczenie do momentu progresji lub zgonu bez oznak progresji choroby);</p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik kontroli choroby; - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) definiowany jako czasie przyjęcia pierwszej dawki leku do momentu wystąpienia obiektywnej progresji choroby wg. kryteriów RECIST v. 1.1. lub zgonu, niezależnie od jego przyczyny, niezależnie od tego, czy pacjent wycofał się z leczenia ozymertynibem, czy też otrzymał kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją; - odstępek pacjentów z progresją choroby; - odstępek zgonów; - profil bezpieczeństwa. 	<p>- pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z srodmiąższową chorobą płuc w przeszłości; - pacjenci, którzy otrzymali wcześniejszą terapię z powodu zaawansowanej choroby.
<p>Badanie pilotażowe Peled I wsp. 2017 [23]-[25] (NCT02736513)</p>	<p>Badanie eksperymentalne, fazy II, prawdopodobnie jednośrodkowe, dwuramienne, nierandomizowane, z grupami równoległymi, bez zamaskowania (ang. <i>open label</i>), typu IIC[^].</p> <p><u>Częściowo opublikowane (w postaci abstraktu).</u></p> <p>Czas trwania badania: V 2016-V 2020 (częściowa analiza danych w dniu 31.III.2017).</p> <p>Sponsor: Rabin Medical Center.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, wcześniej nieleczeni lub po niepowodzeniu terapii za pomocą EGFR-TKI, N=22 (w momencie przeprowadzenia wstępnej analizy danych).</p> <p>Grupa badana I: ozymertynib 80 mg (w I linii leczenia); N=15.</p> <p>Grupa badana II: ozymertynib 80 mg (w II linii leczenia); N=7.</p> <p>Schemat leczenia (w obu grupach):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ozymertynib w dawce 80 mg/raz na dobę; w przypadku progresji zmian w mózgu dozwolone było 	<p>Okres leczenia/ obserwacji: brak danych/do 5 lat.</p>	<p>Brak danych.</p>	<p>odpowiedzi na leczenie, oceniana zgodnie z kryteriami RECIST;</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; - wewnątrzczaszkowa kontrola choroby; - czas przeżycia wolny od progresji (PFS). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda przed rozpoczęciem procedur związanych z uczestnictwem w badaniu; - kobiety i mężczyźni w wieku ≥ 18. roku życia, - grupa badana I: wcześniejszej nieleczeni pacjenci z zaawansowanym NDRP, z uciążliwymi mutacjami EGFR; - dopuszczalne uczestnictwo pacjentów którzy otrzymali adjuwantową/neoadjuwantową chemioterapię/naświetlanie klatki piersiowej/naświetlanie paliatywne (z wyłączeniem mózgu); - delecja w eksonie 18., L858R, T790M i radsze mutacje u pacjentów wcześniej nieleczonych; <p><u>-grupa badana II:</u> pacjenci z zaawansowanym NDRP wcześniej leżeni EGFR-TKI 1./2. generacji (gefitynibem, erlotynibem lub</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena w skali NOS: niska (na podstawie abstraktu i danych z rejestru badań klinicznych, a więc niepełnych danych o niższej wiarygodności; w rzeczywistości ocena jakości badania może być wyższa).	zwiększenie dawki do 160 mg.				<p>afatynibem), u których zdiagnozowano mutację T790M w wycinku guza lub na podstawie ctDNA w teście po ostatniej progresji choroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak ograniczeń co do wcześniejszej liczby terapii za pomocą EGFR-TKI lub cytotoksycznych terapii; - bezobjawowe, wcześniej nieleczone przerzuty do mózgu; - mieralne według zmodyfikowanej skali RECIST zmiany w mózgu (≥ 5 mm); - prawidłowe parametry hematologiczne, funkcja wątroby i nerek; całkowita liczba neutrofilii $> 1500/\text{mm}^3$; płytek krwi $> 100\ 000/\text{mm}^3$; stężenie hemoglobiny > 9 g/dl, stężenie kreatyniny $1,5$ mg/dl lub klirens kreatyniny > 60 ml/min, bilirubina całkowita $\leq 1,5$ mg/dl; poziom AspAT/ AlAT < 3-krotna górna granica normy; - stan sprawności według WHO 0-2; - spodziewana długość życia ≥ 12 tygodni; - zdolność do stosowania się i przestrzegania protokołu badania; - w przypadku osób w wieku rozrodczym zobowiązanie do stosowania skutecznych metod antykoncepcyjnych; - zdolność do czytania, pisanie i używanie urządzeń elektronicznych; - co najmniej jedno ognisko chorobowe (mieralne i/lub niemieralne), które może być odpowiednio ocenione za pomocą tomografii komputerowej/magnetycznego rezonansu jądrowego w okresie włączenia do badania oraz w czasie wizyt kontrolnych. <p>Kryteria wkluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie ozymertynibu; - pacjenci stosujący leki lub suplementy pochodzenia roślinnego, co do których wiadomo, że są potencjalnymi inhibitorami CYP3A4 i potencjalnymi induktorami CYP3A4; - nieoparowana toksyczność związana z wcześniejszym leczeniem o stopniu nasilenia wyższym niż 1. według CTCAE, w

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Analiza o akronimie NOWEL [26]-[32]	Badanie wieloośrodkowe (3 ośrodki kliniczne), obserwacyjne, typu IVC [^] . <u>Częściowo opublikowane (w postaci abstraktu).</u> Czas trwania badania: brak danych.	Pacjenci z niepląskonabłonkowym, uogólnionym (stadium IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w tym z mutacjami EGFR, (ogólna, maksymalna podana w abstraktach liczba pacjentów N=1479 [27], w tym maksymalnie 964 chorych z niepląskonabłonkowym NDRP [28]).	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych.	Brak danych.	- czas przeżycia całkowitego.	<p>momentem rozpoczęcia udziału w badaniu (za wyjątkiem łysienia w 2. stopniu nasilenia); –</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza neuropatia związana ze stosowaniem związków platyny; - mutacje warunkujące oporność na EGFR-TKI (np. insercja w eksonie 20); mutacja T790M dozwolona; - wcześniejsza radioterapia całego mózgu; - niezdolność do podpisania zgody na udział w badaniu; - jakiegokolwiek współistniejące i/lub aktywne nowotwory, które wymagają zastosowania leczenia systemowego w ciągu 2 lat od przyjęcia pierwszej dawki badanego leku; - wszelkie dowody na ciężkie lub niekontrolowane choroby ogólnoustrojowe, w tym niekontrolowane nadciśnienie i czynne krwawice okaleczenia; lub aktywne zakażenia, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B, lub C, zakażenie wirusem HIV, niekontrolowana cukrzyca; - niezdolność do poknięcia tabletki, syndrom niedożywienia, oporne nudności i wymioty, które uniemożliwiłyby prawidłowe wchłanianie ozymertynibu; - wydłużenie odcinka QT >470 ms; - kardiomiopatia istniejąca lub w przeszłości; - śródniąższowa choroba płuc lub poradiacyjne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami istniejące lub w przeszłości; - nadwrażliwość na ozymertynib w przeszłości; - osoby w wieku rozrodczym niestosujące odpowiednich metod antykoncepcyjnych; ciąży lub okres laktacji. <p>Pacjenci z niepląskonabłonkowym, uogólnionym (stadium IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca (w tym z mutacjami w genie dla EGFR), leczeni w 3 ośrodkach klinicznych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Park i wsp. 2018 [33]-[34] (NCT02769286)	<p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena jakości: niemożliwa do przeprowadzenia na podstawie dostępnych danych (niejasne informacje w abstraktach).</p> <p>Badanie eksperymentalne, fazy II, prawdopodobnie jednoosrodkowe, otwarte, nierandomizowane, typu IID^Δ.</p> <p><u>Częściowo opublikowane (w postaci abstraktu).</u></p> <p>Czas trwania badania: brak danych (rekrutacja pacjentów: II 2017-III 2018).</p> <p>Sponsor: Chonnam National University Hospital.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów (na podstawie abstraktu i danych z rejestru badań klinicznych, a więc niepełnych danych o niższej wiarygodności; w rzeczywistości ocena jakości badania może być wyższa).</p>	<p>Schemat leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maksymalnie 21 stosowało ozymertynib (brak danych na temat dawki oraz linii leczenia [26]); - maksymalnie 122 stosowało EGFR-TKI 1. lub 2. generacji (brak danych na temat rodzaju stosowanego EGFR-TKI, dawkowania oraz linii leczenia). <p>Pacjenci wcześniej nieleczeni z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie dla EGFR.</p> <p>Grupa badania: ozymertynib, N=19.</p> <p>Schemat leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ozymertynib w dawce 80 mg/raz na dobę. 	<p>Okres leczenia/obserwacji: do 2 lat.</p>	<p>Brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie; - wrażliwość testów ctDNA; - wskaźnik kontroli choroby; - czas przeżycia wolny od progresji; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek > 18 lat; - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca, niekwalifikujący się do leczenia z zamiarem całkowitej resekcji lub radioterapii; - pacjenci niestosujący wcześniej EGFR-TKI (dozwolone wcześniejsze stosowanie kilku linii cytotoksycznej chemioterapii); - potwierdzenie mutacji aktywującej w genie dla EGFR: G719X, delecja eksonu 19, L858R lub L861Q; - stan sprawności ogólnej według ECOG: 0-2; - przewidywana długość życia ≥ 12 miesięcy; - stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w przypadku chorych w wieku rozrodczym. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie ozymertynibu lub innych EGFR-TKI 3. generacji; - aktualne stosowanie leków lub preparatów ziołowych wpływających na cytochrom CYP3A4; - objawowe, neurologicznie niestabilne przerzuty w OUN; - niestabilne lub ciężkie choroby ogólnoustrojowe, m.in.: nadciśnienie tętnicze, krwawienia, wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, zakażenie wirusem HIV.
Cho i wsp. 2018 [35]-[36] (NCT03424759)	<p>Badanie eksperymentalne, fazy II, wieloosrodkowe, otwarte, jednoramienne, typu IID^Δ.</p>	<p>Pacjenci z histologicznie potwierdzonym przerzutowym lub nawrotnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie</p>	<p>Okres leczenia/obserwacji: średnio 2 lata.</p>	<p>Brak danych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie; - wskaźnik kontroli choroby; - czas przeżycia wolny od progresji; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przerzutowy lub nawracający niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium IV, z mutacjami aktywującymi w genie dla EGFR, innymi niż delecja w eksonie 19, L858R, T790M

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Częściowo opublikowane (w postaci abstraktu).</u></p> <p>Czas trwania badania: brak danych (rekrutacja pacjentów: III 2016-X 2017).</p> <p>Sponsor: Samsung Medical Center.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów (na podstawie abstraktu i danych z rejestru badań klinicznych, a więc niepełnych danych o niższej wiarygodności; w rzeczywistości ocena jakości badania może być wyższa).</p>	<p>dla EGFR, innymi niż delecja w eksonie 19, L858R, T790M oraz insercja w eksonie 20 (63% chorych było leczonych w ramach I linii).</p> <p>Grupa badania: ozymertynib, N=35.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>- ozymertynib w dawce 80 mg/raz na dobe w cyku 21-dniowym, do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.</p>			<p>- czas trwania odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>i insercja w eksonie 20; - wiek ≥ 19 lat; - stan sprawności ogólnej według ECOG: 0-2; - co najmniej 1 mierzalna zmiana nowotworowa; - nielezione, bezobjawowe przerzuty do OUN (dopuszczalne leczenie chirurgiczne, naświetlanie całego mózgu)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wcześniejsza terapia za pomocą leków z grupy EGFR-TKI; - objawowe, niestabilne przerzuty do OUN; - duże zabiegi chirurgiczne w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; - zlokalizowana paliatywna radioterapia w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania - ciężkie choroby ogólnoustrojowe, m.in.: zastoynowa niewydolność serca, cukrzyca, niestabilna dławica piersiowa, nadciśnienie tętnicze, arytmia serca, - śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie.</p>
Oyakawa i wsp. 2017 [37]	<p>Opis przypadku, typ IVD[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena jakości: nie dotyczy.</p> <p>Ocena jakości: nie dotyczy.</p>	<p>Pacjentka z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>- ozymertynib w dawce 80 mg/ raz na dobe.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 34 tygodnie/brak danych.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p>Pacjentka z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca, z delecją w eksonie 19, oraz T790M.</p>
Ancewski Hunter i wsp. 2018 [38]	<p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania: 21.X.2016 – 2.VIII.2017.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena jakości: nie dotyczy.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca, z mutacjami EGFR, N=3.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>- w przypadku wszystkich pacjentów ozymertynib podawano w dawce 80 mg/raz dziennie.</p>	<p><u>Okres leczenia/obserwacji:</u> od 5 do 15 miesięcy; daty wykonania pierwszej i ostatniej wykonanej tomografii komputerowej: 21.X.2016 i 2.VIII.2017.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p>- odpowiedź na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - czas do progresji choroby.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca, z mutacjami EGFR, leczeni ozymertynibem w ramach I linii leczenia.</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

^ Modyfikacja AOTMIT na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 29. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie FLAURA Error! Reference source not found.-[15].

Cecha	Ozymertynib (N=279)	Standardowe EGFR-TKI; gefitynib/ erlotynib (N=277)
Płeć – n (%)		
męska	101 (36%)	105 (38%)
mediana	64	64
Wiek w momencie randomizacji (lata)		
zakres	26–85	35–93
Rasa* – n (%)		
biała	101 (36%)	100 (36%)
azjatycka	174 (62%)	173 (62%)
inna	4 (1%)	4 (1%)
Palenie tytoniu – n (%)		
nigdy	182 (65%)	175 (63%)
aktualnie	8 (3%)	9 (3%)
w przeszłości	89 (32%)	93 (34%)
Stopień sprawności chorych według WHO – n (%)		
0	112 (40%)	116 (42%)
1	167 (60%)	160 (58%)
brak danych	0 (0%)	1 (<1%)
Typ histologiczny nowotworu – n (%)		
<i>adenocarcinoma</i>	275 (99%)	272 (98%)
inny#	4 (1%)	5 (2%)
Ogólna klasyfikacja choroby – n (%)		
przerzutowy^	264 (95)	262 (95%)
miejscowo zaawansowany^^	14 (5%)	15 (5%)
brak danych	1 (<1%)	0 (0%)
trzewne**	94 (34%)	103 (37%)
Przerzuty – n (%)		
do ośrodkowego układu nerwowego	53 (19%)	63 (23%)
Rodzaj mutacji <i>EGFR</i> w momencie randomizacji – n (%)		
delecja w eksonie 19	175 (63%)	174 (63%)
L858R	104 (37%)	103 (37%)
delecja w eksonie 19	158 (57%)	155 (56%)
L858R	97 (35%)	90 (32%)
Rodzaj mutacji <i>EGFR</i> w oznaczeniu centralnym & – n (%)		
brak wykrycia mutacji, nieważny test lub nieodpowiednia/brak próbki	24 (9%)	32 (12%)
Komparatory: EGFR-TKI – n (%)		
gefitynib	-	183 (66%)
erlotynib	-	94 (34%)
Komentarz	Nie przeprowadzono formalnego porównania danych wyjściowych obu grup.	

*rasa inna: czarna, rdzennie amerykańska, rdzenni mieszkańcy Alaski. #u 5 pacjentów (2 w grupie badanej oraz 3 w grupie kontrolnej) zdiagnozowano raka wielkomórkowego; u 3 pacjentów (1 w grupie badanej oraz 2 w grupie kontrolnej) zdiagnozowano raka gruczołowo-płaskonabłonkowego; u 1 pacjenta (w grupie badanej) zdiagnozowano rakowiaka. ^jakiegokolwiek miejsca przerzutów choroby. ^^tylko miejscowo zaawansowane stadium

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



choroby. **obecność przerzutów choroby w: nadnerczach, mózgu, centralnym układzie nerwowym, przewodzie pokarmowym, układzie moczowo-płciowym, wątrobie (w tym pęcherzyku żółciowym), trzustce, otrzewnej lub śledzionie (a także inne miejsca przerzutów takie jak np. oko lub tarczyca). *pacjenci mogli posiadać więcej niż jeden typ mutacji.

Tabela 30. Charakterystyka wyjściowa subpopulacji pacjentów pochodzenia azjatyckiego włączonych do badania o akronimie FLAURA i opisanych w publikacji [7].

Cecha	Ozymertynib (N=162)	Standardowe EGFR-TKI; gefitynib/ erlotynib (N=160)
Płeć – n (%)	61 (38%)	69 (43%)
Wiek w momencie randomizacji (lata): średnia (SD)	62,5 (10,7)	63,2 (11,0)
Rasa – n (%)	162 (100%)	160 (100%)
Narodowość inna niż chińska i japońska – n (%)	71 (44%)	85 (53%)
Palenie tytoniu – n (%)	104 (64%)	95 (59%)
	nigdy	5 (3%)
	aktualnie	60 (38)
	w przeszłości	62 (39%)
Stopień sprawności chorych według WHO – n (%)	97 (60%)	98 (61%)
	0	156 (98%)
	1	4 (3%)
Ogólna klasyfikacja choroby – n (%)	154 (95%)	156 (98%)
	miejscowo zaawansowane	53 (33%)
	trzewne	33 (21%)
	do OUN	14 (9%)
Przerzut – n (%)	25 (15%)	47 (29%)
	do wątroby	130 (81%)
	do kości	30 (19%)
Komparatory: EGFR-TKI – n (%)	-	-
	gefitynib	-
	erlotynib	-

Tabela 31. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie AURA (faza I) [18]-[22].

Cecha	Ozymertynib 80 mg N=30	Ozymertynib 160 mg N=30	Pacjenci z obu grup łącznie N=60
Płeć – n (%)	10 (33%)	5 (17%)	15 (25%)
	żeńską	25 (83%)	45 (75%)
Wiek w momencie randomizacji (lata)	62,5 (40-77)	65,0 (38-91)	63,5 (38-91)
	azjatycka	20 (67%)	43 (72%)
	Indianie Amerykańscy lub alaskańska natywna	1 (3%)	1 (2%)
	biała	8 (27%)	15 (25%)
	brak danych*	1 (3%)	1 (2%)
Stopień sprawności chorych	18 (60%)	16 (53%)	34 (57%)
	0	-	-



Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

Cecha	Ozymertynib 80 mg N=30	Ozymertynib 160 mg N=30	Pacjenci z obu grup łącznie N=60
według WHO – n (%)	12 (40%)	14 (47%)	26 (43%)
Przerzuty do OUN w momencie włączenia do badania – n (%)	7 (23%)	8 (27%)	15 (25%)
Status mutacji T790M (potwierdzony centralnie/lokalnie) – n (%)	4 (13%) 21 (70%) 5 (17%)	1 (3%) 25 (83%) 4 (13%)	5 (8%) 46 (77%) 9 (15%)
Rodzaj mutacji <i>EGFR</i> (potwierdzony centralnie/lokalnie) # – n (%)	11 (36%) 15 (50%) 4 (13%)	15 (50%) 14 (47%) 1 (3%)	26 (43%) 29 (48%) 5 (8%)

*rasa nie była raportowana we wszystkich ośrodkach; ** Przyczyną nieznanego centralnego statusu T790M obejmującej brak danych w bazie, brak nowotworu i niewystarczająca ilość uzyskanego DNA do analizy; #Status mutacji *EGFR* był potwierdzony w lokalnych testach dla 12 pacjentów (20%). Centralnie wykonany test na mutację *EGFR* nie został wykonany u 3 z 60 pacjentów(5%). Wyniki testu na obecność mutacji *EGFR*, przeprowadzonego centralnie, nie były znane w przypadku 9 chorych (15%); ## - inne mutacje obejmowały G719X (n=2); G719X/S7681 (n=2) i L861Q (n=1).

Tabela 32. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Peled i wsp. 2017 [23]-[25].

Cecha	Ozymertynib 80 mg (I linia leczenia) N=15	Ozymertynib 80 mg (II linia leczenia) N=7
Płeć – n (%)	8 (36%)	8 (36%)
Wiek, średnia [lata] (SD)	14 (64%)	14 (64%)
	67,8 (10,4)	67,8 (10,4)

Tabela 33. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Park i wsp. 2018 [33]-[34].

Cecha	Ozymertynib 80 mg N=19
Wiek; mediana (zakres) [lata]	70 (32-84)
Rodzaj mutacji aktywującej w <i>EGFR</i>	11 7 1
Obecność przerzutów do OUN	78,9%

Tabela 34. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Cho i wsp. 2018 [35]-[36].

Cecha	Ozymertynib 80 mg N=35
Płeć – n (%)	63%

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Cecha	Ozymertynib 80 mg N=35
	37%
Wiek; mediana [lata]	59
	19 (54,3%)
Rodzaj mutacji w EGFR	9 (25,7%)
	8 (22,9%)
	3 (8,6%)
Gruczolakorak	97%
Niepalenie tytoniu	43%
Leczenie pierwszej linii	63%

Tabela 35. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uwzględnionych w opisach przypadków: Oyakawa i wsp. 2017 [37] oraz Ancewski Hunter i wsp. 2018 [38].

Cecha	Oyakawa i wsp. 2017 [37] N=1	Ancewski Hunter i wsp. 2018 [38] N=3
Płeć	Żeńska	Pacjent I – płeć żeńska Pacjent II – płeć żeńska Pacjent III – płeć żeńska
Wiek	84 lata	Pacjent I – 33 lata Pacjent II – 64 lata Pacjent III – 51 lat
Typ histologiczny nowotworu	Zaawansowany gruczolakorak płuca	Pacjent I – zaawansowany gruczolakorak płuca (stadium IV) Pacjent II – gruczolakorak płuc Pacjent III – umiarkowanie zróżnicowany gruczolakorak płuca
Rodzaj mutacji EGFR	Delecja w eksonie 19. oraz T790M	Pacjent I - mutacja w eksonie 18 p.G719A oraz T790M; Pacjent II – delecja w eksonie 19 p.L.747_T751del oraz T790M; Pacjent III – mutacja w eksonie 18 p.G719A oraz T790M
Inne dane	Niepaląca, z nadciśnieniem w wywoadzie.	Pacjent I – wcześniej niepaląca, rasa biała Pacjent II – gruczolakorak płuc występujący rodzinnie, rasa biała Pacjent III – paląca, 4 ogniska przerzutowe do mózgu, rasa biała

W analizie o akronimie NOWEL [26]-[32] nie przedstawiono wyjściowej charakterystyki pacjentów.

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań o niższej wiarygodności oraz 2 raporty przypadku:

- 1 eksperymentalne, wielośrodkowe, otwarte, nierandomizowane badanie I fazy o akronimie AURA [18]-[22], w którym w jednym z etapów oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w dwóch dawkach, w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami w *EGFR* (w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono jedynie fazę badania AURA, w której pacjenci otrzymywali ozymertynib w ramach leczenia I linii);
- 1 prospektywne, otwarte, nierandomizowane badanie pilotażowe - Peled i wsp. 2017/2018 [23]-[25], w którym porównywano efekty stosowania ozymertynibu w ramach I linii leczenia oraz w II i kolejnych liniach leczenia, w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami w *EGFR* (w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono jedynie wyniki dla grupy otrzymującej ozymertynib w ramach I linii leczenia);
- 1 obserwacyjne, wielośrodkowe badanie o akronimie NOWEL [26]-[32], w którym omówiono efekty stosowania różnych leków (w tym ozymertynibu i preparatów EGFR-TKI 1. i 2. generacji) u pacjentów z nieplaskonabłonkowym, uogólnionym (stadium IV) niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z różnymi mutacjami, w tym mutacjami w genie *EGFR* (w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono jedynie wyniki dla podgrup otrzymujących ozymertynib i EGFR-TKI 1. i 2. generacji);
- 2 prospektywne, otwarte badania bez grupy kontrolnej, w których stosowano ozymertynib w leczeniu I linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie *EGFR* [33]-[34] oraz [35]-[36];
- 2 opisy przypadków: Oyakawa i wsp. 2017 [37] i Ancewski Hunter i wsp. 2018 [38].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

Tabela 36. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ozymertynybu.

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski		
Badanie o akronimie AURA (I faza) [18]-[22]				
<p>Wieloośrodkowe, dwuramiennie badanie otwarte, fazy I, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynybu stosowanego w dwóch dawkach: 80 mg i 160 mg w populacji dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie <i>EGFR</i>. W opisywanej fazie badania wzięło udział łącznie 60 pacjentów, w tym 30 w grupie otrzymującej ozymertynyb w dawce 80 mg raz na dzień (aktualnie zarejestrowanej) i 30 w grupie przyjmującej badany lek w dawce 160 mg raz na dobę (aktualnie niezarejestrowanej). Leczenie prowadzono do wystąpienia progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1) lub zdarzeń wymagających rezygnacji z udziału w badaniu. Pacjenci mogli stosować ozymertynyb pomimo progresji choroby (potwierdzonej zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1), jedynie w przypadku, gdy w ocenie lekarza badającego leczenie przynosiło wciąż korzyści kliniczne. W niniejszej analizie przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ozymertynybu na podstawie publikacji pełnotekstowej [18], w której podano najnowsze dane zgromadzone do dnia 1 listopada 2016 roku. W momencie odcięcia zbierania danych, 25/60 (42%) pacjentów wciąż stosowało ozymertynyb; w tym 12/30 w dawce 80 mg i 13/30 w dawce 160 mg. Łącznie 35 (58%) pacjentów przerwało leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 24 (40%) z powodu progresji choroby; - 5 (8%) z powodu zdarzeń niepożądanych; - 3 (5%) z powodu decyzji chorych; - 3 (5%) z innych powodów (w tym 1 pacjent ze względu na kliniczną progresję choroby, a 2 pacjentów z powodu rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej). Mediana okresu obserwacji w oparciu o kryteria RECIST wynosiła 19,1 miesiąca (17,0 miesiąca oraz 19,3 miesiąca odpowiednio dla grupy otrzymującej ozymertynyb w dawce 80 mg i 160 mg). Mediana całkowitego czasu leczenia wynosiła 26,3 miesiąca (zakres: 0,5-34,6 miesiąca). 				
<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA (na podstawie najnowszych danych z publikacji pełnotekstowej [18])</p> <p>Dane z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono zarówno oddzielnie, jak i łącznie dla obu ocenianych grup.</p>				
Tabela 37. Skuteczność kliniczna ozymertynybu w ramach pierwszej linii leczenia, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i mutacją <i>EGFR</i>, na podstawie danych z badania AURA [18].				
Punkt końcowy		Ozymertynyb 80 mg N=30	Ozymertynyb 160 mg N=30	Obie grupy łącznie N=60
Najlepsza odnotowana odpowiedź na leczenie – n (%)	Całkowita odpowiedź na leczenie*	0 (0%)	2 (7%)	2 (3%)
	Częściowa odpowiedź na leczenie*	20 (67%)	24 (80%)	44 (73%)
Stabilizacja choroby przez ≥6 tygodni – n (%)		8 (27%)	4 (13%)	12 (20%)
Progresja choroby – n (%)		2 (7%)	0 (0%)	2 (3%)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita + częściowa odpowiedź na leczenie)* – n/N (%) [95% CI]	Niezależnie od mutacji <i>EGFR</i>	20/30 (67%) [47%; 83%]	26/30 (87%) [69%; 96%]	46/60 (77%) [64%; 87%]
	Delecja w eksonie 19 #	8/11 (73%) [39%; 94%]	13/15 (87%) [60%; 98%]	21/26 (81%) [61%; 93%]
<p>Uzyskane wyniki wskazują na silny pozytywny wpływ ozymertynybu na uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie czasu do progresji przy korzystnej tolerancji i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, u nieleczonych chorych z zaawansowanym NDRP i mutacją aktywującą <i>EGFR</i>. Podawanie ozymertynybu w dawce 80 mg raz na dobę jest najbardziej efektywne i taki schemat dawkowania powinien być stosowany w kolejnych badaniach klinicznych (FLAURA). Nie ma żadnych dowodów sugerujących, że pojawienie się mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> jest efektem stosowania ozymertynybu. Ozymertynyb jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym NDRP, z mutacją aktywującą w genie dla <i>EGFR</i>.</p>				

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa			Wnioski	
	L858R #	10/15 (67%) [38%; 88%]	12/14 (86%) [57%; 98%]	22/29 (76%) [57%; 90%]
	Inne mutacje #	2/4 (50%) [7%; 93%]	1/1 (100%) [nd]	3/5 (60%) [15%; 95%]
Wskaźnik kontroli choroby – n/N (%) [95% CI]	28/30 (93%) [78%; 99%]	30/30 (100%) [88%; 100%]	58/60 (97%) [89%; 100%]	
Największa % zmiana w wymiarach głównej zmiany (SD)	-42 (23)	-54 (19)	-48 (22)	
Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (tygodnie)## [95% CI]	6,2 [5,6; 24,7]	6,0 [5,4; 6,1]	6,1 [5,6; 6,4]	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące)##	Mediana [95% CI]	19,3 [12,2; 24,7]	16,7 [9,7; 24,8]	18,0 [12,5; 24,7]
	Maksimum	33,1	27,7	33,1
Pacjenci z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie % [95% CI]	12 miesięcy	79% [54%; 92%]	68% [46%; 83%]	73% [57%; 84%]
	18 miesięcy	53% [29%; 72%]	48% [28%; 66%]	50% [35%; 64%]
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby## (miesiące) [95% CI]	Niezależnie od mutacji EGFR	22,1 [13,7; 30,2]	19,3 [13,7; 26,0]	20,5 [15,0; 26,1]
	Delecja w eksonie 19	-	-	23,4 [15,1; 31,8]
	L858R	-	-	22,1 [12,2; 27,4]
	Inne mutacje	-	-	8,3 [2,8; 19,0]
Odszetek pacjentów żyjących i wolnych od progresji choroby - - % [95% CI]	12 miesięcy	75% [55%; 88%]	69% [49%; 83%]	72% [59%; 82%]
	18 miesięcy	57% [36%; 73%]	55% [36%; 71%]	56% [42%; 68%]

*Potwierdzona odpowiedź na leczenie; # Status mutacji EGFR potwierdzony w lokalnych lub centralnych testach; nd – nie dotyczy/ niemożliwe do obliczenia; # Obliczone przy zastosowaniu metody Kaplana-Meiera.

W momencie odciążenia zbierania danych u 42/60 pacjentów (70%) wystąpiła progresja choroby wg. kryteriów RECIST lub zgon (3 pacjentów zmarło w grupie stosującej ozymertynib w dawce 160 mg). W okresie 4,9 miesiąca (mediana; IQR: 1,8; 11,6 miesiąca) 37/60 (62%) chorych doświadczyło progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST. Spośród pacjentów z progresją choroby, u 4 chorych wykazano progresję do OUN wg kryteriów RECIST (u 3 pacjentów w grupie otrzymującej ozymertynib w dawce 80 mg oraz u 1 chorego w grupie 160 mg). 20/60 (33%) pacjentów (po 10 w każdej z badanych grup) otrzymało inną terapię przeciwnowotworową po progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST (chemioterapię – 14 chorych; EGFR-TKI – 5 chorych; inne metody leczenia – 2 chorych).

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski	
<p>Spośród 38 pacjentów, od których pobrano próbki osocza po progresji choroby, u 50% nie wykryto krążącego DNA nowotworu (ctDNA). U 9/19 chorych wystąpił domniemany mechanizm oporności, w tym amplifikacja <i>MET</i> (n=1), amplifikacja <i>EGFR</i> i <i>KRAS</i> (n=1), mutacja <i>MET</i>, <i>KRAS</i> lub <i>PIK3CA</i> (n=1 dla każdego rodzaju mutacji), mutacja <i>EGFR C797S</i> (n=2), mutacja <i>JAK2</i> (n=1) i insercja eksonu 20 <i>HER2</i> (n=1). Nie wykryto nabytej mutacji T790M.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA na podstawie najnowszych danych z publikacji pełnotekstowej [18]</p> <p>Dane z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono zarówno oddzielnie jak i łącznie dla obu ocenianych grup. Nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniano zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCT CTCAE)</i>, wersja 4.</p> <p>Tabela 38. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu* w ramach pierwszej linii leczenia, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i mutacją <i>EGFR</i>, na podstawie danych z badania AURA [18].</p>			
Punkt końcowy#	Ozymertynib 80 mg N=30	Ozymertynib 160 mg N=30	Obie grupy łącznie N=60
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane – n (%)	30 (100%)	30 (100%)	60 (100%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane potencjalnie związane z leczeniem ##- n (%)	29 (97%)	30 (100%)	59 (98%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 – n (%)	18 (60%)	19 (63%)	37 (62%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane potencjalnie związane z leczeniem, o stopniu nasilenia ≥ 3 ##- n (%)	4 (13%)	7 (23%)	11 (18%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zakończone zgonem – n (%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (2%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane potencjalnie związane z leczeniem, zakończone zgonem – n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane (w tym zakończone zgonem) – n (%)	14 (47%)	9 (30%)	23 (38%)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane potencjalnie związane z leczeniem (w tym zakończone zgonem) ## - n (%)	47 (13%)	1 (3%)	5 (8%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ozymertynibem – n (%)	13 (43%)	11 (37%)	24 (40%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do obniżenia dawki ozymertynibu \$– n (%)	3 (10%)	16 (53%)	19 (32%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ozymertynibem – n (%)	3 (10%)	3 (10%)	6 (10%)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia ozymertynibem, potencjalnie związane z leczeniem ## – n (%)	2 (7%)	1 (3%)	3 (5%)

* Obejmuje zdarzenia niepożądane odnotowane w dniu przyjęcia pierwszej dawki leku lub później, a także do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. # Pacjenci z wieloma zdarzeniami z tej samej kategorii są liczeni tylko jeden raz w tej kategorii. Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi w więcej niż jednej kategorii są liczeni jeden raz w każdej z nich. ## Zgodnie z oceną lekarza badającego; \$ U 3/3 pacjentów w grupie 80 mg dokonano redukcji dawki do 40 mg; 13/14 pacjentów w grupie 160 mg miało jednorazową redukcję dawki do 80 mg, a jeden pacjent miał dwukrotnie obniżoną dawkę, najpierw do 80 mg, a następnie do 40 mg.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa

Wnioski

Tabela 39. Najczęściej występujące (≥15% łącznie, w obu grupach) zdarzenia niepożądane podczas stosowania ozymertynibu* w ramach pierwszej linii leczenia, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i mutacją *EGFR*, na podstawie danych z badania AJRA [18] (suplement).

Punkt końcowy – n (%)	Ozymertynib 80 mg N=30	Ozymertynib 160 mg N=30	Obie grupy łącznie N=60
Wysypka [†]	22 (73%)	26 (87%)	48 (80%)
Biegunka	18 (60%)	26 (87%)	44 (73%)
Suchość skóry [†]	17 (57%)	17 (57%)	34 (57%)
Zaburzenia w obrębie płytki paznokciowej (zanokcica) [†]	12 (40%)	21 (70%)	33 (55%)
Zapalenie jamy ustnej	14 (47%)	16 (53%)	30 (50%)
Zaparcie	12 (40%)	9 (30%)	21 (35%)
Zmęczenie	10 (33%)	10 (33%)	20 (33%)
Obniżenie apetytu	9 (30%)	8 (27%)	17 (28%)
Anemia	7 (23%)	9 (30%)	16 (27%)
Świąd	8 (27%)	8 (27%)	16 (27%)
Kaszel	9 (30%)	6 (20%)	15 (25%)
Nudności	7 (23%)	8 (27%)	15 (25%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	7 (23%)	8 (27%)	15 (25%)
Obniżenie masy ciała	4 (13%)	10 (33%)	14 (23%)
Obniżenie liczby płytek krwi	5 (17%)	7 (23%)	12 (20%)
Wymioty	7 (23%)	5 (17%)	12 (20%)
Obniżenie liczby białych krwinek	4 (13%)	8 (27%)	12 (20%)
Ból brzucha (górną część)	6 (20%)	5 (17%)	11 (18%)
Bezsenność	9 (30%)	2 (7%)	11 (18%)
Gorączka	8 (27%)	3 (10%)	11 (18%)

14.5. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa			Wnioski
Zaburzenia smaku	2 (7%)	8 (27%)	10 (17%)
Ból pleców	4 (13%)	5 (17%)	9 (15%)
Krwawienie z nosa	3 (10%)	6 (20%)	9 (15%)
Pęknięcia skóry	4 (13%)	5 (17%)	9 (15%)

*kategoria obejmuje zgrupowane zdarzenia.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: wysypka, biegunka, suchość skóry, zaburzenia w obrębie płytki paznokcia (zanokcica), zapalenie jamy ustnej, zarcacia i zmęczenie.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki ozymertynib* w ramach pierwszej linii leczenia, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP i mutacją EGFR, na podstawie danych z badania AURA [18] (+ suplement).

Punkt końcowy – n (%)	Ozymertynib 80 mg N=30	Ozymertynib 160 mg N=30
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawki ozymertynibu [#]	3 (10%)	16 (53%)
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	0 (0%)	1 (6%)
Anemia	0 (0%)	1 (6%)
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	0 (0%)	1 (6%)
Zapalenie skóry	0 (0%)	1 (6%)
Trądzikopodobne zapalenie skóry	0 (0%)	1 (6%)
Biegunka	0 (0%)	2 (13%)
Wydłużenie odcinka QT w elektrokardiogramie	0 (0%)	1 (6%)
Zmęczenie	0 (0%)	1 (6%)
Nudności	1 (33%)	1 (6%)
Neutropenia	1 (33%)	0 (0%)
Zaburzenia w obrębie płytki paznokciowej (zanokcica)	0 (0%)	5 (31%)
Wysypka	0 (0%)	4 (25%)
Wysypka plamista	0 (0%)	1 (6%)

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa		Wnioski
Pęknięcia skóry	0 (0%)	1 (6%)
Zapalenie jamy ustnej	0 (0%)	2 (13%)
Trombocytopenia	1 (33%)	0 (0%)

*Pacjenci mogli mieć więcej niż jedno zdarzenie prowadzące do zmniejszenia dawki; # U 3/3 pacjentów w grupie 80 mg dokonano redukcji dawki do 40 mg; 13/14 pacjentów w grupie 160 mg miało pojedynczą redukcję dawki do 80 mg, a jeden pacjent miał dwukrotnie obniżoną dawkę, najpierw do 80 mg, a następnie do 40 mg.

W grupie stosującej ozymertynib w dawce 80 mg u trzech pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do konieczności redukcji dawki; mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki w wyniku zdarzeń niepożądanych wynosiła 1,7 miesiąca. W grupie otrzymującej ozymertynib w dawce 160 mg, łącznie 18 pacjentów (60%) otrzymało dawkę zmniejszoną do 80 mg, z czego u 16 (89%) powodem redukcji dawki były zdarzenia niepożądane; mediana czasu do pierwszej redukcji dawki w wyniku zdarzeń niepożądanych wynosiła 3,1 miesiąca. Trzem pacjentom (10%) w grupie 160 mg zmniejszono dawkę do 80 mg w ciągu pierwszych 7 tygodni leczenia. Mediana względnej intensywności dawki wynosiła 100% (zakres: 50% - 100%) w grupie 80 mg, 88% (zakres: 27% - 100%) w grupie 160 mg, a 100% (zakres: 27% - 100%) dla obu dawek łącznie. Jeden (2%) z 60 pacjentów doświadczył zdarzenia niepożądanego prowadzącego do zgonu, niezwiązanego przyczynowo ze stosowaniem ozymertynibu.

Badanie pilotażowe Peled i wsp., 2017/2018 [23]-[25]

Badanie eksperymentalne fazy II, dwuramiennie, nierandomizowane, z grupami równoległymi, bez zamaskowania, oceniające efekty stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg/dobę w dwóch populacjach pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacjami aktywującymi w genie EGFR oraz bezobjawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego: u chorych wcześniej nieleczonych (grupa I) oraz u chorych uprzednio leczonych za pomocą preparatów z grupy EGFR-TKI (grupa II). **Badanie jest nadal w toku.** W momencie przeprowadzenia częściowej, wstępnej analizy danych w dniu 31 maja 2017 roku [23], do badania zrekrutowano 22 pacjentów (15 w grupie I oraz 7 w grupie II). Wyniki przedstawione w abstrakcie [23] obejmowały łącznie 16 chorych (11 w grupie I oraz 5 w grupie II), a mediana okresu obserwacji wynosiła 6,1 miesiąca (zakres: 1,4-11,4 miesiąca). W 2018 roku ukazał się kolejny abstrakt [24], w którym przedstawiono dane raportowane w okresie obserwacji wynoszącym 43 tygodnie dla 15 pacjentów z grupy I oraz 5 z grupy II.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

W grupie pacjentów stosujących ozymertynib w ramach I linii leczenia, w momencie przeprowadzenia wstępnej analizy (31 maja 2017 roku) wykazano, że:

- wewnątrzczaszkowy współczynnik odpowiedzi na leczenie wynosił 82% (9/11 pacjentów);
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie wynosił 6 tygodni dla wszystkich pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na terapię;
 - mediana PFS nie została osiągnięta;
- zwiększenie dawki ozymertynibu było konieczne w przypadku 2 pacjentów, przy czym nie podano w jakiej grupie [23].

Zaktualizowane wyniki z okresu obserwacji wynoszącego 43 tygodnie i opisane w abstrakcie [24] wykazały:

- wewnątrzczaszkową odpowiedź na leczenie u 73% chorych (11/15 pacjentów);
- zwiększenie dawki ozymertynibu u 2 pacjentów;
- utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie ozymertynibem w dawce 80 mg/dobę u 67% chorych (10/15) w momencie odciążenia danych (30 listopada 2017 roku);
- mediana PFS dla przerzutów do OUN nie została osiągnięta (95% Ci: 232 dni; brak danych).

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Toksyczność terapii ozymertynibem była niska i porównywalna do wcześniej raportowanej (nie przedstawiono dokładniejszych danych).

Stosowanie ozymertynibu u pacjentów z NDRP i bezobjawowymi przerzutami do mózgu wiąże się z uzyskaniem obiecującej wewnątrzczaszkowej odpowiedzi na leczenie, zarówno u pacjentów stosujących ten lek w ramach I, jak i II linii leczenia.

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski
Analiza o akronimie NOWEL [26]-[32]		
<p>Wielośrodkowe, obserwacyjne badanie przeprowadzone w 3 ośrodkach, oceniające efekty stosowania różnych terapii (w tym ozymertynybu i preparatów z grupy EGFR-TKI 1. i 2. generacji) w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym, uogólnionym (stadium IV), niedrobnokomórkowym rakiem płuca, także z mutacjami w genie dla EGFR. Oddzielnie omówiono wyniki dotyczące przeżycia całkowitego określone dla pacjentów stosujących ozymertynyb oraz EGFR-TKI 1. i 2. generacji - nie podano informacji o dawkowaniu, linii leczenia oraz o czasie trwania badania. Niezależnie od rodzaju zastosowanego leczenia w analizie uwzględniono łącznie 1479 pacjentów [27], w tym 964 chorych z niepłaskonabłonkowym NDRP [28].</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono dane raportowane jedynie dla ozymertynybu oraz EGFR-TKI 1. i 2. generacji, pochodzące z abstraktów z 2018 roku, a więc zawierających najprawdopodobniej najbardziej aktualne dane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dane z referencji [26]; zastosowanie ozymertynybu prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) (N=21; mediana OS=55 miesięcy) względem EGFR-TKI 1. i 2. generacji (N=118; mediana OS=22 miesiące; p<0,001). W przypadku pacjentów nieleczonych ozymertynybem parametry HR wynosił 2,77 [95% CI: 1,454; 5,305, p<0,002]; - dane z referencji [27]; zastosowanie ozymertynybu prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (N=19; mediana OS=67 miesięcy) względem EGFR-TKI 1. i 2. generacji (N=121; mediana OS=22 miesiące; p<0,000). W przypadku pacjentów nieleczonych ozymertynybem parametry HR wynosił 4,66 [95% CI: 2,006; 10,81, p<0,000]. <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Brak danych.</p>	<p>Ozymertynyb istotnie wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu do preparatów z grupy EGFR-TKI 1. i 2. generacji, w populacji pacjentów z niepłaskonabłonkowym, uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p>	
<p>Prospektywne, otwarte badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej, dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego oraz danych z rejestru badań klinicznych, w którym oceniano efekty stosowania ozymertynybu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywowującymi w genie dla EGFR, co udokumentowano za pomocą analizy krążącego DNA guza (ctDNA) oraz genotypowania tkanki nowotworowej. Badanie jest nadal w toku.</p> <p>W okresie od lutego 2017 roku do marca 2018, do badania włączono 29 pacjentów z NDRP i mutacjami aktywowującymi w genie <i>EGFR</i>, potwierdzonymi w badaniu ctDNA, a do niniejszej wstępnej analizy włączono 19 chorych (11 z delecją w eksonie 19, 7 chorych z mutacją L858A lub L861Q oraz 1 pacjenta z mutacją G719A). Mediana wieku chorych wynosiła 70 lat (zakres: 32-84), a większość pacjentów miała rozpoznane przerzuty do mózgu (78,9%). Ozymertynyb podawano w dawce 80 mg/dobę. Do pierwszorzędných punktów końcowych poddanych ocenie w badaniu należały: wskaźnik objektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR), czas przeżycia wolny od progresji, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz bezpieczeństwo terapii.</p> <p>W grupie 17 pacjentów, u których możliwa była taka ocena, wskaźnik objektywnych odpowiedzi na leczenie wynosił 64,7% (11/17), a wskaźnik kontroli choroby – 94,1% (16/17). W zależności od rodzaju mutacji, pacjenci z delecją w eksonie 19 wykazywali lepszą odpowiedź na leczenie niż nosiciele mutacji w eksonie 21 tj. L858R/L861Q (88,9% vs 42,9%). W przypadku 14 pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie w obrębie OUN, wskaźnik kontroli choroby w przypadku przerzutów do mózgu wyniósł 100%. Dane dotyczące przeżycia, tym czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie były dojrzałe (10,5%) w momencie opracowywania wyników do niniejszego abstraktu.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Tylko u jednego pacjenta raportowano wystąpienie śródmiąższowego zapalenia płuc związanego z zastosowanym leczeniem o nasileniu ≥ 3 stopnia, co wiązało się z koniecznością wycofania z badania.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Ozymertynyb zastosowany w leczeniu pierwszej linii wykazuje dużą skuteczność kliniczną u chorych z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z mutacjami aktywowującymi w genie dla EGFR, w tym także u pacjentów w starszym wieku oraz z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.</p>	

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>Badanie Cho i wsp., 2018 [35]-[36]</p> <p>Wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej, dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego oraz danych z rejestru badań klinicznych, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu u pacjentów z przerzutowym lub nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie dla <i>EGFR</i> innymi niż: delecja w eksonie 19, L858R, T790M oraz insercja w eksonie 20. Badanie jest nadal w toku.</p> <p>W okresie od marca 2016 roku do października 2017 roku, do badania włączono 35 pacjentów, z średnią wieku wynoszącą 59 lat (63% stanowili mężczyźni, 43% chorych nigdy nie paliło tytoniu, 97% miało rozpoznane gruczolakoraka, a 63% chorych było leczonych w ramach I linii). Zidentyfikowane mutacje obejmowały: G719A/C/D/S/X (54,3%), L861Q (25,7%), S768I (22,9%) i inne (8,6%). Ozymertynib podawano w dawce 80 mg/dobę, do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie oceniany był co 8 tygodni.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie ozymertynibem wynosił 50% (95% CI: 32,8; 67,2%), a wskaźnik kontroli choroby – 88,9% (95% CI: 78,1; 99,7%). U 7 pacjentów (77,8%) z mutacją L861Q wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, a także u 52,6% chorych z mutacją G719A/C/D/S/X oraz 37,5% chorych z mutacją S768I. We wstępnej analizie wykonanej w kwietniu 2018 roku, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 8,2 miesiące (95% CI: 1,9; 14,4), a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie – 9,8 miesięcy (95% CI: 7,6; 12,0).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: wysypka skórna (31,4%), jadłowstręt (22,9%) oraz biegunka (20,0%). Wystąpienie działań/zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia obserwowano u 8 z 35 pacjentów (23%), a wszystkie przypadki zostały skutecznie wyliczone.</p>	<p>Ozymertynib cechuje się wysoką aktywnością w leczeniu NDRP z rzadkimi mutacjami w obrębie genu dla <i>EGFR</i>, a jednocześnie wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa</p>
<p>Oyakawa i wsp., 2017 [37]</p> <p>Opis przypadku 84-letniej, niepalącej kobiety, z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca, z delecją w eksonie 19, genu <i>EGFR</i> oraz T790M, leczonej przez 34 tygodnie ozymertynibem w dawce 80 mg/dobę (prawdopodobnie w ramach I linii). Chora w przeszłości miała problemy z nadciśnieniem.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Brak danych.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>W trakcie badania u pacjentki stwierdzono tachykardię, przy czym czynności życiowe pozostawały w normie. Zgodnie ze skalą Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>New York Heart Association</i>) ciężkość objawów niewydolności serca została oceniona na II (niewielkie upośledzenie aktywności; codzienne czynności powodują pojawienie się objawów; dolegliwości nie występują w spoczynku). Liczba białych krwinek oraz poziom białka C-reaktywnego były w granicach normy. Stężenie troponiny T wyniosło 0,027 mg/ml (przy prawidłowych wartościach 0,0-0,014). Rentgen klatki piersiowej wykazał kardiomegalię (współczynnik sercowo-płucny wyniósł 0,66) oraz łagodny wzrost unaczynienia płuc. W badaniu EKG rytm zatokowy wynosił 110 uderzeń/min bez nieprawidłowości w odcinku ST oraz QT. Przekątkowa echoradiografia wykazała upośledzoną kurczliwość lewej komory (frakcja wyrzutowa 33%) z niewielkim wycięciem osierdziowym. Średnica lewej komory w czasie rozkurczu wyniosła 54 mm z prawidłową grubością ściany. Koronarografia nie ujawniła zwiększenia naczyń wieńcowych. W badaniu serca metodą rezonansu magnetycznego nie wykazano opóźnionej akumulacji kontrastu. W czasie biopsji mięśnia sercowego nie stwierdzono przerostu mięśnia sercowego, zwłóknienia, jednakże zaobserwowano infiltrację limfocytów. Pozytronowa tomografia emisyjna po 15 godzinach wykazała wzrost fludeoksyglukozy F18 w lewym przedsińku i mięśniu lewej komory. U pacjentki zdiagnozowano zapalenie mięśnia sercowego, które należało do grupy spodziewanych objawów, mogących wystąpić w wyniku stosowania ozymertynibu. Przerwano podawanie ozymertynibu i rozpoczęto leczenie furosemidem, enalaprillem i karvedilolem. Po 12 tygodniach frakcja wyrzutowa lewej komory i współczynnik sercowo-płucny nie zmieniły się, jednakże obrzęk twarzy uległ poprawie, a ciężkość objawów niewydolności serca została oceniona na I w skali Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (niewydolność serca, która nie powoduje ograniczenia aktywności fizycznej).</p>	<p>W czasie stosowania ozymertynibu może wystąpić zapalenie mięśnia sercowego, stąd też istotne jest wczesne wykrycie tych objawów oraz zaprzestanie stosowania leku.</p>

14.5. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>Ancevski Hunter i wsp., 2018 [38]</p> <p>Opis trzech pacjentek w wieku 33-64 lat, z gruczolakorakiem płuca, z mutacjami w eksonie 18 (p.G719A) lub 19 (p.L.747_T751del) oraz współistniejącą mutacją T790M, leczonych ozymertynibem w dawce 80 mg/raz na dzień w ramach I linii terapii. Okres obserwacji/leczenia wynosił 5-15 miesięcy; daty pierwszej i ostatniej wykonanej tomografii komputerowej: 21.X.2016 i 2.VIII.2017.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Pacjentka I – 3 tygodnie po rozpoczęciu stosowania ozymertynibu zmniejszyło się nasilenie bólu w klatce piersiowej; po 7 tygodniach leczenia w badaniu za pomocą tomografii komputerowej wykazano zmniejszenie masy pierwotnego guza, węzłów chłonnych w śródpiersiu oraz zanik ognisk choroby w wątrobie. Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, pacjentka uzyskała częściową odpowiedź na leczenie z łączną redukcją sumy wymiarów docelowych ognisk chorobowych o 38%. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się w 5. miesiącu terapii.</p> <p>Pacjentka II – pomimo opóźnienia leczenia i konieczności redukcji dawki ozymertynibu, podczas pierwszej wizyty zaobserwowano odpowiedź na leczenie (23%), z poprawą w obrębie węzłów chłonnych w prawym górnym płacie płuca i zmniejszeniem limfadenopatii. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się w 8. miesiącu od rozpoczęcia terapii.</p> <p>Pacjentka III – po radiochirurgii stereotaktycznej z powodu przerzutów do mózgu, chora rozpoczęła stosowanie ozymertynibu. Tomografia komputerowa wykazała stabilizację choroby (13% redukcję) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., utrzymującą się przez 15 miesięcy, do momentu wystąpienia progresji choroby jedynie do ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Brak danych.</p>	<p>Pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem płuca i somatyczną lub zarodkową mutacją T790M, wykazują odpowiedź na leczenie I linii z zastosowaniem ozymertynibu. Uzyskane wyniki sugerują, że zasadne jest podawanie ozymertynibu w populacji pacjentów z mutacjami EGFR T790M w ramach I linii leczenia.</p>

RECIST- kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach łitych.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą - Zhang i wsp., 2018 [16], Haspinger i wsp., 2015 [17], na których oparto założenie, że gefitynib, erlotynib oraz afatynib wykazują takie same efekty kliniczne, a także wyniki i wnioski z 2 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: Rossi i wsp., 2017 [46], Liao i wsp., 2018 [47] oraz przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową [48], dotyczących zastosowania ozymertynibu.

Tabela 41. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą [16], [17], na których oparto założenie, że gefitynib, erlotynib oraz afatynib wykazują takie same efekty kliniczne, a także przeglądów systematycznych bez metaanalizy [46], [47] i przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową [48] dotyczących zastosowania ozymertynibu.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Przeгляд systematyczny z metaanalizą	Wyniki i wnioski
Zhang i wsp., 2018 [16]	Celem metaanalizy było porównanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa 2 inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI) pierwszej generacji tj. gefitynibu oraz erlotynibu, w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: <i>PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, EMBASE, Ovid MEDLINE</i> , a także <i>Google Scholar</i> w celu odnalezienia wszystkich potencjalnie istotnych badań opublikowanych od 1 stycznia 1990 roku do 1 października 2017 roku. W ramach wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe: <i>gefitynib, erlotynib</i> oraz <i>lung cancer</i> . W celu odnalezienia potencjalnie użytecznych badań przeanalizowano ponadto bibliografie zidentyfikowanych publikacji.	W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano pierwotnie 5829 potencjalnie przydatnych publikacji. W toku selekcji na podstawie tytułów oraz abstraktów, a następnie analizy pełnych tekstów, ostatecznie do metaanalizy zakwalifikowano 40 badań klinicznych uwzględniających łącznie 9376 pacjentów; - 5602 chorych stosujących gefitynib oraz 3774 pacjentów otrzymujących erlotynib. Wśród 40 badań zakwalifikowanych do metaanalizy znajdowały się 3 badania RCT oraz 37 badań retrospektywnych. Wyniki oceny wiarygodności za pomocą skali <i>Jadad</i> oraz NOS (ang. <i>Newcastle-Ottawa scale</i>) wykazały, że 27 badań cechowało się wysoką jakością dowodów naukowych (3 badania RCT uzyskały 4-5 punktów, 6 badań retrospektywnych uzyskało po 9 punktów, a 18 badań retrospektywnych uzyskało po 8 punktów), a 13 badań cechowało się średnim poziomem jakości dowodów naukowych (9 badań retrospektywnych uzyskało po 7 punktów, a 4 badania retrospektywne uzyskały po 6 punktów).	Skuteczność kliniczną porównywanych preparatów EGFR-TKI w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oceniano za pomocą takich parametrów jak: czas przeżycia wolny od progresji (PFS), czas przeżycia całkowitego (OS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz wskaźnik kontroli choroby (DCR).
Ocena w skali AMSTAR: 9 punktów (wysoka)		Kryteria włączenia badań od metaanalizy: - publikacje w języku angielskim; - populacja: pacjenci z histologicznie lub cytologicznie udokumentowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca według <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i> ; - porównanie: gefitynib vs erlotynib;	W 27 badaniach porównywano czas przeżycia wolny od progresji choroby (stopeń heterogeniczności; $p=0,05$, $I^2=32\%$); nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między gefitynibem a erlotynibem w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,04; 95% CI: 0,98; 1,11; $p=0,15$). W 26 badaniach analizowano czas przeżycia całkowitego (stopeń heterogeniczności; $p=0,001$, $I^2=52\%$); nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między gefitynibem a erlotynibem w zakresie czasu przeżycia całkowitego (HR=1,05; 95% CI: 0,93; 1,19; $p=0,46$). W 17 badaniach analizowano wskaźnik odpowiedzi na leczenie (stopeń heterogeniczności; $p=0,31$, $I^2=12\%$); nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między gefitynibem a erlotynibem w zakresie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RR=1,08; 95% CI: 0,99; 1,16; $p=0,07$). W 14 badaniach analizowano wskaźnik kontroli choroby (stopeń heterogeniczności; $p=0,03$, $I^2=46\%$); nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między gefitynibem a erlotynibem w zakresie wskaźnika kontroli choroby (RR=0,97; 95% CI: 0,92; 1,03; $p=0,35$).	Przeprowadzono również porównawczą analizę skuteczności klinicznej gefitynibu oraz erlotynibu w różnych subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych w oparciu o: region, w którym przeprowadzono badanie (Europa, Azja lub Ameryka Północna), stopień zaawansowania nowotworu (IIIB-IV lub I-IV), typ histologiczny guza (niepłaskonabłonkowy, obejmujący typ płaskonabłonkowy lub nieokreślony), linię leczenia (obejmującą I linię, II

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>- punkty końcowe: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), czas przeżycia całkowitego (OS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), wskaźnik kontroli choroby (DCR), a także działania/ zdarzenia niepożądane.</p> <p>Z opracowania wykluczono: przeglądy niezawierające pierwotnych danych liczbowych, metaanalizy, badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, publikacje dostępne tylko w postaci abstraktów.</p> <p>Ekstrakcja danych (pierwszy autor, data publikacji, kraj w którym przeprowadzono badanie, liczba i charakterystyka pacjentów [wiek, płeć, stadium nowotworu, typ histopatologiczny guza, linia leczenia], parametry aktywności terapeutycznej [PFS, OS, ORR, DCR], liczba działań niepożądanych [jakichkolwiek oraz o nasileniu 3-5 stopnia] przeprowadzona została niezależnie przez 2 analityków, a niezgodności między nimi rozstrzygane były przez 3-go analityka.</p>	<p>Lub kolejną linię, tylko I linię, tylko II linię, tylko III linię lub nieokreśloną, mutację <i>EGFR</i> (częściowa, całkowita mutacja lub nieokreślona) oraz schemat badania (badanie RCT lub badanie retrospektywne).</p> <p>Wyniki analizy wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między gefitynibem a erlotynibem w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), czasu przeżycia całkowitego (OS), jak i wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR) w każdej z wyodrębnionych subpopulacji pacjentów.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania gefitynibu oraz erlotynibu porównywano na podstawie oceny częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o 3-5 stopniu nasilenia oraz subanalizy 10 najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W 5 badaniach analizowano częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (stopień heterogeniczności; $p=0,0008$, $I^2=79\%$); nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między gefitynibem a erlotynibem odnośnie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (RR=0,99; 95% CI: 0,87; 1,13; $p=0,94$).</p> <p>W 9 badaniach analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych o 3-5 stopniu nasilenia (stopień heterogeniczności; $p=0,003$, $I^2=66\%$); wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść terapii gefitynibem odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu 3-5 stopnia w porównaniu do erlotynibu (RR=0,53; 95% CI: 0,36; 0,79; $p=0,002$).</p> <p>W niektórych badaniach raportowano przypadki przerwania leczenia/ redukcji dawki stosowanych <i>EGFR-TKI</i> ze względu na wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych. W oparciu o wyniki raportowane w 3 badaniach klinicznych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między gefitynibem a erlotynibem w zakresie ryzyka przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (95% CI: 0,59; 1,62; $p=0,92$). Metaanaliza wyników z 5 badań wykazała, że stosowanie erlotynibu wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem redukcji dawki leku z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu do gefitynibu (95% CI: 0,10; 0,57; $p=0,001$).</p> <p>Porównanie częstości występowania 10 zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanych w badaniach (wysypka skórna, biegunka, nudność/ wymioty, zmęczenie, jadłowstręt, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie jamy ustnej, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, infekcje, neutropenia) wykazało brak istotnych statystycznie różnic między stosowaniem gefitynibu oraz erlotynibu ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia: biegunki, nudności/ wymiotów, jadłowstrętu, śródmiąższowej choroby płuc, wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, infekcji oraz neutropenii o jakimkolwiek stopniu nasilenia. Wykazano, że stosowanie erlotynibu wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia wysypki skórnej (95% CI: 0,72; 0,91; $p=0,0002$), zmęczenia (95% CI: 0,26; 0,90; $p=0,02$) oraz zapalenia jamy ustnej (95% CI: 0,24; 0,67; $p=0,0004$) o jakimkolwiek stopniu nasilenia.</p> <p>Między grupami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p>0,05$) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o 3-5 stopniu nasilenia, takich jak: jadłowstręt, śródmiąższowa choroba płuc, infekcje</p>	

14.6. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>oraz neutropenia. U pacjentów stosujących erlotynib raportowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia wysypki skórnej (95% CI: 0,14; 0,44; $p < 0,00001$), biegunki (95% CI: 0, 32; 0,76; $p = 0,001$), nudności/ wymiotów (95% CI: 0,11; 0,47; $p < 0,0001$), zmęczenia (95% CI: 0,12; 0,76; $p = 0,01$) lub zapalenia jamy ustnej (95% CI: 0,08; 0,99; $p = 0,05$) o 3-5 stopniu nasilenia, w porównaniu do terapii gefitynibem. Jednocześnie, stosowanie erlotynibu w porównaniu do gefitynibu wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wzrostu aktywności enzymów wątrobowych o 3-5 stopniu nasilenia (95% CI: 1,11; 3,71; $p = 0,02$).</p> <p>Podsumowując, gefitynib wykazuje taki sam efekt terapeutyczny jak erlotynib w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, niemniej cechuje się lepszym profilem bezpieczeństwa.</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Haspinger i wsp., 2015 [17]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów (wysoka)</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa chemioterapii lub <i>EGFR</i>-TKI w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca u chorych z mutacjami aktywującymi w genie <i>EGFR</i>.</p>	<p>Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: <i>PubMed</i>, <i>Cancer-Lit</i>, <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane Library</i>, do czerwca 2014 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: "TKI" [Substance Name] and "Carcinoma, NSCLC" [Substance Name]. W celu odnalezienia dodatkowych badań przeszukano abstrakty prezentowane w latach 2008-2014 na konferencjach takich organizacji jak: ASCO, ESMO, <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>, <i>World Conference of Lung Cancer</i>. Nie stosowano ograniczeń co do języka ani statusu publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od metaanalizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja: pacjenci bez względu na wiek i rasę, z histologicznie dokumentowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacjami aktywującymi w genie dla <i>EGFR</i>; - porównanie: standardowa chemioterapia vs <i>EGFR</i>-TKI (erlotynib, gefitynib, afatynib); - punkty końcowe: pierwszorządowy; czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), drugorzędowe; PFS u chorych z określonymi mutacjami, czas przeżycia 	<p>W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 4168 publikacji, spośród których 316 badań określono jako istotne; 240 badań zostało wykluczonych ponieważ nie dotyczyły leczenia pierwszej linii, a 63 publikacje nie stanowiły badań RCT lub nie przeprowadzono w nich randomizacji między grupą stosującą <i>EGFR</i>-TKI, a grupą stosującą chemioterapię. Po analizie pełnych tekstów wykluczono 4 kolejne badania ze względu na brak danych odnośnie mutacji w genie <i>EGFR</i>. Do metaanalizy włączono ostatecznie 9 badań RCT II/III fazy, w których uwzględniono łącznie 1774 pacjentów z nieleczonym wcześniej zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacjami w genie dla <i>EGFR</i>.</p> <p><u>Porównania pośrednie:</u> <i>Gefitynib versus afatynib</i></p> <p>Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy między gefitynibem a afatynibem w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,05; 95% CI: 0,49; 2,24). Stosowanie gefitynibu lub afatynibu wiązało się z porównywalnym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie (RR=0,91; 95% CI: 0,67; 1,23). W zakresie czasu przeżycia całkowitego również nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między gefitynibem a afatynibem (HR=0,91; 95% CI: 0,65; 1,26).</p> <p>Stosowanie gefitynibu w porównaniu do afatynibu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia biegunki (RR=0,29; 95% CI: 0,20; 0,41) oraz wysypki skórnej (RR=0,41; 95% CI: 0,25; 0,65), ale wiązało się także z istotnie większym ryzykiem wzrostu stężenia aminotransferaz wątrobowych (RR=2,02; 95% CI: 1,17; 3,46). Między gefitynibem a afatynibem nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka przerwanienia leczenia (RR=1,70; 95% CI: 1,00; 2,90) oraz zgonu związanego z zastosowanym leczeniem (RR=1,02; 95% CI: 0,78; 1,33).</p> <p><i>Erlotynib versus afatynib</i></p> <p>Między erlotynibem a afatynibem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (HR=0,78; 95% CI: 0,29; 2,11), a także czasu przeżycia całkowitego (HR=1,10; 95% CI: 0,74; 1,64). Przeprowadzone porównanie wskazało również na brak istotnej statystycznie różnicy między dwoma <i>EGFR</i>-TKI odnośnie wskaźnika objektywnej odpowiedzi na leczenie (RR=0,94; 95% CI: 0,65; 1,35).</p> <p>Podobnie jak w przypadku gefitynibu, stosowanie erlotynibu wiązało się z mniejszą częstością występowania biegunki (RR=0,36; 95% CI: 0,25; 0,54) oraz wysypki skórnej (RR=0,41; 95% CI: 0,25; 0,66) w porównaniu do afatynibu. W zakresie ryzyka wzrostu stężenia aminotransferaz wątrobowych (RR=0,88; 95% CI: 0,50; 1,54), ryzyka przerwanienia leczenia (RR=1,73; 95% CI: 0,80; 3,76) lub wystąpienia zgonu związanego z leczeniem (RR=0,36; 95% CI: 0,01; 8,83) nie raportowano istotnych statystycznie różnic między erlotynibem a afatynibem.</p> <p><i>Gefitynib versus erlotynib</i></p> <p>Wyniki przeprowadzonego porównania wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między inhibitorami kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> pierwszej generacji tj. gefitynibem oraz erlotynibem w odniesieniu do czasu przeżycia</p>

14.6. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>całkowitego (OS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR [całkowita, częściowa i/lub stabilizacja choroby]), a także działania/zdarzenia niepożądane.</p> <p>Ekstrakcja danych wykonana została niezależnie przez 2 analityków, a niezgodności między nimi rozstrzygane były przez 3-go analityka.</p>	<p>wolnego od progresji (HR=1,34; 95% CI: 0,63; 2,86), jak i czasu przeżycia całkowitego (HR=0,90; 95% CI: 0,64; 1,27). W zakresie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między preparatami (RR=0,96; 95% CI: 0,69; 1,34).</p> <p>Przeprowadzone porównanie wskazało na brak istotnych statystycznie różnic między gefitynibem a erlotynibem w przypadku oceny ryzyka: wystąpienia biegunki (RR=0,80; 95% CI: 0,63; 1,01), wysypki skórnej (RR=1,00; 95% CI: 0,82; 1,22), przerwania leczenia (RR=0,98; 95% CI: 0,46; 2,08) lub wystąpienia zgonu związanego z zastosowanym leczeniem (RR=2,86; 95% CI: 0,23; 36,17). W porównaniu do erlotynibu terapia gefitynibem wiązała się z istotnie większym ryzykiem wzrostu stężenia aminotransferaz wątrobowych (RR=2,29; 95% CI: 1,63; 3,23).</p> <p>Podsumowując, gefitynib, erlotynib oraz afatynib cechują się taką samą skutecznością kliniczną w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, a także ogólnie porównywalnym profilem bezpieczeństwa, przy czym istnieje różnica w zakresie częstości występowania takich działań niepożądanych jak: biegunka, wysypka skórna oraz wzrost stężenia aminotransferaz wątrobowych.</p>
Przeglądy systematyczne bez metaanalizy			

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Liao i wsp., 2018 [47]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty (niska)</p>	<p>Celem opracowania był przegląd najnowszych badań dotyczących leczenia przerzutów do mózgu w przebiegu zaawansowanego NDRP, przy zastosowaniu chemioterapii, EGFR-TKI, inhibitorów ALK oraz inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego*.</p>	<p><u>Wyszukiwano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania opublikowane w bazach PubMed oraz MEDLINE w okresie od listopada 2014 do listopada 2017; wyszukiwanie wykonano z zastosowaniem słów kluczowych „non-small cell lung cancer”, „brain metastases”, „EGFR mutation”, „ALK rearrangement”, „radiation therapy”; - ręczne przeszukano abstrakty z ważnych konferencji o tematyce onkologicznej. <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - prospektywne badania kliniczne dotyczące roli chemioterapii, EGFR-TKI, inhibitorów ALK oraz inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego w leczeniu przerzutów do mózgu u pacjentów z zaawansowanym NDRP. <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>chemioterapia systemowa; EGFT-TKI 1., 2. i 3. generacji (w tym ozymertynib); EGFR-TKI+sekwencyjna radioterapia; inhibitor ALK; inhibitor punktów kontrolnych układu immunologicznego; inhibitor punktów kontrolnych układu immunologicznego+radioterapia (uwzględniono ponad 20 badań);</p>	<p>U pacjentów niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z objawowymi przerzutami do mózgu, miejscowa terapia pozostaje postępowaniem zalecanym przed ogólnoustrojowym leczeniem I linii.</p> <p>U pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z aktywującymi mutacjami EGFR lub rearanżacją ALK, w ramach I linii leczenia, opcją terapeutyczną pozostają EGFR-TKI lub inhibitory ALK w monoterapii z odroczonej radioterapią mózgu, w szczególności u ściśle monitorowanych chorych. Jednak nadal niezbędne jest prowadzenie prospektywnych badań w celu wyjaśnienia istniejących kontrowersji wokół analizowanego obszaru.</p> <p>W ostatnich latach, w analizach zaplanowanych zgodnie z protokołami lub analizach <i>post-hoc</i>, wykazano wpływ nowych leków z grupy EGFR-TKI oraz inhibitorów ALK na przerzuty do mózgu.</p> <p>Ozymertynib jest EGFR-TKI trzeciej generacji, rekomendowanym w leczeniu pacjentów z zaawansowanym NDRP, z potwierdzoną mutacją EGFR, u których rozwinęła się mutacja T790M, warunkująca oporność wcześniej stosowane EGFR-TKI. Już w badaniach przedklinicznych wykazano wewnątrzczaszkową aktywność tego leku. Wyniki analizy w podgrupach pacjentów ze stabilnymi i bezobjawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, uczestniczących w badaniu ARUA3 wykazały istotnie statystycznie dłuższą medianę PFS u chorych stosujących ozymertynib w porównaniu z standardową chemioterapią w II linii leczenia [8,5 miesiąca vs 4,2 miesiąca; HR=0,32; 95% CI: 0,21-0,49]. Ponadto wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia po 6 miesiącach przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego jest znacznie niższe w grupie stosującej ozymertynib niż w grupie chorych stosujących chemioterapię (11,5% vs 28,2%).</p> <p>W badaniu III fazy o akronimie FLAURA porównywano ozymertynib względem standardowych EGFR-TKI (erlotynibu lub gefitynibu), w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym NDRP, z mutacjami w genie dla EGFR (delecją eksonu 19. lub mutacją L858R eksonu 21). Na podstawie oceny badacza, mediana PFS była dłuższa w grupie stosującej ozymertynib, w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (18,9 miesiąca vs 10,2 miesiąca). Progresa choroby do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) obserwowana była u odpowiednio 6% i 15% pacjentów otrzymujących ozymertynib i standardowe EGFR-TKI. Pacjenci z bezobjawowymi pod względem neurologicznym lub stabilnymi przerzutami do OUN mogli uczestniczyć w badaniu i stanowili 20,9% włączonych chorych. Mediana PFS w subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego była istotnie statystycznie dłuższa w grupie otrzymującej ozymertynib, względem standardowych EGFR-TKI (15,2 miesiąca vs 9,6 miesiąca; HR: 0,47; 95% CI: 0,30-0,74; p<0,001). Analiza <i>post-hoc</i> wykazała, że PFS do Centralnego Układu Nerwowego nie został osiągnięty w grupie stosującej ozymertynib (n=61; 25% pacjentów otrzymało wcześniej radioterapię mózgu), a w grupie przyjmującej standardowe EGFR-TKI wyniósł 13,9 miesiąca (n=67; 24% pacjentów otrzymało wcześniej radioterapię mózgu). Progresa do Centralnego Układu Nerwowego, z wyłączeniem zgonu, rozwinęła się u odpowiednio 20% i 39% chorych leczonych ozymertynibem i standardowymi EGFR-TKI. Analiza ryzyka wykazała prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby do</p>

14.6. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Rossi i wsp., 2017 [46]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 2 punkty (niska)</p>	<p>Celem opracowania był przegląd danych dotyczących właściwości farmakologicznych i efektów zastosowania ozymertynibu w praktyce klinicznej*.</p>	<p>nie przedstawiono oddzielnie pełnej listy włączonych badań).</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z zaawansowanym NDRP i przerzutami do mózgu.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie FLAURA, wymienione w przeglądzie Liao i wsp. 2018.</p>	<p>ośrodkowego układu nerwowego w 6/12 miesiącu u odpowiednio 5%/8% vs 18%/24% pacjentów w grupie stosującej ozymertynib względem standardowych EGFR-TKI.</p> <p>AURA3 oraz FLAURA były dużymi badaniami III fazy; analizy <i>post-hoc</i> wykazały istotny klinicznie efekt wewnątrzczaszkowy ozymertynibu jak również efekt protekcyjny przed przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, bez negatywnego wpływu na PFS. Należy jednakże zaznaczyć, że obrazowe badania mózgu, zarówno wyjściowe jak i w czasie uczestnictwa w badaniach, były obowiązkowe jedynie dla chorych ze znanymi lub spodziewanymi przerzutami do OUN. Ponadto pacjenci, którzy wcześniej przeszli radioterapię mózgu nie byli analizowani oddzielnie, stąd rzeczywisty efekt ochrony przed przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego powinien być nadal badany.</p>
<p>Stosowanie ozymertynibu jest już obecnie standardem postępowania u pacjentów z NDRP z mutacjami w genie dla EGFR, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu standardowych EGFR-TKI w ramach I linii leczenia, z powodu nabytej odporności (mutacji T790M).</p> <p>Korzystne wyniki najnowsze badania o akronimie FLAURA, bezpośrednio porównującego ozymertynib z gefitynibem lub erlotynibem, u pacjentów z mutacjami aktywującymi EGFR mogą wpłynąć na zmianę sposobu postępowania terapeutycznego w ramach I linii leczenia NDRP. Ocena zastosowania ozymertynibu w schematach skojarzonych, w tym z immunoterapią i jako terapia adjuwantowa znajduje się w fazie badań. Uwzględniając najnowsze dane oraz potencjał badań znajdujących się jeszcze w toku, schemat postępowania terapeutycznego u pacjentów z NDRP i mutacją EGFR najprawdopodobniej zmieni się w ciągu najbliższych kilku lat.</p>	<p><u>Wyszukiwano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - publikacje dotyczące zastosowania ozymertynibu (brak szczegółowych danych na temat rodzaju i liczby przeszukanych baz danych), - przeszukano abstrakty z ważnych konferencji o tematyce onkologicznej. <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania dotyczące ozymertynibu, zarówno jego właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych, jak i wyniki oceny efektywności klinicznej oraz dane z obserwacji postmarketingowych (nie przedstawiono jednoznacznej listy badań włączonych). <p><u>Oceniana interwencja:</u> ozymertynib.</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z NDRP</p>	<p>Stosowanie ozymertynibu jest już obecnie standardem postępowania u pacjentów z NDRP z mutacjami w genie dla EGFR, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu standardowych EGFR-TKI w ramach I linii leczenia, z powodu nabytej odporności (mutacji T790M).</p> <p>Korzystne wyniki najnowsze badania o akronimie FLAURA, bezpośrednio porównującego ozymertynib z gefitynibem lub erlotynibem, u pacjentów z mutacjami aktywującymi EGFR mogą wpłynąć na zmianę sposobu postępowania terapeutycznego w ramach I linii leczenia NDRP. Ocena zastosowania ozymertynibu w schematach skojarzonych, w tym z immunoterapią i jako terapia adjuwantowa znajduje się w fazie badań. Uwzględniając najnowsze dane oraz potencjał badań znajdujących się jeszcze w toku, schemat postępowania terapeutycznego u pacjentów z NDRP i mutacją EGFR najprawdopodobniej zmieni się w ciągu najbliższych kilku lat.</p> <p>W przeglądzie przytoczono wyniki jednego z etapów badania I fazy AURA, w ramach którego oceniano efekty stosowania ozymertynibu w dwóch dawkach 80 mg/dobę i 160 mg/dobę, w I linii leczenia u pacjentów z NDRP i mutacjami EGFR. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 67% w grupie stosującej ozymertynib w dawce 80 mg/dzień, 87% w dawce 160 mg/dzień i 77% w obu grupach analizowanych łącznie, a mediana PFS wyniosła odpowiednio 22,1 miesiąca, 19,3 miesiąca i 20,5 miesiąca. Uzyskane rezultaty potwierdziły zasadność stosowania dawki 80 mg/dzień w kolejnych badaniach dotyczących leczenia ozymertynibem w I linii.</p> <p>W randomizowanym, podwójnie zamaskowanym, międzynarodowym badaniu klinicznym III fazy, o akronimie FLAURA, pacjenci z NDRP, nieleczeni wcześniej za pomocą EGFR-TKI, zostali przydzieleni do grupy stosującej ozymertynib w dawce 80 mg/dzień oraz do grupy otrzymującej standardowe EGFR-TKI (erlotynib w dawce 150 mg/dzień lub gefitynib w dawce 250 mg/dzień). Mediana PFS w ocenie lekarza badającego była istotnie statystycznie dłuższa w grupie leczonej ozymertynibem i wyniosła 18,9 miesiąca w porównaniu z 10,2 miesiąca w grupie kontrolnej (otrzymującej erlotynib lub gefitynib) (HR=0,46; 95% CI: 0,37-0,57; p<0,0001). Różnica w PFS na korzyść ozymertynibu była niezależna od rodzaju mutacji aktywującej (delekcji w eksonie 19 czy mutacji</p>	

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>stosujący ozymertynib w ramach I i II linii leczenia.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badania FLAURA oraz AURA, wymienione w przeglądzie Rossi i wsp. 2017.</p>	<p>L858R). ORR wynosił 80% w grupie stosującej ozymertynib i 76% w grupie kontrolnej (OR=1,28; 95% CI: 0,85-1,93), a czas odpowiedzi na leczenie wynosił odpowiednio 17,2 miesiąca i 8,5 miesiąca. W momencie przeprowadzenia wstępnej analizy danych mediana OS nie została jeszcze osiągnięta; jednakże zaobserwowano trend na korzyść ozymertynibu (HR=0,63; 95% CI: 0,45-0,88; p=0,0068, przy czym przyjęty w protokole badania poziom istotności statystycznej wynosi p<0,0015). Profil bezpieczeństwa ozymertynibu był ogólnie porównywalny ze standardowymi EGFR-TKI, przy czym zaobserwowano istotne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia (34% vs 45%) jak również nieistotnie statystycznie niższą częstość przerywania leczenia z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych (13% vs 18%) na korzyść ozymertynibu.</p>
Metaanaliza sieciowa			

14.6. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Lin i wsp., 2018 [48]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 10 punkty (wysoka)</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatów z grupy EGFR-TKI w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego NDRP z mutacjami aktywowującymi w genie dla EGFR.</p>	<p>Metaanaliza przeprowadzona została zgodnie z kryteriami PRISMA.</p> <p>Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: <i>PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, od stycznia 2009 do listopada 2017 roku. W ramach wyszukiwania wykorzystano słowa kluczowe: <i>NSCLC, EGFR, gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, osimertinib, rociletinib, system review, meta-analysis, randomized, trials</i>.</p> <p>Ponadto przeszukano bibliografie zidentyfikowanych publikacji oraz istniejących przeglądów.</p> <p>Przeszukano także abstrakty konferencyjne z ASCO, ESMO oraz <i>World Lung Cancer Conference</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od metaanalizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - prospektywne, randomizowane badania II lub III fazy, porównujące różne EGFR-TKI (ozymertynib, erlotynib, gefitynib, afatynib, dakomitynib) względem siebie lub względem chemioterapii opartej na platynie w leczeniu pierwszej linii, - populacja pacjentów z nowo potwierdzonym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacjami aktywowującymi w genie dla EGFR, 	<p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu i selekcji odnaleziono łącznie 11 badań RCT, które spełniły kryteria włączenia do metaanalizy sieciowej, w których oceniano efekty kliniczne 5 leków z grupy EGFR-TKI: pierwszej generacji – erlotynibu i gefitynibu; drugiej generacji – afatynibu i dakomitynibu oraz trzeciej generacji – ozymertynibu.</p> <p>Wszyscy pacjenci włączeni do ww. badań byli nosicielami mutacji aktywowujących w genie dla EGFR; w >90% przypadkach były to mutacje 19Del oraz L858R.</p> <p>Jakość badań w skali Jadad była wysoka (>3). Do głównych punktów końcowych poddanych ocenie w metaanalizie należały: wskaźnik odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite.</p> <p>Ogólnie, stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej wiązało się z istotnie wyższym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie oraz dłuższym przeżyciem bez progresji choroby niż w przypadku chemioterapii. Preparaty EGFR-TKI drugiej i trzeciej generacji tj. afatynib, dakomitynib oraz ozymertynib były skuteczniejsze niż gefitynib w zakresie dłuższego czasu przeżycia bez progresji, niemniej nie wiązało się to z wyższym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie. W żadnym z przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego.</p> <p>Zarówno gefitynib, jak i erlotynib wpływały na redukcję ryzyka progresji choroby w porównaniu do chemioterapii. W zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji erlotynib wykazywał efekt podobny do gefitynibu (HR=0,94; 95% CI: 0,76; 1,15). Na tej podstawie, skuteczność kliniczną erlotynibu lub gefitynibu określono jako identyczną, a ich zastosowanie oceniano wspólnie jako leczenie „standardowymi” EGFR-TKI.</p> <p>Dodatkowo, wykonane porównanie ww. standardowych EGFR-TKI z afatynibem wskazało na brak istotnych statystycznie różnic między inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR w zakresie PFS (HR=0,96; 95% CI: 0,86; 1,17).</p> <p>W zakresie czasu przeżycia bez progresji (PFS), w porównaniu ze standardowymi EGFR-TKI, największe efekty kliniczne wykazywały: ozymertynib (HR=0,71; 95% CI: 0,54; 0,95) i dakomitynib (HR=0,80; 95% CI: 0,60; 1,06), jakkolwiek różnicę istotną statystycznie obserwowano tylko w przypadku porównania erlotynibu lub gefitynibu względem ozymertynibu. Współczynnik <i>P-score</i> określający prawdopodobieństwo największej skuteczności leczenia wynosił: 91%, 78%, 46% and 35%, odpowiednio dla: ozymertynibu, dakomitynibu, afatynibu oraz standardowych EGFR-TKI. Ranking ten pozostawał niezmienny w przypadku analiz przeprowadzonych w subpopulacji kobiet, mężczyzn, chorych pochodzenia nie-azjatyckiego, chorych nigdy nie palących tytoniu, chorych aktualnie palących, a także niezależnie od rodzaju mutacji aktywowującej w genie <i>EGFR</i>.</p> <p>Wyniki porównania ozymertynibu względem standardowych EGFR-TKI w pogrupach wskazały na istotną statystycznie poprawę parametru PFS u: mężczyzn (HR=0,79; 95% CI: 0,68; 0,92), chorych pochodzenia nie-</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- punkty końcowe: czas przeżycia wolny od progresji (PFS), czas przeżycia całkowitego (OS), wskaźnik odpowiedzi na leczenie (RR), a także działania/zdarzenia niepożądane.</p> <p>Ekstrakcja danych wykonana została niezależnie przez 2 analityków, a niezgodności między nimi rozstrzygane były przez 3-go analityka.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie FLAURA, wymienione w przeglądzie Jin i wsp. 2018.</p>	<p>azjatyckiego (HR=0,63; 95% CI: 0,40; 0,98), palaczy tytoniu (HR=0,73; 95% CI: 0,56; 0,95), a także u nosicieli mutacji Del19 (HR=0,69; 95% CI: 0,54; 0,90).</p> <p>Przewagę ozymertynibu, choć bez osiągnięcia poziomu istotności statystycznie raportowano u: kobiet (HR=0,67; 95% CI: 0,46; 1,00), chorych pochodzenia azjatyckiego (HR=0,75; 95% CI: 0,43; 1,29), chorych niepalących (HR=0,71; 95% CI: 0,50; 1,01) oraz nosicieli mutacji L858A (HR=0,75; 95% CI: 0,53; 1,05).</p> <p>W ramach opracowania nie przeprowadzono porównań pośrednich w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa; zestawiono jedynie działania niepożądane najczęściej raportowane w poszczególnych badaniach klinicznych. W przypadku stosowania ozymertynibu były to: wysypka skórna lub zmiany trądzikopodobne, biegunka oraz suchość skóry. Nie raportowano żadnego przypadku zgonu związanego z wystąpieniem działań niepożądanych w czasie leczenia ozymertynibem.</p> <p>Podsumowując, wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazują jednoznacznie, że ozymertynib jest lepszą opcją terapeutyczną niż inne preparaty EGFR-TKI w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie dla EGFR. Jednocześnie, analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała, że największe korzyści kliniczne z zastosowania ozymertynibu (względem erlotynibu lub gefitynibu) mogą odnosić mężczyźni, chorzy pochodzenia nie-azjatyckiego oraz palacze tytoniu.</p>

*W tabeli przedstawiono przede wszystkim wnioski z przeglądów systematycznych, odnoszące się do zastosowania ozymertynibu w ramach I linii leczenia pacjentów z NDRP.

14.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://www.clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 9 badań nieopublikowanych, dotyczące zastosowania ozymertynibu w leczeniu pierwszej linii u pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywowującymi w genie EGFR. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Tagrisso® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym jego charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 42. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ozymertynibu w ramach pierwszej linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[49]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03460275.</p> <p>Oficjalny tytuł badania: Osimertinib as First-line Therapy for Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC), a Single-Arm, Open-Label, Prospective, Multicenter, Phase II Clinical Trial.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Sun Yat-sen University.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, wielośrodkowe, otwarte, II fazy</p> <p>Planowany okres leczenia/obserwacji: do progresji/8 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - odpowiedź na leczenie.</p>	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 18 do ≤ 75 lat, z nieresekcyjnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym lub nawracającym, nieplaskonabłonkowym NDRP, z mutacją EGFR; - jakakolwiek mutacja EGFR (za wyjątkiem insercji w eksonie 20).</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - mieszaný typ NDRP z drobnokomórkowym rakiem płuca, rak gruczołowo-plaskonabłonkowy z przewagą komponenty plaskonabłonkowej; - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI, takich jak erlotynib i gefitynib; - wcześniejsza terapia systemowa NDRP, w tym chemioterapia cytotoksyczna lub terapia celowana.</p>	100 pacjentów	<p>Ozymertynib stosowany doustnie, w dawce 80 mg raz dziennie, do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu.</p>	26 lutego 2018 - grudzień 2020
[50]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03434418.</p>	Interwencyjne, jednoramienne,	Przed rozpoczęciem	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - uogólniony NDRP (stadium IV);	37 pacjentów.	Ozymertynib (Tagrisso®) stosowany	30 czerwca 2018 – 30

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[51]	<p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Single Arm Phase II Study Of osimertinib in Patients With Stage 4 Non-small Cell Lung Cancer With Uncommon EGFR Mutations.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Duke University.</p> <p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03239340, 2017-002359-27.</p> <p><u>Akronim badania:</u> ELIOS.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multicentre, Open-label, Single-arm, Molecular Profiling Study of Patients With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC Treated With Osimertinib.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca.</p>	<p>prawdopodobnie jednoosobowe, otwarte, II fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 5 lat.</p> <p><u>Najważniejsze ocenie punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie; PFS; OS; profil bezpieczeństwa. <p>Interwencyjne, jednoramienne, wieloosobowe, otwarte, II fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 4,5 roku.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS; - odpowiedź na leczenie; czas do zgonu lub kolejnej linii leczenia; profil bezpieczeństwa. <p>Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, wieloosobowe.</p>	<p>rekrutacji.</p> <p>Rekrutacja w toku.</p> <p>Przed rozpoczęciem rekrutacji.</p>	<p>- potwierdzona nietypowa mutacja EGFR: w eksonie 18 G719X, w eksonie 20 S768I lub w eksonie 21 L861Q (lub obecność ww. mutacji jednocześnie); - wiek ≥ 18 lat.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI; - stosowanie wcześniej więcej niż 2 linii leczenia systemowego; - nieleczone przerzuty do mózgu; - mutacje EGFR: T790M, delekcje w eksonie 19, L858R lub insercje w eksonie 20. <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym NDRP; - wiek ≥ 18 roku życia; - pacjenci z delecją w genie EGFR lub znana mutacją powodującą wrażliwość na EGFR-TKI. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - lokalnie zaawansowany rak płuca kwalifikujący się do operacji i/lub radioterapii; - inny podtyp raka płuca; - pacjenci z insercją eksonu 20 w genie EGFR; - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI; - wcześniejsze stosowanie cytotoksycznej chemioterapii z powodu zaawansowanego NDRP. <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci narodowości chińskiej z NDRP, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ozymertynibu; - pacjenci mogący przyjmować ozymertynib. 	<p>100 pacjentów.</p>	<p>Ozymertynib stosowany doustnie, w dawce 80 mg raz dziennie; w razie konieczności dopuszczona jest redukcja dawki do 40 mg/dobę.</p>	<p>30 maja 2018 – 14 listopada 2022.</p>
[52]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03485326.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multi-Centre, Prospective, Non-</p>		<p>Przed rozpoczęciem rekrutacji.</p>		<p>1700 pacjentów.</p>	<p>Ozymertynib - brak danych na temat dawkowania i sposobu podawania; biorąc pod uwagę, że badanie</p>	<p>30 kwietnia 2018 – 30 czerwca 2021.</p>

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
	<p>Interventional Study to Intensively Monitor the Safety of Osimertinib in Clinical Practice Among Chinese NSCLC Patients An Observational Study Conducted Among Chinese NSCLC Patients to Evaluate Osimertinib Safety Profile in a Real World Setting.</p> <p>Sponsor badania: AstraZeneca.</p>	<p>Planowany okres leczenia/obserwacji: do 30 dni po zakończeniu stosowania osymertynibu lub 12 miesięcy po zrekrutowaniu do badania (w zależności co nastąpi wcześniej).</p> <p>Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - profil bezpieczeństwa.</p>		<p>Najważniejsze kryteria wykluczenia: - uczestnictwo w innych badaniach, które pozwalają na udział w bieżącym badaniu obserwacyjnym.</p>		<p>prowadzone jest w rzeczywistej praktyce klinicznej, można przypuszczać, że jest zgodne z ChPL.</p>	
[53]	<p>Identyfikator badania: NCT02824952.</p> <p>Oficjalny tytuł badania: Neo-adjuvant Trial With AZD9291 in EGFRm+ Stage IIIA/B NSCLC - a Phase 2 Open-label Study.</p> <p>Sponsor badania: Rabin Medical Center.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte, prawdopodobnie jednośrodkowe, fazy II.</p> <p>Planowany okres leczenia/obserwacji: do 12 miesięcy/do 2 lat.</p> <p>Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - odpowiedź na leczenie; PFS.</p>	<p>Przed rozpoczęciem rekrutacji.</p>	<p>Najważniejsze kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat; - pacjenci z NDRP w stadium IIIA/B, wcześniejszej nieleczeni, z mutacją aktywującą EGFR i współistniejącą T790M; rzadkie mutacje aktywujące EGFR są dozwolone; - pacjenci podatni na leczenie chemio-radioterapią.</p> <p>Najważniejsze kryteria wykluczenia: - mutacje powodujące oporność na EGFR-TKI za wyjątkiem mutacji T790M (np. insercje w eksonie 20); - wcześniejsza terapia systemowa z powodu zaawansowanego NDRP; - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI.</p>	40 pacjentów.	<p>Osymertynib (Tagrisso®) stosowany doustnie, w dawce 80 mg raz dziennie, przez 6 lub 12 tygodni.</p>	<p>Listopad 2016 – lipiec 2020.</p>
[54]	<p>Identyfikator badania: NCT02756039.</p> <p>Oficjalny tytuł badania: Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case</p>	<p>Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, wielośrodkowe.</p> <p>Planowany okres</p>	<p>W toku, rekrutacja zakończona.</p>	<p>Najważniejsze kryteria włączenia: - pacjenci leczeni osymertynibem.</p> <p>Najważniejsze kryteria wykluczenia: - brak.</p>	3494 pacjentów.	<p>Osymertynib (Tagrisso®) - brak danych na temat dawkowania i sposobu podawania; biorąc pod uwagę, że badanie</p>	<p>25 maja 2016 – 25 czerwca 2019.</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnonokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
	Investigation). Sponsor badania: AstraZeneca.	<u>leczenia/obserwacji:</u> 12 miesięcy. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - profil bezpieczeństwa.				prowadzone jest w rzeczywistej praktyce klinicznej, można przypuszczać, że jest zgodne z ChPL.	
[55]	Identyfikator badania: NCT02856893; 2016-001834-82. Akronim badania: APPLE. Oficjalny tytuł badania: APPLE Trial: Feasibility and Activity of AZD9291 (Osimertinib) Treatment on Positive PLasma T790M in EGFR Mutant NSCLC Patients. Sponsor badania: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC.	Interwencyjne, randomizowane, prawdopodobnie wielośrodkowe, otwarte badanie w układzie grup równoległych (3 ramiona), fazy II. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 24 miesięcy. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - PFS; odpowiedź na leczenie; czas do progresji choroby do mózgu; OS; profil bezpieczeństwa.	Rekrutacja w toku.	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - gruczolakorak płuca, z najczęstszymi mutacjami powodującymi wrażliwość na EGFR-TKI (delecja w eksonie 19 lub L858R); inne mutacje EGFR - niedozwolone; - uogólniony NDRP (stadium IV); - wiek ≥ 18 lat; - brak wcześniejszego stosowania EGFR-TKI; - dozwolona wcześniejsza terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa co najmniej 12 miesiącami przed włączeniem do badania. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze leczenie systemowe z powodu lokalnie zaawansowanego/przerzutowego NDRP; - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI.	159 pacjentów.	Grupa badana I: ozymertynib (Tagrisso®) stosowany w dawce 60 lub 40 mg raz dziennie do wystąpienia progresji. Grupa badana II: gefitynib (Iressa®) stosowany w dawce 250 mg raz dziennie do momentu potwierdzenia obecności mutacji T790M; następnie ozymertynib (Tagrisso®) stosowany w dawce 60 lub 40 mg raz dziennie do wystąpienia progresji. Grupa badana III: gefitynib (Iressa®) stosowany w dawce 250 mg raz dziennie do wystąpienia progresji, następnie ozymertynib (Tagrisso®) stosowany w dawce 60 lub 40 mg raz dziennie do wystąpienia progresji.	10 października 2017 – grudzień 2027.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[56]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02841579. Akronim badania: AZENT.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase IIa Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Osimertinib With EGFR Mutation-positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer and Concomitant EGFR T790M Mutation at Time of Diagnosis. <u>Sponsor badania:</u> MedSIR.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, prawdopodobnie wielośrodkowe, otwarte, fazy II.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 78 tygodni.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - OS; odpowiedź na leczenie; czas do niepowodzenia leczenia; profil bezpieczeństwa.</p>	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat; - pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP z mutacją aktywującą EGFR oraz współistniejącą mutacją T790M, niekwalifikujący się do leczenia z zamiarem całkowitego wyleczenia.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - inny podtyp NDRP, pacjenci z mieszanym NDRP z dominującą komponentą płaskonabłonkową lub drobnokomórkową; - wcześniejsze stosowanie terapii przeciwnowotworowej z powodu zaawansowanego stadium nowotworu; - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI.</p>	73 pacjentów.	Ozymertynib (Tagrisso®) stosowany doustnie, w dawce 80 mg raz dziennie do 78 tygodni lub do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych działań niepożądanych.	Sierpień 2016 – maj 2022.
[57]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03586453.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase II Study of Osimertinib With On-Biopsy in the First Line Treatment of EGFR Inhibitor naïve Advanced EGFR Mutant Lung Cancer. <u>Sponsor badania:</u> Dana-Farber Cancer Institute.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte, fazy II.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 3 lat.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - odpowiedź na leczenie, w tym najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie; PFS; OS.</p>	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 roku życia; - uogólniony NDRP (stadium IV); - mutacja aktywująca EGFR: delecja eksonu 19, L858R; - obecność zmian mierzalnych; - stan sprawności ogólnej wg ECOG: 0-1; - prawidłowa funkcja wątroby, nerek i szpiku kostnego; - biopsja guza w momencie rozpoczęcia badania i zgoda na kolejną biopsję w czasie wystąpienia progresji.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI lub innych leków „celowanych” oddziałujących na receptory z rodziny ERBB; - wcześniejsza chemioterapia, immunoterapia lub inne metody leczenia przerzutowego stadium nowotworu; - radioterapia, w tym naświetlanie OUN w</p>	30 pacjentów.	Ozymertynib (Tagrisso®) stosowany doustnie, raz dziennie w cyklu 28-dniowym; dawkowanie zgodne z protokołem badania.	Sierpień 2018 – marzec 2023.



Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				czasie 2 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki.			

*w niniejszej tabeli przedstawiono najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia jedynie dla kohorty stosującej ozymertynib w ramach I linii leczenia. EGFR-TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu; OS – (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite; PFS – (ang. *progression free survival*) przeżycie wolne od progresji choroby; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuc.

14.8. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

14.8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa ozymertynybu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Tagrisso® [39], planu zarządzania ryzykiem dla produktu Tagrisso® [41], Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [40], danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [43], ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Tagrisso® zamieszczonej na stronie agencji FDA [42], a także 2 przeglądów systematycznych z agregacją danych z 2 badań RCT [44], [45].

Na podstawie powyższych źródeł, ocenę profilu bezpieczeństwa ozymertynybu w monoterapii, w pierwszej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z potwierdzoną mutacją aktywującą w genie *EGFR*, dodatkowo rozszerzono z uwzględnieniem ogólnej populacji chorych stosujących ten lek, niezależnie od linii leczenia (II lub kolejne).

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso® (ozymertynyb) [39]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR

Przedstawione dane pochodzą od 1142 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w *EGFR*, którzy przyjmowali Tagrisso® w dawce 80 mg na dobę w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3 (FLAURA w leczeniu pierwszej linii i AURA3 - tylko druga linia leczenia), w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex oraz AURA2 - druga lub dalsza linia leczenia) i w jednym badaniu 1 fazy (AURA1, pierwsza lub dalsza linia leczenia). Większość działań niepożądanych charakteryzowała się 1 lub 2 stopniem nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były biegunka (49%) oraz wysypka (47%). Działania niepożądane 3. oraz stopnia 4. stopnia nasilenia w obu badaniach raportowano odpowiednio u 9,7% oraz u 0,9% chorych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 2,1% pacjentów, a zaprzestanie stosowania z powodu działań niepożądanych było konieczne u 4,3% chorych.

Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc (ILD), ILD spowodowana stosowaniem leków, popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami, lub z jakimikolwiek objawami klinicznie czynnej ILD byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia ujawnionymi w spoczynkowym elektrokardiogramie (EKG) (np. odstęp QTc dłuższy niż 470 ms) byli również wykluczeni z udziału w tych badaniach. U pacjentów oceniano lewokomorową frakcję wyrzutową (ang. *left ventricular ejection fraction*; LVEF) w czasie badań przesiewowych, a następnie co 12 tygodni.

Działania niepożądane zostały przyporządkowane kategoriom częstości występowania, o ile było to możliwe w oparciu o częstość występowania porównywalnych zdarzeń niepożądanych w połączonym zbiorze danych u 1142 pacjentów z NDRP z mutacją w genie *EGFR*, którzy przyjmowali produkt leczniczy Tagrisso® w dawce 80 mg na dobę w badaniach FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 oraz AURA1.

Działania niepożądane zostały wyszczególnione z podziałem na klasy układów i narządów według Słownika medycznego do celów urzędowych (MedDRA). W ramach każdej klasy układów i narządów niepożądane reakcje na lek są uporządkowane według ich częstości występowania, przy czym te występujące najczęściej podane zostały jako pierwsze. W ramach każdej podgrupy częstości występowania, niepożądane reakcje na lek zostały przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości (nasilenia). Ponadto, odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu kategoria częstości występowania jest oparta na konwencji CIOMS III i określana jest jako występowanie ADR: bardzo często ($u \geq 1/10$); często ($u \geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($u \geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($u \geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($u < 1/10000$); częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 43. Działania niepożądane zgłaszane łącznie w badaniach klinicznych FLAURA i AURA^a, obejmujących populację pacjentów z NDRP, z potwierdzoną mutacją *EGFR*, stosujących produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) zarówno w I, II jak i w kolejnych liniach leczenia.

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ^b	Częstość występowania w stopniu 3 lub wyższym wg CTCAE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc ^c	Często (3,9%) ^d	1,5%
	Biegunka	Bardzo często (49%)	1,2%
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często (20%)	0,2%
	Zapalenie rogówki ^e	Niezbyt często (0,7%)	0,1%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^f	Bardzo często (47%)	0,9%
	Suchość skóry ^g	Bardzo często (33%)	0,1%
	Zanokcica ^h	Bardzo często (31%)	0,3%
	Świąd ⁱ	Bardzo często (17%)	0,1%
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT ^j	Niezbyt często (0,9%)	
Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE	Zmniejszenie liczby płytek krwi ^k	Bardzo często (54%)	1,6%
	Zmniejszenie liczby leukocytów ^k	Bardzo często (68%)	1,5%
	Zmniejszenie liczby limfocytów ^k	Bardzo często (67%)	7,2%
	Zmniejszenie liczby neutrofilii ^k	Bardzo często (35%)	4,1%

a) Dane skumulowane z badań klinicznych FLAURA i AURA (AURA3, AURA-ex, AURA2 i AURA1); przedstawiono wyłącznie zdarzenia odnotowane u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Tagrisso® jako losowo przydzielone leczenie; b) Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.0.; c) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc; d) Zgłoszono wystąpienie 5 przypadków stopnia 5. wg CTCAE (zgon); e) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki, nadżerka (erozja) rogówki, uszkodzenie nabłonka rogówki; f) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych odnoszących

się do zdarzeń niepożądanych o charakterze wysypki: wysypka; wysypka uogólniona; wysypka rumieniowa; wysypka plamista; wysypka plamisto-grudkowa; wysypka grudkowa; wysypka krostkowa; wysypka ze świądem; wysypka pęcherzowa; wysypka pęcherzykowa; rumień; zapalenie mieszków włosowych; trądzik; zapalenie skóry; trądzikopodobne zapalenie skóry; wykwity polekowe; nadżerka skórna; g) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: sucha skóra, pęknięcia skóry, suchość skóry, wyprysk skórny; skóra pergaminowa; h) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: zaburzenia łożyska paznokci, zapalenie łożyska paznokci, zakażenie łożyska paznokci, odbarwienie/przebarwienie paznokci, zaburzenia paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, dystrofia paznokci, zakażenie paznokci, bruzdy paznokci, łamliwość paznokci, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, odpadanie paznokci, rozmiękanie paznokci, zanokcica; i) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: świąd, świąd uogólniony, świąd powiek; j) Odpowiada częstości występowania u pacjentów wydłużenia odstępu QTcF >500 ms; k) Odpowiada występowaniu odchyłeń od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

Obserwacje dotyczące bezpieczeństwa w jednoramiennych badaniach klinicznych fazy 2 AURAex oraz AURA2 były zasadniczo spójne z obserwowanymi w grupie pacjentów otrzymujących Tagrisso® w badaniu AURA3. Nie obserwowano dodatkowego lub niespodziewanego działania toksycznego, a działania niepożądane występowały w sposób zgodny z przewidywaniami w odniesieniu do rodzaju, stopnia nasilenia oraz częstości występowania.

Opis wybranych działań niepożądanych

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)

W badaniach FLAURA i AURA częstość występowania ILD wynosiła 10,4% wśród pacjentów pochodzenia japońskiego, 1,8% wśród Azjatów pochodzenia niejapońskiego oraz 2,8% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego. Mediana czasu do wystąpienia ILD lub działania niepożądanego podobnego do ILD wynosiła 85 dni.

Wydłużenie odstępu QTc

Spośród 1142 pacjentów uczestniczących w badaniach FLAURA i AURA leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w dawce 80 mg, u 0,9% pacjentów (n=10) stwierdzono odstęp QTc dłuższy niż 500 ms, a u 3,6% pacjentów (n=41) doszło do wydłużenia odstępu QTc względem wartości wyjściowej o więcej niż 60 ms. Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej produktu leczniczego Tagrisso® przewidywane jest, zależne od stężenia leku, zwiększenie wydłużenia odstępu QTc. W badaniach FLAURA lub AURA nie zgłaszano występowania zaburzeń rytmu serca związanych ze zmianami odstępu QTc.

Działania niepożądane dotyczące przewodzenia pokarmowego

W badaniach FLAURA i AURA, biegunka występowała u 49% pacjentów, z czego u 39% w stopniu 1, u 8,0% w stopniu 2, a u 1,2% w stopniu 3 nasilenia. Nie zgłoszono zdarzeń w stopniu 4 lub 5. Zmniejszenie dawki było konieczne u 0,2% pacjentów, natomiast przerwanie dawkowania u 1,4% pacjentów. W jednym przypadku (0,1%) konieczne było zakończenie leczenia. W badaniu FLAURA i AURA3, mediana czasu do wystąpienia biegunki wynosiła odpowiednio 19 dni i 22 dni, natomiast mediana czasu trwania zdarzeń w stopniu 2 wynosiła odpowiednio 19 dni i 6 dni.

Zdarzenia hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem Tagrisso® na wczesnym etapie leczenia w badaniach laboratoryjnych obserwowano zmniejszenie mediany liczby leukocytów, limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi, które ustabilizowało się z czasem i pozostawało powyżej dolnej granicy normy. Zgłaszano zdarzenia niepożądane leukopenii, limfopenii, neutropenii i małopłytkowości, z których większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie prowadziła do przerwania podawania leku.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu FLAURA i AURA3 (n=1142) 43% stanowiły osoby w wieku 65 lat lub starsze, a 13% stanowiły osoby w wieku 75 lat lub starsze. W porównaniu z osobami młodszymi (w wieku <65 lat), wśród pacjentów w wieku ≥65 lat u większej liczby pacjentów zgłaszano działania niepożądane, które prowadziły do modyfikacji dawki leku badanego (przerwanie stosowania leku lub zmniejszenie dawki) (13,4% versus 7,6%). Rodzaje zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były podobne, niezależnie od wieku pacjentów. Starsi pacjenci częściej w porównaniu z pacjentami młodszymi zgłaszali działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (13,4% w porównaniu do 9,3%). Między pacjentami starszymi a młodszymi nie stwierdzono zasadniczo różnic pod względem skuteczności działania leku. Podobny układ wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności obserwowano w analizie badań AURA fazy 2.

Mała masa ciała

Pacjenci o małej masie ciała (<50 kg), przyjmujący produkt leczniczy Tagrisso® 80 mg, zgłaszali częściej działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (52% w porównaniu do 35%) i wydłużenie odstępu QTc (14% w porównaniu do 4%) niż pacjenci o większej masie ciała (≥50 kg).

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Tagrisso® niewielka liczba pacjentów była leczona produktem leczniczym Tagrisso® w dawkach dobowych do 240 mg bez występowania objawów toksyczności ograniczających dawkę. W tych badaniach u pacjentów, którzy byli leczeni produktem leczniczym Tagrisso® w dawkach dobowych 160 mg oraz 240 mg nastąpiło zwiększenie częstości występowania oraz nasilenia szeregu typowych zdarzeń niepożądanych wywoływanych przez inhibitory domeny kinazy tyrozynowej EGFR (przede wszystkim biegunki oraz wysypki skórnej) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi lek w dawce 80 mg. Dostępne jest ograniczone doświadczenie dotyczące przypadków niezamierzonego przedawkowania u ludzi. Wszystkie przypadki były odosobnionymi incydentami u pacjentów, którzy omyłkowo przyjęli dodatkową dawkę produktu leczniczego Tagrisso®, bez jakichkolwiek konsekwencji klinicznych. W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Tagrisso® nie jest dostępne żadne swoiste leczenie. W przypadku podejrzenia przedawkowania,

należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tagrisso® i wdrożyć odpowiednie postępowanie objawowe.

Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne ozymertynybu zostały scharakteryzowane u osób zdrowych oraz u pacjentów z NDRP. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że pozorny klirens osoczowy ozymertynybu wynosi 14,3 l/h, pozorna objętość dystrybucji wynosi 918 l, a biologiczny czas półtrwania w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 44 godziny. Wartości AUC oraz C_{max} zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 20 do 240 mg. Podawanie ozymertynybu raz na dobę skutkuje w przybliżeniu 3-krotną kumulacją, przy czym ekspozycja właściwa dla stanu stacjonarnego jest osiągnięta do 15. dnia podawania produktu leczniczego. W stanie stacjonarnym stężenia leku krążącego w osoczu typowo utrzymują się w zakresie do 1,6-krotności kumulacji po podawaniu leku co 24 godziny.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Tagrisso®, maksymalne stężenie ozymertynybu w osoczu było osiągane po czasie (min-max) t_{max} o medianie wynoszącej 6 (3-24) godzin, przy czym u niektórych pacjentów obserwowano szereg maksimów w czasie pierwszych 24 godzin. Bezwzględna biodostępność produktu leczniczego Tagrisso® wynosi 70% (90% CI; 67, 73). Na podstawie klinicznego badania farmakokinetycznego u pacjentów przyjmujących lek w dawce 80 mg stwierdzono, że przyjmowanie pokarmu nie zmienia biodostępności ozymertynybu w klinicznie istotnym stopniu (zwiększenie AUC o 6% (90% CI -5, 19) oraz zmniejszenie C_{max} o 7% (90% CI -19, 6)). U zdrowych ochotników, którym podawano tabletkę 80 mg w warunkach podwyższonego pH soku żołądkowego w wyniku podawania omeprazolu przez 5 dni, ekspozycja na ozymertynyb pozostawała niezmienną (zwiększenie AUC oraz C_{max} odpowiednio o 7% oraz 2%), a 90% CI dla współczynnika ekspozycji zawierał się w granicach 80-125%.

Dystrybucja

Oszacowana w populacji średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) ozymertynybu wynosi 918 l, co wskazuje na bardzo znaczną kumulację leku w tkankach. W warunkach *in vitro*, wiązanie białek osocza przez ozymertynyb wynosi 94,7% (5,3% wolnego). Wykazano również, że ozymertynyb wiąże się kowalencyjnie z białkami osocza szczura i człowieka, ludzkimi albuminami surowicy, a także z komórkami wątrobowymi szczura i człowieka.

Metabolizm

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że ozymertynyb jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A4 oraz CYP3A5. Jednakże na podstawie aktualnie dostępnych danych, nie można całkowicie wykluczyć alternatywnych szlaków metabolicznych. Na podstawie wyników badań *in vitro* zidentyfikowano

następnie 2 farmakologicznie czynne metabolity (AZ7550 oraz AZ5104) w osoczu gatunków zwierząt testowanych w badaniach nieklinicznych oraz u ludzi po doustnym podaniu ozymertynibu; metabolit AZ7550 wykazuje podobny profil farmakologiczny do profilu produktu leczniczego Tagrisso®, podczas gdy metabolit AZ5104 wykazuje większą siłę oddziaływania wobec *EGFR*, zarówno zmutowanych, jak i typu dzikiego. Oba metabolity pojawiają się powoli w osoczu po podaniu produktu leczniczego Tagrisso® u pacjentów, przy czym mediana czasu (min-max) t_{max} wynosi odpowiednio 24 (4-72) oraz 24 (6-72) godziny. W osoczu człowieka macierzysty związek ozymertynibu stanowił 0,8%, a 2 metabolity stanowiły 0,08% oraz 0,07% całkowitej radioaktywności, przy czym większość radioaktywności jest kowalencyjnie związana z białkami osocza. Średnia geometryczna ekspozycji na zarówno AZ5104 jak i AZ7550, na podstawie oznaczeń AUC, stanowiła w przypadku każdego z tych metabolitów w przybliżeniu 10% ekspozycji na ozymertynib w stanie stacjonarnym. Główny szlak metaboliczny ozymertynibu stanowi utlenianie oraz dealkilacja. Co najmniej 12 składników obserwowano w zbiorczych próbkach moczu oraz kału u ludzi, przy czym 5 składników stanowiło >1% dawki, spośród których niezmienny ozymertynib, AZ5104 oraz AZ7550 stanowiły w przybliżeniu 1,9, 6,6 oraz 2,7% dawki, podczas gdy koniugat cysteinylowy (M21) oraz nieznan metabolit (M25) stanowiły odpowiednio 1,5% oraz 1,9% dawki.

Na podstawie wyników badań *in vitro* wiadomo, że ozymertynib jest kompetycyjnym inhibitorem CYP 3A4/5, lecz nie CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 2E1 w klinicznie istotnych stężeniach. Na podstawie wyników badań *in vitro* wiadomo, że w klinicznie istotnych stężeniach ozymertynib nie jest inhibitorem UGT1A1 oraz UGT2B7 w wątrobie. Jelitowe hamowanie UGT1A1 jest możliwe, lecz jego kliniczny wpływ jest nieznan.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg 67,8% dawki stwierdzano w kale (1,2% w postaci substancji macierzystej), podczas gdy 14,2% podanej dawki (z czego 0,8% w postaci substancji macierzystej) wykrywano w moczu do 84 dnia po pobraniu próbki. Niezmienny ozymertynib stanowił w przybliżeniu 2% wydalanych substancji, z czego 0,8% w moczu a 1,2% w kale. Interakcje z białkami transportowymi W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib nie jest substratem dla OATP1B1 oraz OATP1B3. W warunkach *in vitro*, ozymertynib nie hamuje OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 oraz MATE2K w klinicznie istotnych stężeniach.

Oddziaływanie ozymertynibu na P-gp oraz BCRP

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że ozymertynib jest substratem dla glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistant protein, BCRP), lecz nie przewiduje się występowania klinicznie istotnych interakcji międzylekowych między ozymertynibem a substancjami czynnymi po stosowaniu produktu w dawkach klinicznych. Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdzono, że ozymertynib jest inhibitorem BCRP i glikoproteiny P (P-gp). Nie badano interakcji z innym niż CYP3A4 enzymem regulującym receptor dla pregnanu X.

Szczególne grupy pacjentów

Analizy farmakokinetyki populacyjnej (n=1367) nie ujawniły klinicznie istotnych zależności między przewidywaną ekspozycją w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) a wiekiem (zakres wieku: 25 do 91 lat), płcią (65% stanowiły kobiety), pochodzeniem etnicznym (z uwzględnieniem pacjentów rasy białej, orientalnej, pochodzenia japońskiego, pochodzenia chińskiego, a także pacjentów nie-białych nie-Azjatów), linią leczenia oraz statusem pacjenta ze względu na palenie tytoniu (n=34 aktualni palacze, n=419 uprzedni palacze). Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazała, że masa ciała jest istotną zmienną towarzyszącą, a w zakresie masy ciała od 88 kg do 43 kg spodziewana zmiana AUC_{ss} ozymertynibu wynosi odpowiednio mniej niż 20% (kwantyle 95% do 5%) przy porównaniu z AUC_{ss} dla mediany masy ciała wynoszącej 61 kg. Uwzględniając skrajne wartości masy ciała, z zakresu <43 kg do >88 kg, ilości względne metabolitu AZ5104 wynosiły odpowiednio od 11,8% do 9,6%, podczas gdy ilości względne metabolitu AZ7550 były w zakresie od 12,8% do 8,1%. Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej stwierdzono, że stężenie albumin w surowicy jest istotną zmienną towarzyszącą, ze spodziewaną zmianą AUC_{ss} ozymertynibu <30% w zakresie stężenia albumin w surowicy odpowiednio od 29 do 46 g/l (kwantyle 95% do 5%) przy porównaniu z AUC_{ss} dla mediany stężenia albumin w surowicy wynoszącej 39 g/l. Zmiany ekspozycji z powodu różnic masy ciała lub stężenia albumin w surowicy nie są uważane za klinicznie istotne.

Zaburzenie czynności wątroby

Ozymertynib jest eliminowany głównie za pośrednictwem wątroby i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby możliwe jest zwiększenie ekspozycji na lek. Nie zostało przeprowadzone badanie farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono żadnych zależności między wskaźnikami czynności wątroby (AlAT, AspAT, bilirubina) a ekspozycją na ozymertynib. Wykazano wpływ na farmakokinetykę ozymertynibu markera zaburzenia czynności wątroby, jakim jest stężenie albumin w surowicy. Badania kliniczne, które zostały przeprowadzone wykluczały z udziału pacjentów z aktywnością AspAT lub AlAT >2,5-krotności górnej granicy normy (GGN), lub jeżeli podwyższona aktywność spowodowana podstawową chorobą nowotworową była >5,0-krotności GGN (górnej granicy normy), lub stężenie bilirubiny całkowitej było >1,5-krotności GGN. W oparciu o analizę farmakokinetyczną ekspozycja na ozymertynib u 134 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 8 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby oraz u 1216 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby była podobna. Brak dostępnych danych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Zaburzenie czynności nerek

Nie zostało przeprowadzone badanie farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej 593 pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CL_{cr} [klirens kreatyniny] od 60 do mniej niż 90 ml/min), 254 pacjentów z umiarkowanym

zaburzeniem czynności nerek (CLCr od 30 do < niż 60 ml/min), 5 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CLCr od 15 do < niż 30 ml/min) oraz 502 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CLCr większy lub równy 90 ml/min), stwierdzono, że ekspozycje na ozymertynib są podobne. Ciężkie zaburzenie czynności nerek może wpływać na eliminację produktów leczniczych wydalanych przy udziale wątroby. Pacjenci z kliresem kreatyniny (CLCr) poniżej 15 ml/min nie byli włączeni do udziału w badaniach klinicznych.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Główne obserwacje poczynione w badaniach toksyczności dawek powtarzanych przeprowadzonych na szczurach i psach obejmowały zmiany zanikowe, zapalne i (lub) zwyrodnieniowe nabłonków rogowki (z towarzyszącymi zaburzeniami przejrzystości i zmętnieniem rogowki u psów w badaniu okulistycznym), przewodu pokarmowego (w tym języka), skóry, a także męskich i żeńskich narządów płciowych i dróg rodnych, z wtórnymi zmianami w śledzionie. Te zmiany występowały przy stężeniach w osoczu mniejszych niż obserwowane u pacjentów przyjmujących lek w dawce terapeutycznej 80 mg. Zmiany obecne po 1 miesiącu podawania produktu były zasadniczo odwracalne w czasie do 1 miesiąca po zaprzestaniu podawania produktu, za wyjątkiem częściowego ustąpienia niektórych zmian w rogowce. Ozymertynib przenikał barierę krew-mózg u małpy makaka (podanie dożylnie), szczura i myszy (podanie doustne). Dane z badań nieklinicznych wskazują, że ozymertynib i jego metabolit (AZ5104) hamują kanał h-ERG i nie można wykluczyć wpływu na wydłużenie odstępu QTc.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Nie przeprowadzono badań nad działaniem rakotwórczym ozymertynibu. Podczas badań *in vitro* oraz *in vivo* ozymertynib nie powodował uszkodzeń materiału genetycznego.

Toksyczne oddziaływanie na płodność

Stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe w jądrach szczurów i psów podlegających ekspozycji na ozymertynib przez ≥ 1 miesiąc oraz zaobserwowano zmniejszenie płodności samców szczura po ekspozycji na ozymertynib przez 3 miesiące. Te zmiany obserwowano przy klinicznie istotnych poziomach stężeń w osoczu. Zmiany histopatologiczne stwierdzane w jądrach po podawaniu leku przez 1 miesiąc były odwracalne u szczurów; jednakże, nie można definitywnie stwierdzić odwracalności tych zmian u psów. Na podstawie badań w modelu zwierzęcym ustalono, że płodność u samic może być upośledzona pod wpływem leczenia ozymertynibem. W badaniach toksyczności dawek powtarzanych u samic szczura poddanych ekspozycji na ozymertynib przez ≥ 1 miesiąc na klinicznie istotnym poziomie stężeń w osoczu, obserwowano zwiększoną częstość występowania okresu bezruchowego, zwyrodnienia ciałek żółtych w jajnikach oraz ścięczenie nabłonka macicy i pochwy. Zmiany w jajnikach obserwowane po podawaniu leku przez 1 miesiąc były odwracalne. W badaniu nad płodnością u samic szczura wykazano, że podawanie ozymertynibu w dawce 20 mg/kg/dobę (odpowiadającej rekomendowanej dawce dobowej w zastosowaniach klinicznych wynoszącej 80 mg)

nie wywierało wpływu na cykl rujowy oraz na liczbę samic zachodzących w ciążę, lecz powodowało wczesne obumarcie płodów. Zjawisko to przemijało po 1 miesiącu od zaprzestania dawkowania. W zmodyfikowanym badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów ozymertynib powodował obumieranie zarodków, gdy był podawany ciężarnym samicom szczura przed zagnieżdżeniem zarodka. Taki wpływ obserwowany był przy tolerowanej przez ciężarne samice szczura dawce 20 mg/kg, po której ekspozycja na lek była równoważna ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce 80 mg raz na dobę (na podstawie całkowitej wartości AUC). Ekspozycja po dawkach wynoszących 20 mg/kg i więcej stosowanych w okresie organogenezy skutkowałą zmniejszeniem masy płodów, lecz nie miała szkodliwego wpływu na organizmy matek ani na morfologię narządów trzewnych płodów. Gdy ozymertynib był podawany ciężarnym samicom szczura przez cały okres ciąży a następnie w okresie wczesnej laktacji, obserwowano możliwą do wykazania ekspozycję na ozymertynib i jego metabolity u młodych ssących pierś matki, a także zmniejszenie przeżycia osesków i upośledzony wzrost młodych (po dawkach wynoszących 20 mg/kg i wyższych).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W trakcie leczenia produktem leczniczym Tagrisso® nie należy stosować ziela dziurawca.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena mutacji w genie kodującym EGFR

Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP, ważne jest, aby potwierdzona została obecność mutacji w genie kodującym EGFR. Oznaczenie należy wykonać przy użyciu walidowanej metody testowej z użyciem DNA pozyskanego z tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pozyskanego z osocza. Do oceny należy wykorzystywać wyłącznie solidne, wiarygodne i czułe testy o udowodnionej użyteczności w diagnostyce mutacji w genie kodującym EGFR w DNA wyekstrahowanym z komórek nowotworu (z tkanki guza lub z próbki osocza).

Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji w genie kodującym EGFR testem przeznaczonym do badania materiału z tkanki guza lub z próbki osocza wskazuje na to, że pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem leczniczym Tagrisso®. Jednakże, w przypadku oznaczania mutacji na podstawie badania ctDNA z próbki osocza i uzyskania wyniku ujemnego zalecane jest, o ile tylko jest to możliwe, wykonanie testu z wykorzystaniem tkanki guza, ze względu na możliwość uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych w badaniu z próbki osocza.

Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w ramach badań klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej, zagrażającej życiu lub prowadzącej do zgonu śródmiąższowej choroby płuc (ang. *Interstitial Lung Disease*; ILD) lub reakcje podobne do ILD (np. zapalenie płuc). W większości

przypadków poprawa lub całkowite ustąpienie tego stanu następowało po przerwaniu stosowania leku. Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc, lub lekopochodnaILD, lub popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami oraz pacjenci z jakimikolwiek objawami klinicznie czynnejILD byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych FLAURA i AURA występowanieILD lub reakcji podobnych doILD (np. zapalenie płuc) zgłaszano u 3,9% spośród 1142 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Tagrisso®, a zgon z tego powodu nastąpił u 0,4% pacjentów. Częstość występowaniaILD wynosiła 10,4% wśród Japończyków, 1,8% wśród Azjatów oraz 2,8% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego.

U wszystkich pacjentów, u których dojdzie do wystąpienia ostrych objawów i (lub) niewyjaśnionego nasilenia objawów ze strony układu oddechowego (np. duszności, kaszlu, gorączki), należy natychmiast wykonać badania w celu wykluczeniaILD. W trakcie tej diagnostyki należy wstrzymać stosowanie tego produktu leczniczego. W przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy trwale zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso® i wdrożyć odpowiednie postępowanie u pacjenta.

Wydłużenie odstępu QTc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® może wystąpić wydłużenie odstępu QTc. Wydłużenie odstępu QTc może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia tachyarytmii komorowych (np. torsade de pointes) lub nagłego zgonu. W badaniach FLAURA i AURA nie zgłaszano występowania u pacjentów jakichkolwiek incydentów arytmii. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu i przewodzenia stwierdzonymi na podstawie spoczynkowych zapisów elektrokardiograficznych (EKG) (np. z odstępem QTc powyżej 470 ms) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach.

O ile to możliwe, należy unikać stosowania ozymertynibu u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Należy rozważyć okresowe monitorowanie z wykonywaniem zapisów elektrokardiograficznych (EKG) oraz oznaczeń stężeń elektrolitów u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, a także u tych pacjentów, którzy przyjmują produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Należy wstrzymać stosowanie u pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia odstępu QTc powyżej 500 ms w co najmniej 2 odrębnych badaniach EKG do czasu powrotu odstępu QTc do wartości mniejszej niż więcej, a następnie należy wznowić stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w zmniejszonej dawce. Należy trwale zaprzestać stosowania ozymertynibu u pacjentów, u których nastąpi wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek spośród następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca.

Zmiany kurczliwości serca

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych lekiem Tagrisso[®], u których wykonano pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w warunkach wyjściowych oraz co najmniej jeden pomiar kontrolny, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) o 10% lub większe oraz zmniejszenie do mniej niż 50% występowały u 3,9% pacjentów (35/908). Na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych nie jest możliwe ustalenie związku przyczynowo-skutkowego między wpływem na zmiany kurczliwości serca a produktem leczniczym Tagrisso[®]. U pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka oraz z zaburzeniami, które mogą wpływać na LVEF, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF w warunkach wyjściowych oraz w trakcie leczenia. U pacjentów, u których wystąpią istotne objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony serca podczas leczenia, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF.

Zapalenie rogówki

Zapalenie rogówki zgłaszano u 0,7% (n=8) spośród 1142 pacjentów leczonych lekiem Tagrisso[®] w ramach badań FLAURA i AURA. Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub nasilające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka, powinni zostać niezwłocznie skierowani do lekarza okulisty.

Wiek i masa ciała

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat) lub pacjenci o niskiej masie ciała (<50 kg) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego. Zaleca się ściśle monitorowanie tych pacjentów.

Sód

Lek ten zawiera <1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach 40 mg lub 80 mg, więc zasadniczo jest uznawany jako „wolny od sodu”.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom zdolnym do poczęcia dziecka należy zalecać unikanie zajścia w ciążę w okresie przyjmowania produktu leczniczego Tagrisso[®]. Pacjentkom i pacjentom należy zalecać stosowanie skutecznej antykoncepcji przez następujące okresy po zakończeniu leczenia tym produktem leczniczym: co najmniej przez 2 miesiące w przypadku kobiet oraz 4 miesiące w przypadku mężczyzn. Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszonej ekspozycji na hormonalne leki antykoncepcyjne.

Ciąża

Brak lub dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania ozymertynibu u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ produktu na rozwój (obumarcie zarodka, zmniejszony wzrost płodu i zgony noworodków). Na podstawie mechanizmu działania i danych z badań nieklinicznych wiadomo, że ozymertynib może powodować uszkodzenie płodu, jeżeli jest podawany kobiecie w ciąży. Produktu leczniczego Tagrisso® nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia ozymertynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ozymertynib lub jego metabolity są wydzielane w mleku kobiecym. Nie są dostępne wystarczające informacje dotyczące wydzielania ozymertynibu lub jego metabolitów w mleku zwierząt. Jednakże, ozymertynib i jego metabolity były wykrywane u osesków i obserwowano niekorzystny wpływ na wzrost szczeniąt i ich przeżycie. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Kobiety karmiące piersią powinny zaprzestać karmienia piersią na czas przyjmowania produktu leczniczego Tagrisso®.

Płodność

Nie ma żadnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Tagrisso® na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ozymertynib oddziałuje na narządy rozrodcze samców i samic i mógłby powodować upośledzenie płodności.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Tagrisso® nie wykazuje żadnego lub wykazuje jedynie pomijalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i urządzeń.

Program zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) [41]

W ramach podsumowania aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania ozymertynibu, w Programie Zarządzania Ryzykiem sporządzonym w styczniu 2016 roku, zidentyfikowano, omówiono i przedstawiono sposoby prewencji dla szeregu działań niepożądanych (poniższe tabele).

Tabela 44. Zidentyfikowane istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Tagrisso® wraz z proponowanym podejściem prewencyjnym [41].

Ryzyko	Znane dane na temat ryzyka	Prewencja
Ciężkie zapalenie płuc, zwane śródmiąższową chorobą płuc (ILD)	ILD jest trudna do zdiagnozowania, ale nieleczona może zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. W badaniach klinicznych dla Tagrisso® u 2,7% pacjentów raportowano ILD lub objawy podobne do ILD - niektóre z nich były śmiertelne (u 4 na 1 221 pacjentów). Przy czym ILD również notowano po zastosowaniu innych leków	Pacjenci i lekarze powinni być świadomi ryzyka związanego z ILD; ChPL i ulotka dołączona do opakowania zawierają informacje o możliwości wystąpienia tego działania niepożądanego. W przypadku wystąpienia duszności, kaszlu lub gorączki u pacjenta leczonego Tagrisso®, należy przeprowadzić badanie pod kątem ILD.

Ryzyko	Znane dane na temat ryzyka	Prewencja
	<p>przeciwnowotworowych.</p> <p>Nie zidentyfikowano jeszcze specyficznych czynników ryzyka wystąpienia ILD u pacjentów stosujących Tagrisso®.</p>	<p>Leczenie z zastosowaniem Tagrisso® musi zostać trwale przerwane w przypadku diagnozy ILD.</p> <p>Wczesne wykrycie i leczenie ILD pozwala zminimalizować jego negatywne następstwa.</p>
<p>Problemy z aktywnością elektryczną serca - wydłużenie odcinka QT</p>	<p>Badania wykazały, że stosowanie Tagrisso® w niewielkim stopniu wpływa na aktywność bioelektryczną serca, powodując wydłużenie odcinka QT. Jednakże efekt ten jest niewielki i prawdopodobnie i nie powoduje ciężkich problemów zdrowotnych (np. zaburzeń rytmu serca).</p>	<p>Pacjenci i lekarze powinni być świadomi ryzyka wystąpienia wydłużenia odcinka QT, w szczególności u chorych, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkich zaburzeń kardiologicznych (np. zaburzeń rytmu serca). Należy unikać stosowania Tagrisso® u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużenia odcinka QT. Chorych z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami elektrolitycznymi oraz przyjmujących leki wydłużające odcinek QT w połączeniu z Tagrisso®, należy odpowiednio monitorować (w tym wykonywać badania EKG oraz określać poziom elektrolitów).</p>

Tabela 45. Zidentyfikowane potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Tagrisso® [41].

Ryzyko	Znane dane na temat ryzyka
<p>Wpływ na rozwój oraz przeżycie płodu</p>	<p>Nie ma danych dotyczących stosowania Tagrisso® u kobiet w ciąży. Kobiety, które mogą zajść w ciążę, nie powinny w nią zachodzić w czasie stosowania Tagrisso®, jak również osoby będące w ciąży nie powinny rozpoczynać przyjmowania tego leku z uwagi na ryzyko uszkodzenia płodu.</p> <p>Badanie przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że Tagrisso® niekorzystnie wpływa na rozwój i przeżycie płodu. Stąd też, w czasie stosowania jak również 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki Tagrisso® kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Mężczyźni także powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie przyjmowania jak i 4 miesiące po zakończeniu leczenia Tagrisso®, aby ich partnerki nie zaszły w tym czasie w ciążę.</p>
<p>Ciężkie reakcje skórne</p>	<p>W badaniach klinicznych dla Tagrisso®, raportowano przypadki wystąpienia wysypki, świądu oraz podobnych dolegliwości skórnych. Większość przypadków charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia, natomiast jedynie 0,5% zdarzeń miało poważny przebieg. Do tej pory nie zgłaszano niektórych poważnych dolegliwości skórnych (np. poważnej pęcherzycy, ciężkiego złuszczenia się skóry), które raportowano w przypadku innych leków o podobnym mechanizmie działania do Tagrisso®.</p>
<p>Poważna biegunka</p>	<p>Ciężka biegunka była notowana u pacjentów przyjmujących leki o podobnym mechanizmie działania do Tagrisso®. W czasie stosowania Tagrisso® raportowano przypadki wystąpienia biegunki, przy czym zdarzenia te w większości przypadków charakteryzowały się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego i nie wymagały leczenia. Ciężką biegunkę odnotowano u 1% chorych.</p>
<p>Zaburzenia okulistyczne</p>	<p>W badaniach z zastosowaniem Tagrisso® pacjenci zgłaszali okulistyczne zdarzenia niepożądane, które miały zazwyczaj stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany. Do tej pory nie zgłaszano przypadków wystąpienia niektórych ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych, które występują po zastosowaniu leków o podobnym mechanizmie działania do Tagrisso®.</p>
<p>Zaburzenia czynności wątroby</p>	<p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem Tagrisso® raportowano zmiany w parametrach laboratoryjnych, związanych z funkcją wątroby. Zaburzenia te charakteryzowały się zwykle stopniem nasilenia od łagodnego do umiarkowanego, i w większości przypadków mogły być związane z występowaniem przerzutów raka płuca do wątroby.</p>

W czasie sporządzania raportu podkreślono, że nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania Tagrisso®:

- przez długi okres czasu,
 - w czasie karmienia piersią,
 - u chorych z poważnymi zaburzeniami funkcji nerek,
 - u pacjentów z umiarkowanym lub poważnym zaburzeniem funkcji wątroby,
 - u pacjentów zdolnych do zadbania o siebie w ograniczonym zakresie lub całkowicie niezdolnych do samoopieki,
 - u chorych z rakiem płuca i objawowymi przerzutami do mózgu,
 - w skojarzeniu z innymi lekami,
 - u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat),
- jak również całkowitej biodostępności ozymertynibu.

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) [40]

Na stronach internetowych agencji EMA oznaleziono Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) sporządzone 26 kwietnia 2018 roku oraz streszczenie EPAR z kwietnia 2017 roku [40].

W sprawozdaniu przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa, dotyczące stosowania ozymertynibu w zarejestrowanej dawce 80 mg, pochodzące z badania FLAURA (I linia leczenia NDRP), które dodatkowo uzupełniono spolowanymi danymi od pacjentów (N=1142) z NDRP, z mutacją w genie *EGFR*, uczestniczących w badaniach I-III fazy, przyjmujących analizowaną interwencję w ramach pierwszej linii (N=309), drugiej bądź kolejnej linii leczenia (N=833). W zbiorczej analizie danych włączono chorych z badań: FLAURA (N=279), AURA3 (N=279), AURA2 (N=210), AURAex (N=201) oraz AURA fazy I (N=173); przy czym nie uwzględniono pacjentów, którzy po progresji choroby przeszli z początkowo zaplanowanego leczenia (ang. *cross-over*) na terapię ozymertynibem.

Tabela 46. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy (populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa) [40] (pełny raport).

Punkt końcowy	AURA faza I A i B N=143	AURA2 i AURA1C N=411	AURA3 N=279	AURA faza I, I linia leczenia N=30	FLAURA N=279	Łącznie N=1142
Czas ekspozycji na lek [miesiące]^a						
Średnia (SD)	13,9 (10,96)	15,9 (8,99)	8,8 (4,05)	22,3 (11,52)	15,0 (6,64)	13,9 (8,50)
Mediana	11,1	16,4	8,2	27,1	16,2	12,9
Zakres	0,1-40,1	0,0-29,7	0,2-18,5	0,5-34,5	0,1-27,84	0,0-40,1
Działania/zdarzenia niepożądane; N (%)						
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane^b	142 (99,3)	408 (99,3)	273 (97,8)	30 (100)	273 (97,8)	1126 (98,6)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane możliwie	131 (91,6)	366 (89,1)	231 (82,8)	29 (96,7)	253 (90,7)	1010 (88,4)

Punkt końcowy	AURA faza I A i B N=143	AURA2 i AURA1C N=411	AURA3 N=279	AURA faza I, I linia leczenia N=30	FLAURA N=279	łącznie N=1142
związane z ozymertynibem^c						
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 CTCAE	78 (54,5)	180 (43,8)	63 (22,6)	18 (60,0)	95 (34,1)	434 (38,0)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 CTCAE możliwe związane z ozymertynibem^c	28 (19,6)	64 (15,6)	16 (5,7)	4 (12,3)	49 (17,6)	161 (14,1)
Jakikolwiek zgon z powodu zdarzenia niepożądanego	9 (6,3)	22 (5,4)	4 (1,4)	0 (0)	6 (2,2)	41 (3,6)
Jakikolwiek zgon z powodu zdarzenia niepożądanego możliwe związane z ozymertynibem^c	0 (0)	4 (1,0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	5 (0,4)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane (w tym prowadzące do zgonu)	52 (36,4)	145 (35,3)	50 (17,9)	14 (46,7)	60 (21,5)	321 (28,1)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane (w tym prowadzące do zgonu) możliwe związane z ozymertynibem^c	8 (5,6)	28 (6,8)	8 (2,9)	4 (13,3)	22 (7,9)	70 (6,1)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	17 (11,9)	33 (8,0)	19 (6,8)	3 (10,0)	37 (13,3)	109 (9,5)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia możliwe związane z ozymertynibem^c	7 (4,9)	18 (4,4)	10 (3,6)	2 (6,7)	27 (9,7)	64 (5,6)

Uwzględnione zdarzenia/działania niepożądane od momentu rozpoczęcia leczenia lub po dacie przyjęcia pierwszej dawki, do 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku. CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.0; Daty odjęcia zbierania danych: FLAURA – 12.06.2017; AURA3 – 15.04.2016; badania I-II fazy – 1.11.2016; a) Całkowity czas trwania leczenia = (data ostatniej dawki – data pierwszej dawki +1)/(365,25/12); b) Pacjenci z wielokrotnymi zdarzeniami w obrębie danej kategorii byli liczeni jednokrotnie. Pacjenci ze zdarzeniami w więcej niż jednej kategorii byli liczeni raz w obrębie każdej kategorii; c) W ocenia lekarza badającego.

Częstość występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń o ≥ 3 stopniu nasilenia czy zdarzeń niepożądanych możliwe związanych z ozymertynibem, w tym o ≥ 3 stopniu nasilenia raportowana w badaniu FLAURA była liczbowo porównywalna ze spulowanymi wynikami badań I-III fazy (uwzględniających wszystkich pacjentów, niezależnie od linii leczenia). Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych było liczbowo niższe w badaniu FLAURA, niż w ogólnej populacji pacjentów stosujących ozymertynib, natomiast liczbowo wyższe w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Tabela 47. Podsumowanie najważniejszych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy [40] (pełny raport).

Zdarzenie/działanie niepożądane ^c	Ozymertynib 80 mg – badanie FLAURA ^a N=279 n/N (%)					Ozymertynib 80 mg – łącznie badania I, II lub III fazy ^b N=1142 n/N (%)					
	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg CTCAE	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg CTCAE	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg CTCAE
Śródmiąższowa choroba płuc (zgrupowana terminologia)	11 (3,9)	0 (0,7)	6 (2,2)	3 (1,1)	45 (3,9)	11 (1,0)	17 (1,5)	12 (1,1) ^d			
Torsade de pointes / wydłużenie odcinka QT (definicja wg słownika MedDRA)	28 (10,0)	11 (3,9)	11 (3,9)	6 (2,0)	70 (6,1)	35 (3,1)	22 (1,9)	13 (1,1)			
Arytmia (definicja wg słownika MedDRA)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)			
Kardiomiopatia (definicja wg słownika MedDRA)	10 (3,6)	3 (1,1)	5 (1,8)	2 (0,7)	22 (1,9)	3 (0,3)	14 (1,2)	5 (0,4)			
Zawał serca (definicja wg słownika MedDRA)	12 (4,3)	3 (1,1)	6 (2,2)	3 (1,1)	30 (2,6)	3 (0,3)	19 (1,7)	7 (0,6) ^d			
Wysypki i trądziki (zgrupowana terminologia)	161 (57,7)	134 (48,0)	24 (8,6)	3 (1,1)	535 (46,8)	447 (39,1)	78 (6,8)	10 (0,9)			
Suchość skóry (zgrupowana terminologia)	100 (35,8)	87 (31,2)	12 (4,3)	1 (0,4)	372 (32,6)	324 (28,4)	47 (4,1)	1 (0,1)			
Świąd (zgrupowana terminologia)	48 (17,2)	40 (14,3)	7 (2,5)	1 (0,4)	194 (17,0)	162 (14,2)	31 (2,7)	1 (0,1)			
Wysypka złuszcząca (zgrupowana terminologia)	8 (2,9)	6 (2,2)	2 (0,7)	0 (0)	26 (2,3)	21 (1,8)	5 (0,4)	0 (0)			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (zgrupowana terminologia)	20 (7,2)	17 (6,1)	3 (1,1)	0 (0)	53 (4,6)	47 (4,1)	6 (0,5)	0 (0)			
Biegunka (preferowany termin)	161 (57,7)	120 (43,0)	35 (12,5)	6 (2,2)	555 (48,6)	450 (39,4)	91 (8,0)	14 (1,2)			
Zapalenia w obrębie jamy ustnej (zgrupowana terminologia)	94 (33,7)	75 (26,9)	17 (6,1)	2 (0,7)	277 (24,3)	214 (18,7)	61 (5,3)	2 (0,2)			
Zapalenie górnego odcinka przewodu pokarmowego z wyłączeniem jamy ustnej (zgrupowana terminologia)	35 (12,5)	30 (10,8)	4 (1,4)	1 (0,4)	160 (14,0)	133 (11,6)	23 (2,0)	4 (0,4)			
Zapalenie górnego odcinka przewodu pokarmowego o nieokreślonej lokalizacji (zgrupowana terminologia)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (1,1)	11 (1,0)	1 (0,1)	0 (0)			
Wpływ na paznokcie (zgrupowana terminologia)	97 (34,8)	52 (18,6)	44 (15,8)	1 (0,4)	357 (31,3)	242 (21,2)	112 (9,8)	3 (0,3)			
Zapalenie rogówki (zgrupowana terminologia)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (0,7)	3 (0,3)	4 (0,4)	1 (0,1)			
Zaburzenia w obrębie spojówki (definicja wg	37 (13,3)	31 (11,1)	6 (2,2)	0 (0)	128 (11,2)	98 (8,6)	30 (2,6)	0 (0)			

14.8. Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa



Zdarzenie/działanie niepożądane ^c	Ozymertynib 80 mg – badanie FLAURA ^a N=279 n/N (%)					Ozymertynib 80 mg – łącznie badania I, II lub III fazy ^b N=1142 n/N (%)						
	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg CTCAE	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg CTCAE	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg CTCAE
słownika MedDRA)												
Zaburzenia w obrębie rogówki (definicja wg słownika MedDRA)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (0,9)	5 (0,4)	4 (0,4)	1 (0,1)				
Zaburzenia dróg łzowych (definicja wg słownika MedDRA)	22 (7,9)	20 (7,2)	2 (0,7)	0 (0)	77 (6,7)	69 (6,0)	8 (0,7)	0 (0)				
Zaburzenia okołoooczodołowe i powiek (definicja wg słownika MedDRA)	6 (2,2)	5 (1,8)	1 (0,4)	0 (0)	32 (2,8)	25 (2,2)	7 (0,6)	0 (0)				
Różne zaburzenia oczne (zgrupowana terminologia)	9 (3,2)	9 (3,2)	0 (0)	0 (0)	62 (5,4)	57 (5,0)	5 (0,4)	0 (0)				
Zaburzenia parametrów badań laboratoryjnych^c (zmiana względem wartości początkowych)												
Trombocytopenia (N=1135 dla danych spulwanych)	138 (50,5)	132 (48,4)	4 (1,5)	2 (0,7)	614 (54,1)	566 (49,9)	30 (2,6)	18 (1,6)				
Leukopenia (N=1128 dla danych spulwanych)	191 (71,8)	133 (50,0)	57 (21,4)	1 (0,4)	765 (67,8)	539 (47,8)	209 (18,5)	17 (1,5)				
Neutropenia (N=1128 dla danych spulwanych)	109 (40,8)	53 (19,9)	48 (18,0)	8 (3,0)	391 (34,7)	171 (15,2)	174 (15,4)	46 (4,1)				
Limfopenia (N=1127 dla danych spulwanych)	168 (62,9)	79 (29,6)	74 (27,7)	15 (5,6)	756 (67,1)	375 (33,3)	300 (26,6)	81 (7,2)				
Wyniki badania EKG i echokardiogramu												
Wydłużenie QTcF > 500 ms		3/279 (1,1)				10/1142 (0,9)						
Wydłużenie QTcF > 60 sec		14/279 (5,0)				41/1142 (3,6)						
Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca > 10% (punktów procentowych) względem wartości początkowej (do bezwzględnej wartości < 50%)		8/257 (3,1)				35/908 (3,9)						

Uwzględnione zdarzenia/działania niepożądane od momentu rozpoczęcia leczenia lub po dacie przyjęcia pierwszej dawki do 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki przydzielonego leczenia, lub na dzień przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej (w tym zmiana leczenia w czasie badania AURA3 i FLAURA). CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.0; MedDRA – (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), słownik terminologii medycznej wersja 20.0; Dany odciecia zbierania danych: FLAURA – 12.06.2017; AURA3 – 15.04.2016; badania I-II fazy – 1.11.2016; a) Dla każdego pacjenta raportowano najwyższy zaobserwowany stopień nasilenia wg CTCAE dla każdego preferowanego terminu; b) Dane dla pacjentów z badań: FLAURA, AURA3, AURA2, AURAex oraz AURA fazy I; c) Wynik początkowy definiowano jako ostatni uzyskany wynik przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; odsetek obliczono wykorzystując liczbę pacjentów z danymi z wizyty początkowej oraz w czasie terapii. Uwzględniono jedynie pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stopnia nasilenia względem wartości początkowych (maksymalny stopień nasilenia zdarzenia wg CTC > niż wyjściowe nasilenie); d) Ponadto 5 pacjentów doświadczyło śródmiąższowej choroby płuc (zgrupowana terminologia) o 5. stopniu nasilenia – 4 chorych w badaniu AURA2/AURA1C i 1 chory w badaniu AURA3, a także 1 pacjent doświadczył niewydolności serca o 5. stopniu nasilenia wg CTCAE w badaniu AURA3.

Ogólnie profil bezpieczeństwa ozymertynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie *EGFR* (delecją eksonu 19 lub substytucją eksonu 21) jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa, określonym u chorych z mutacją T790M, stosujących lek w ramach II linii terapii. W badaniu FLAURA nie odnotowano nowych, niespodziewanych zdarzeń/działań niepożądanych w czasie stosowania ozymertynibu w ramach pierwszej linii leczenia. Jednakże wydaje się, że wpływ na serce, wydłużenie odstępu QT, niewydolność serca i kardiomiopatia były częściej zgłaszane w badaniu FLAURA w porównaniu do spulowanej populacji pacjentów, zarówno pod względem całkowitej liczby zdarzeń, jak i liczby zdarzeń o 3-4 stopniu nasilenia.

Profil bezpieczeństwa ozymertynibu jest generalnie porównywalny do profilu bezpieczeństwa standardowych EGFR-TKI (erlotynibu i gefitynibu). Stosowanie ozymertynibu wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3 lub wyższym stopniu nasilenia wg CTCAE w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (odpowiednio 18,3% vs 28,2%). Zdarzenia kardiologiczne i hematologiczne związane ze obniżeniem liczby płytek krwi, leukocytów, neutrofilów i limfocytów były zgłaszane z większą częstością w grupie pacjentów leczonych ozymertynibem w porównaniu do standardowych EGFR-TKI. Większość tych zdarzeń charakteryzowała się niskim stopniem nasilenia i była łatwa do opanowania, z jedynie kilkoma ciężkimi przypadkami. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie stosującej ozymertynib i standardowe EGFR-TKI (22,6% vs 26,0%). Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie związanych ze stosowaniem ozymertynibu należały: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc (inne niż infekcyjne), biegunka, zapalenie jelit i gorączka.

Dane postmarketingowe

Postmarketingowe dane dotyczące stosowania ozymertynibu podsumowano w okresowym sprawozdaniu z oceny korzyści i ryzyka, zawierającym dane zebrane w okresie od 13 listopada 2016 do 12 maja 2017 roku (całkowita postmarketingowa ekspozycja pacjentów na ozymertynib wynosiła 7295,5 pacjento-lat). Uzyskane dane z zakresu bezpieczeństwa ozymertynibu były w większości spójne z wynikami uprzednio raportowanymi w badaniach klinicznych.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (N=188; w tym trombocytopenia: N=38) dotyczyły wyników badań laboratoryjnych (według klasyfikacji układów i narządów), a większość z nich nie była nasiloną (nieciężka) (N=164; w tym trombocytopenia N=37). Zaburzenia żołądkowo-jelitowe odnotowano u 179 chorych, w tym 147 o nieciężkim przebiegu – do najczęściej zgłaszanych należała suchość w ustach (N=73, w tym 61 nieciężkich przypadków). Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej raportowano u 178 pacjentów (w tym 169 nieciężkich przypadków); najczęściej była to wysypka (N=59; w tym nieciężka u 54 chorych).

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [43]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 11 lipca 2017 roku zgłoszono bezpośrednio 6 raportów dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ozymertynibu, spośród których 4 dotyczyły ciężkich działań niepożądanych. Trzy zgłoszenia dotyczyły chorych w wieku 51-60 lat, a trzy pozostałe - pojedynczych pacjentów kolejno w przedziałach wiekowych: 41-50 lat, 61-70 lat oraz powyżej 71 lat. Zdarzenia niepożądane raportowane były przez osoby związane ze służbą zdrowia (4/6 przypadków) oraz samych pacjentów (2/6 przypadków). Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 11.07.2017 [43].

Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Kardiologiczne	Łącznie 3: w tym 2 przypadki niewydolności serca i 1 przypadek niewydolności lewej komory
Ucha	Łącznie 2: 1 przypadek niedosłuchu i 1 przypadek zaburzeń w obrębie błony bębenkowej
Żołądkowo-jelitowe	1 przypadek nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Łącznie 2: 1 przypadek zaburzeń w obrębie błony śluzowej i 1 przypadek zmęczenia
Zaburzenia psychiatryczne	1 przypadek obniżenia libido
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Łącznie 2: 1 przypadek krwotoku miesięczkowego i 1 przypadek suchości sromu i pochwy
Zaburzenia oddychania i klatki piersiowej	1 przypadek śródmiąższowego zapalenia płuc
Zaburzenia naczyniowe	1 przypadek udaru niedokrwinnego

Najczęściej raportowano kardiologiczne działania/ zdarzenia niepożądane. W raportach nie przedstawiono jednakże informacji na temat linii leczenia, w której stosowany był ozymertynib.

Na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* odnaleziono również przegląd działań/ zdarzeń niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu ozymertynibu do Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), za pośrednictwem bazy danych VigiBase®. Dotychczas w bazie opisano 1803 przypadków, spośród których 63% dotyczyło kobiet. Zestawienie rodzaju i liczby zgromadzonych działań/ zdarzeń niepożądanych zaprezentowano w poniższej tabeli, przy czym należy zaznaczyć, że w bazie najprawdopodobniej przedstawiono dane dla wszystkich zarejestrowanych wskazań dla ozymertynibu, bez rozgraniczenia na linie leczenia.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

Tabela 49. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® [43].

Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	94
Kardiologiczne	91
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	1
Ucha i błędnika	7
Układu endokrynnego	7
Okulistyczne	59
Żołądkowo-jelitowe	328
Stany ogólne i stany w miejscu podania	598
Wątroby i dróg żółciowych	53
Układu immunologicznego	14
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	160
Zranienia i zatrucia	127
Związane z przeprowadzeniem badania pacjenta	205
Metabolizmu i odżywiania	132
Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	109
Nowotwory	175
Układu nerwowego	152
Związane z produktem	2
Psychiatryczne	38
Nerek i dróg moczowych	41
Układu rozrodczego i piersi	10
Układu oddechowego i klatki piersiowej	498
Skóry i tkanki podskórnej	261
Zaburzenia socjalne	9
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	19
Naczyniowe	74

Łącznie 22,4% działań/ zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ozymertynibu odnotowano u pacjentów ≥ 75 roku życia; 21,1% u chorych w wieku 65-74 lat; 20,4% w wieku 45-64 lat, natomiast w 33,8% przypadków wiek pacjentów był nieznanym. Do najczęściej raportowanych należały działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stanem ogólnym i stanami w miejscu podania; działania niepożądane ze strony układu oddechowego i klatki piersiowej, żołądkowo-jelitowe oraz skóry i tkanki podskórnej.

Ulotka informacyjna dla pacjentów Tagrisso® (ozymertynib) agencji Food and Drug Administration (FDA) [42]

W ulotce informacyjnej zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania ozymertynibu z częstością $\geq 20\%$ zaliczono: biegunkę, wysypkę, suchość skóry, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie i obniżenie apetytu. W ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności zwrócono

uwagę na ryzyko wystąpienia:

- śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc – odnotowanej u 3,9% pacjentów stosujących Tagrisso®; w przypadku diagnozy tych schorzeń należy całkowicie przerwać terapię Tagrisso®;
- wydłużenia odcinka QT – u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w przeszłości, predyspozycjami do wystąpienia tego zaburzenia lub przyjmujących jednocześnie leki wydłużające odcinek QT należy przeprowadzać badanie EKG oraz monitorować poziom elektrolitów. W przypadku stwierdzenia wydłużenia odcinka QT należy wstrzymać leczenie za pomocą Tagrisso®, a następnie rozpocząć ponownie w zmniejszonej dawce lub całkowicie przerwać terapię;
- kardiomiopatii – odnotowanej u 2,6% pacjentów stosujących Tagrisso®; pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń kardiologicznych należy ściśle monitorować, w szczególności pod kątem frakcji wyrzutowej lewej komory serca;
- zapalenia rogówki – pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki należy natychmiast kierować na konsultację okulistyczną;
- toksycznego wpływu na zarodek/płód – preparat Tagrisso® może powodować uszkodzenie płodu. Należy przedstawić kobietom potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu oraz zalecić stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych w czasie stosowania preparatu Tagrisso® jak również przez 6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki. W przypadku mężczyzn, których partnerki są w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych przez 4 miesiące po ostatniej dawce Tagrisso®.

Dane przedstawione w „Ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności” pochodzą od 1142 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie *EGFR*, którzy przyjmowali Tagrisso® w dawce 80 mg na dobę w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych (FLAURA [N=279] oraz AURA3 [N=279]), w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex [N=201] oraz AURA2 [N=210]) i jednego badania mającego na celu ustalenie dawki (AURA1 [N=173]).

Dane opisane w poniższych tabelach pochodzą z dwóch randomizowanych badań klinicznych; FLAURA (N=279) i AURA3 (N=279) przeprowadzonych w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie *EGFR*. Pacjenci z występującą w przeszłości śródmiąższową chorobą płuc spowodowaną lekami, śródmiąższową chorobą płuc lub poradiacyjnym zapaleniem płuc wymagający leczenia steroidami, ciężką arytmia lub wyjściową długością odcinka QT w czasie EKG większą niż 470 ms byli wykluczani z udziału w powyższych badaniach.

Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie *EGFR*, wcześniej nieleczeni

Bezpieczeństwo stosowania Tagrisso® zostało ocenione w wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym FLAURA, przeprowadzonym w populacji 556 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie *EGFR* (delecją w eksonie 19 lub delecją L858R w eksonie 21), niepoddanych wcześniej leczeniu

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

systemowemu z powodu zaawansowanej choroby. Komparatory dla produktu Tagrisso® (ozymertynib) stanowiły standardowe preparaty z grupy EGFR-TKI tj. erlotynib i gefitynib. Mediana czasu ekspozycji na Tagrisso® w badaniu FLAURA wynosiła 16,2 miesiąca.

Do najczęściej raportowanych ($\geq 20\%$) działań/ zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych Tagrisso® należały: biegunka (58%), wysypka (58%), suchość skóry (36%), toksyczne oddziaływanie na paznokcie (35%), zapalenie jamy ustnej (29%) oraz obniżenie apetytu (20%). Ciężkie działania niepożądane raportowano u 4% pacjentów stosujących Tagrisso®; najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi odnotowanymi u $\geq 1\%$ chorych było: zapalenie płuc (2,9%), śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc (2,1%) oraz zatorowość płucna (1,8%). U 2,9% konieczna była redukcja dawki preparatu Tagrisso®. Do działań niepożądanych, które najczęściej prowadziły do konieczności obniżenia dawki lub przerwania leczenia należały: wydłużenie odcinka QT na podstawie badania EKG (4,3%), biegunka (2,5%) i limfopenia (1,1%). Działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania terapii wystąpiły u 13% pacjentów leczonych preparatem Tagrisso®; najczęstszą przyczyną była śródmiąższowa choroba płuc/ zapalenie płuc (3,9%).

Zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w czasie terapii ozymertynibem zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 50. Działania niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* (I linia leczenia NDRP) [42].

Działanie niepożądane	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib) N=277	
	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Biegunka^a	28%	2,2%	57%	2,5%
Zapalenie jamy ustnej	29%	0,7%	20%	0,4%
Nudności	14%	0%	19%	0%
Zaparcia	15%	0%	13%	0%
Wymioty	11%	0%	11%	1,4%
Zaburzenia skórne				
Wysypka^b	58%	1,1%	78%	6,9%
Suchość skóry^c	36%	0,4%	36%	1,1%
Toksyczne oddziaływanie na paznokcie^d	35%	0,4%	33%	0,7%
Świąd^e	17%	0,4%	17%	0%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Obniżenie apetytu	20%	2,5%	19%	1,8%
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel	17%	0%	15%	0,4%
Duszność	13%	0,4%	7%	1,4%

Działanie niepożądane	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib) N=277	
	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)
Zaburzenia neurologiczne				
Ból głowy	12%	0,4%	7%	0%
Zaburzenia kardiologiczne				
Wydłużenie odcinka QT^f	10%	2,2%	4%	0,7%
Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania				
Zmęczenie^g	21%	1,4%	15%	1,4%
Gorączka	10%	0%	4%	0,4%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Infekcje górnych dróg oddechowych	10%	0%	7%	0%

*Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0; a) Jeden przypadek śmiertelnej biegunki w stopniu nasilenia 5. (zgon) odnotowano w grupie stosującej EGFR-TKI; b) W tym: wysypka, uogólniona wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, wysypka świądowa, wysypka pęcherzowa, wysypka pęcherzykowa, rumień, zapalenie mieszków włosowych, trądzik, trądzik różowaty, wykwity polekowe, erozja skóry; c) W tym suchość skóry, pęknięcia skóry, kseroza, egzema, kseroderma; d) W tym: zaburzenia łożyska paznokcia, zapalenie łożyska paznokcia, zakażenie łożyska paznokcia, przebarwienia paznokci, zaburzenia paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, infekcje paznokci, dystrofia paznokci, zakażenie paznokci, nierówności płytki paznokci, onychoklazja, onycholiza, onychomioza, onychomalacja, zanokcica; e) W tym: świąd, uogólniony świąd, świąd powiek; f) Frekwencja wydłużonego odcinka QT w badaniu FLAURA; g) W tym zmęczenie, astenia.

Tabela 51. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* (I linia leczenia NDRP) [42].

Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych ^{a, b}	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib) N=277	
	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)
Parametry hematologiczne				
Limfopenia	63%	5,6%	36%	4,2%
Anemia	59%	0,7%	47%	0,4%
Trombocytopenia	51%	0,7%	12%	0,4%
Neutropenia	41%	3,0%	10%	0%
Badania biochemiczne				
Hiperglikemia^c	37%	0%	31%	0,5%
Hipermagnezemia	30%	0,7%	11%	0,4%
Hiponatremia	26%	1,1%	27%	1,5%
Zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej	22%	1,1%	43%	4,1%
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	21%	0,7%	52%	8%
Hiperkalemia	16%	0,4%	22%	1,1%
Hipobilirubinemia	14%	0%	29%	1,1%

a) Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0; b) Częstość występowania poszczególnych zaburzeń, za wyjątkiem hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których były dostępne zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso® - zakres: 267-273; EGFR-TKI- zakres: 256-268); c) Częstość występowania hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których były dostępne zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso®: 179; EGFR-TKI: 191).

Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, z mutacją T790M w genie *EGFR*, wcześniej leczeni

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Tagrisso® (ozymertynibu) zostało ocenione w wielośrodkowym, międzynarodowym, otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie AURA3, przeprowadzonym w populacji 417 pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie *EGFR*, którzy doświadczyli progresji choroby po pierwszej linii leczenia za pomocą preparatów z grupy EGFR-TKI. Łącznie 279 pacjentów otrzymywało preparat Tagrisso® w dawce 80 mg/dobę do momentu wystąpienia nietolerancji leczenia, progresji choroby lub stwierdzenia przez lekarza oceniającego braku korzyści ze stosowanej terapii. W grupie kontrolnej łącznie 136 chorych otrzymywało pemetreksed wraz z karboplatiną lub cisplatiną, co 3 tygodnie, przez 6 cykli; pacjenci bez progresji choroby po 4 cyklach chemioterapii mogli kontynuować leczenie podtrzymujące z zastosowaniem pemetreksedu do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności czy braku dalszych korzyści z terapii. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca była oceniana w momencie skринingu do badania i co 12 tygodni. Mediana czasu leczenia za pomocą Tagrisso® wynosiła 8,1 miesiąca, natomiast w grupie stosującej chemioterapię - 4,2 miesiąca. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania AURA3 wynosiła 62 lata (w tym 58% chorych w wieku <65 lat), 64% stanowiły kobiety, 65% Azjaci, 68% osoby nigdy niepalące; wszyscy chorzy wykazywali stan sprawności wg. skali ECOG wynoszący 0 lub 1.

Do najczęściej występujących działań/ zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania Tagrisso® należały: biegunka (41%), wysypka (34%), suchość skóry (23%), toksyczne oddziaływanie na paznokcie (22%) i zmęczenie (22%). Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane odnotowano u 18% pacjentów w grupie leczonej Tagrisso® w porównaniu do 26% w grupie otrzymującej chemioterapię. Żadnego pojedynczego ciężkiego działania niepożądanego nie odnotowano u więcej niż 2% pacjentów stosujących Tagrisso®. Jeden pacjent leczony Tagrisso® (0,4%) doświadczył działania niepożądanego zakończonego zgonem (śródmiaższowa choroba płuc/ zapalenie płuc).

Redukcja dawki preparatu Tagrisso® była niezbędna u 2,9% chorych, a najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia było wydłużenie odcinka QT w badaniu EKG (1,8%), neutropenia (1,8%) i biegunka (1,1%). Działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia Tagrisso® odnotowano u 7% chorych, a najczęstszą przyczyną była śródmiaższowa choroba płuc/zapalenie płuc (3%).

Zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 52. Działania niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3* (II linia leczenia NDRP) [42].

Działanie niepożądane	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator -chemioterapia (premetreksed/cisplatyna lub premetreksed/karboplatyna) N=136	
	Dowolny stopień nasilenia ^a (%)	3/4 stopień nasilenia ^a (%)	Dowolny stopień nasilenia ^a (%)	3/4 stopień nasilenia ^a (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Biegunka	41%	1,1%	11%	1,5%
Nudności	16%	0,7%	49%	3,7%
Zapalenie jamy ustnej	15%	0%	15%	1,5%
Zaparcia	14%	0%	35%	0%
Wymioty	11%	0,4%	20%	2,2%
Zaburzenia skórne				
Wysypka ^b	34%	0,7%	5,9%	0%
Suchość skóry ^c	23%	0%	4,4%	0%
Toksyczne oddziaływanie na paznokcie ^d	22%	0%	1,5%	0%
Świąd ^e	13%	0%	5,1%	0%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Obniżenie apetytu	18%	1,1%	36%	2,9%
Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel	17%	0%	14%	0%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból pleców	10%	0,4%	9%	0,7%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie ^f	22%	1,8%	40%	5,1%

*Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0; a) Nie raportowano przypadków o 4. stopniu nasilenia; b) W tym: wysypka, uogólniona wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, rumień, zapalenie mieszków włosowych, trądzik, zapalenie skóry i trądzikowe zapalenie skóry; c) W tym: suchość skóry, egzema, pęknięcia skóry, kseroza; d) W tym: zaburzenia związane z paznokciami, zaburzenia łożyska paznokcia, zapalenie łożyska paznokcia, wrażliwość łożyska paznokcia, przebarwienia paznokcia, dystrofia paznokcia, infekcja paznokcia, nierówności paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, onychoklajza, onycholiza, onychomioza, onychomalacja, zanokcica; e) W tym: świąd, uogólniony świąd, świąd powieki; f) W tym zmęczenie, astenia.

Tabela 53. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów stosujących Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3 (II linia leczenia NDRP) [42].

Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych ^{a, b}	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - chemioterapia (premetreksed/cisplatyna lub premetreksed/karboplatyna) N=131	
	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)
Parametry hematologiczne				
Anemia	43%	0%	79%	3,1%
Limfopenia	63%	8,2%	61%	9,9%
Trombocytopenia	46%	0,7%	48%	7,4%
Neutropenia	27%	2,2%	49%	12%
Badania biochemiczne				

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych ^{a, b}	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - chemioterapia (premetreksed/cis platyna lub premetreksed/karboplatyna) N=131	
	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)
Hipermagnezemia ^b	27%	1,8%	9,2%	1,5%
Hiponatremia ^b	26%	2,2%	36%	1,5%
Hiperglikemia ^c	20%	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hipokalemia ^b	9,0%	1,4%	18%	1,5%

a) Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0; b) Częstość występowania poszczególnych zaburzeń, za wyjątkiem hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których były dostępne zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso®- 279; chemioterapia- 131); c) Częstość występowania hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których dostępne były zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso®: 270; chemioterapia: 5; dane dotyczące stężenia glukozy na czczo nie były wymagane u pacjentów stosujących chemioterapię).

URPLWMIpB

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu ozymertynibu, niezależnie od linii leczenia.

Inne publikacje; przeglądy systematyczne z agregacją danych [44], [45]

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu opisano także wyniki 2 odnalezionych przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono agregację danych z 2 badań RCT fazy III o akronimach AURA3 oraz FLAURA. Celem ww. przeglądów było oszacowanie ryzyka hematologicznych i płucnych działań niepożądanych [44], a także żołądkowo-jelitowych oraz wątrobowych działań niepożądanych [45] u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosujących ozymertynib.

W celu odnalezienia odpowiednich badań przeszukano bazy danych takie jak: Medline, Embase, a także abstrakty konferencyjne (do marca 2018 roku).

Do metaanalizy włączono łącznie 971 pacjentów z 2 badań RCT. Grupę badaną tworzyli chorzy poddani leczeniu ozymertynibem, a grupę kontrolną – chorzy otrzymujący chemioterapię (karboplatyna/ cisplatyna + pemetreksed) lub standardowe EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib). Ozymertynib był stosowany w ramach I linii (badanie FLAURA, N=415) lub II linii leczenia (badanie AURA3, N=556).

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia hematologicznych i płucnych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia [44], były następujące:

- anemia; RR=0,594 (95% CI: 0,433; 0,814; p=0,001,
- kaszel; RR=1,122 (95% CI: 0,829; 1,520); p=0,455,
- duszności; RR=1,143 (95% CI: 0,784; 1,666); p=0,487,

- śródmiąższowa choroba płuc; RR=2,378 (95% CI: 0,984; 5,744); p=0,054.

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia hematologicznych i płucnych działań niepożądanych o dużym stopniu nasilenia [44], były następujące:

- anemia; RR=0,175 (95% CI: 0,072; 0,425); p<0,001,
- neutropenia; RR=0,293 (95% CI: 0,138; 0,623); p=0,001,
- trombocytopenia; RR=0,183 (95% CI: 0,060; 0,564); p=0,003,
- zapalenie płuc; RR=1,237 (95% CI: 0,442; 3,459); p=0,685,
- duszności; RR=0,895 (95% CI: 1,192; 4,175); p=0,888,
- śródmiąższowa choroba płuc; RR=1,238 (95% CI: 0,404; 3,789); p=0,708.

W metaanalizie [44] wykazano, że pacjenci leczeni ozymertynibem doświadczyli istotnie statystycznie mniej przypadków toksyczności hematologicznej, w postaci anemii, neutropenii i trombocytopenii o dużym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną. Nie raportowano zwiększonego ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej (w postaci kaszlu, duszności, zapalenia płuc i śródmiąższowej choroby płuc) u chorych otrzymujących ozymertynib.

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia żołądkowo-jelitowych i wątrobowych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia [45], były następujące:

- biegunka; RR=1,305 (95% CI: 1,128; 1,509); p<0,0001,
- nudności; RR=0,480 (95% CI: 0,378; 0,611); p<0,0001,
- wymioty; RR=0,783 (95% CI: 0,561; 1,092); p=0,149,
- zapalenie jamy ustnej; RR=1,262 (95% CI: 0,980; 1,626); p=0,071,
- wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT); RR=0,397 (95% CI: 0,277; 0,569); p<0,0001,
- wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej; RR=0,312 (95% CI: (AlAT) 0,212; 0,458); p<0,0001.

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia żołądkowo-jelitowych i wątrobowych działań niepożądanych o dużym stopniu nasilenia [45], były następujące:

- biegunka; RR=0,912 (95% CI: 0,354; 2,347); p=0,849,
- wymioty; RR=0,135 (95% CI: 0,022; 0,831); p=0,031,
- zapalenie jamy ustnej; RR=0,532 (95% CI: 0,124; 2,293); p=0,397,
- wzrost stężenia AspAT; RR=0,296 (95% CI: 0,096; 0,907); p=0,033,
- wzrost stężenia AlAT; RR=0,112 (95% CI: 0,034; 0,372); p<0,0001.

W metaanalizie [45] wykazano, że pacjenci leczeni ozymertynibem wykazywali istotnie większe ryzyko wystąpienia biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia w porównaniu do grupy kontrolnej, niemniej ryzyko wystąpienia nudności, a także wymiotów o dużym nasileniu i wzrostu aktywności AspAT i AlAT o dużym lub jakimkolwiek nasileniu było istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania ozymertynibu. W odniesieniu do ryzyka biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz zapalenia jamy ustnej, różnice między grupami nie były statystycznie istotne.



14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FLAURA [1]-[15].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane; randomizacja ze stratyfikacją.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zasłepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem.
Zasłepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dodatkowa ocena wybranych punktów końcowych przez niezależny centralny panel.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie utracono pacjentów z okresu obserwacji; wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane; część chorych nadal pozostaje monitorowana w celu oszacowania przeżycia całkowitego.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

14.10. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE

Tabela 55. Ocena jakości badań: zgodnie z kryteriami NICE: [33]-[34], [35]-[36].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Park i wsp. 2018 [33]-[34]	Cho i wsp. 2018 [35]-[36]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	7 punktów	7 punktów

14.11. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 56. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE: [18]-[22], [23]-[25].

Pytanie		Badanie AURA (faza I) [18]-[22]	Badanie Peled i wsp. 2017/2018 [23]-[25]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	*	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	
		Wybrana z odmiennej populacji	*	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	
Nie			*(brak danych)	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___(podać najbardziej istotny czynnik):	Stopień zaawansowania choroby	
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		* porównanie efektów ocenianej interwencji w I linii leczenia i w kolejnych
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu	*	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	
		Nie		*(wstępna analiza wyników badania)
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
Brak informacji			*	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

14.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 57. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: [46], [47].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Liao i wsp. 2018 [47]	Rossi i wsp. 2017 [46]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (2 bazy danych)	Brak możliwości oceny (brak danych na temat rodzaju i liczby przeszukanych baz danych)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	NIE (brak dostępu do badań wykluczonych; brak jednoznacznego zsumowania liczby badań włączonych)	NIE (brak dostępu do badań wykluczonych; brak jednoznacznego zsumowania liczby badań włączonych)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (w ramach poszczególnych kategorii ocenianych interwencji)	NIE
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	NIE (nie podano jednoznacznych kryteriów włączenia)	NIE (nie podano jednoznacznych kryteriów włączenia)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	NIE (nie przedyskutowano jakości metodologicznej)	NIE (nie przedyskutowano jakości metodologicznej)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod	Tak Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Liao i wsp. 2018 [47]	Rossi i wsp. 2017 [46]
graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Brak możliwości oceny Nie dotyczy		
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Ocena maksymalna	0-11 punktów	4 punkty	2 punkty
Jakość przeglądu systematycznego	-	Niska	Niska

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 58. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: [16],1, [17].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Zhang i wsp. 2018 [16]	Haspinger i wsp.2015 [17]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (7 baz danych i <i>Google Scholar</i>)	TAK (4 bazy danych oraz abstrakty konferencyjne)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	NIE	TAK
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (tylko spis badań włączonych; brak dostępu do badań wykluczonych - podano ich liczbę z ogólnymi przyczynami wykluczenia w diagramie PRISMA)	TAK (tylko spis badań włączonych; brak dostępu do badań wykluczonych - podano ich liczbę z ogólnymi przyczynami wykluczenia w diagramie PRISMA)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (ocena badań RCT w skali Jadad; ocena badań o niższej wiarygodności w skali NOS)	TAK (ocena badań według narzędzi <i>Cochrane</i>)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków	Tak Nie	TAK	TAK

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Zhang i wsp. 2018 [16]	Haspinger i wsp.2015 [17]
przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Brak możliwości oceny Nie dotyczy		
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (metaanaliza poprzedzona była oceną heterogeniczności)	TAK (metaanaliza poprzedzona była oceną heterogeniczności)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	NIE (ale w dyskusji podkreślono możliwość błędu publikacji ze względu na ograniczenie do j. angielskiego)	TAK
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Ocena maksymalna	0-11 punktów	9 punktów	11 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	Wysoka	Wysoka

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 59. Ocena metodologii przeglądu systematycznego w skali AMSTAR*: [48].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Lin i wsp. 2018 [48]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (3 bazy danych oraz abstrakty konferencyjne)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (tylko spis badań włączonych; brak dostępu do badań wykluczonych)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej	Tak Nie Brak możliwości oceny	TAK (ocena badań w skali Jadad)

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Lin i wsp. 2018 [48]
Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Nie dotyczy	
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK (metaanaliza poprzedzona była oceną heterogeniczności)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	NIE
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK
Ocena maksymalna	0-11 punktów	10 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	Wysoka

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa ozymertynybu [44], [45] jest niemożliwa ze względu na brak pełnotekstowych publikacji (dostępność tylko abstraktów, które nie zawierają istotnych informacji dotyczących metod przeprowadzenia przeglądów).

14.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 60. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią.
Kwestionariusz European Organization for Research of Life Quality - Core 30 Items; EORTC QLQ-C30	Skala EORTC służy do określenia jakości życia osób z nowotworem i składa się z 2 części: • podstawowej – QLQ-C30, która jest wspólna dla wszystkich nowotworów, • dodatkowej – charakterystycznej dla danego typu nowotworu. Jest to międzynarodowe wystandaryzowane narzędzie badawcze składające się z 5 funkcjonalnych skal, 3 skali objawowych i skali do oceny ogólnej jakości życia QoL oraz 6 pojedynczych punktów. Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego (PF;1-5), pełnienia ról społecznych (RF;6,7), funkcjonowania emocjonalnego (EF;21-24), pamięci i koncentracji (CF;20,25), funkcjonowania społecznego (SF;26,27), trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (FA;10,12,18), nudności i wymioty (NV;14,15) oraz ból (PA;9,19), a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (QL;29,30). Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak m.in: utrata apetytu, duszności oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/ kwestionariusza																															
Kwestionariusz Euro-Quality of Life Questionnaire - EuroQoL-5D (EQ-5D)	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQoL-5D</i> (EQ-5D) obejmuje 2 części:</p> <p>A. opisową, która obejmuje ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem w następujących kategoriach: 1 – zdolność poruszania się, 2 – samoopieka, 3 – zwykłe czynności, 4 – ból i dyskomfort, 5 – niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie.</p> <p>B. wizualną skalę analogową (EQ-VAS), za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.</p>																															
Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Zgon.</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Charakterystyka	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.	5	Zgon.																	
	Stopień	Charakterystyka																														
	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.																														
	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.																														
	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.																														
	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.																														
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.																															
5	Zgon.																															
<p>WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World health Organization</i>), ECOG – ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>.</p>																																
<p>[Źródło: http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/]</p>																																
Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v. 1.1.	Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne)																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</td> <td>Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)</td> <td>Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym</td> </tr> <tr> <td>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</td> <td>Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD</td> </tr> <tr> <td>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</td> <td>Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm	Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym	Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD	Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany																					
	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka																														
	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm																														
	Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym																														
	Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD																														
	Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany																														
	Kategorie odpowiedzi na leczenie zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1.																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</td> <td>ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych^a</td> </tr> <tr> <td>Nie-CR i nie-PD</td> <td>obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych^a</td> </tr> <tr> <td>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</td> <td>wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych ^a	Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a	Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych																							
	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka																														
Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych ^a																															
Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a																															
Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych																															
<p>a)Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych.</p>																																
Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1.																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zmiany mierzalne</th> <th>Zmiany niemierzalne</th> <th>Nowa zmiana</th> <th>Ogólna odpowiedź</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>CR</td> <td>Nie</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td>CR lub PR</td> <td>Nie-CR i nie-PD</td> <td>Nie</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>Nie-PD</td> <td>Nie</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>Nie-PD</td> <td>Nie</td> <td>SD</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>Każda odpowiedź</td> <td>Tak lub nie</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>Każda odpowiedź</td> <td>PD</td> <td>Tak lub nie</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>Każda odpowiedź</td> <td>Każda odpowiedź</td> <td>Tak</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table>	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź	CR	CR	Nie	CR	CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR	PR	Nie-PD	Nie	PR	SD	Nie-PD	Nie	SD	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	PD	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	PD
Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź																													
CR	CR	Nie	CR																													
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR																													
PR	Nie-PD	Nie	PR																													
SD	Nie-PD	Nie	SD																													
PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD																													
Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	PD																													
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	PD																													
<p>CR – całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>), PR – częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>), SD – stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>), PD – progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>).</p>																																
<p>[Źródło: Płuzański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. <i>Journal of Oncology</i> 2014; 64(4): 331–335.]</p>																																

14.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 61. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 62. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [148].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 63. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
	Reprezentatywność grupy przypadków	Brak opisu
		Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
	Wybór grupy kontrolnej	Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Brak opisu
Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana		
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Brak opisu
		Tak
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Nie	
	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
		Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 64. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [154].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach)	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 65. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [155], [156].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy podano informacje o konfliktach interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Ocena maksymalna	0-11 punktów

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 66. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 67. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 68. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.15. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecnością aktywującej mutacji EGFR. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 05.12.2018 <u>Analiza kliniczna:</u> 08.12.2018

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: grudzień 2018)</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 05.12.2018)</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3 str. 29, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 8.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3. ; rozdz. 9 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5.1 oraz rozdz. 5.2; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4.</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.</p>

14.15. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.3.; 14.2.</p>
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodycie umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7., rozdz. 14.8.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy. Analiza kliniczna zawiera porównania z 3 wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi).</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: nie dotyczy.</p>

14.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	05.12.2018

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 14.1.; protokół w Aneksie (14.14. Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6.; rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 14.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.

<i>kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.13.; rozdz. 14.14.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.11.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 8.; rozdz. 14.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 14.14 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6; rozdz. 14.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.

<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6 (opisowe zestawienie); Streszczenie (tabelaryczne zestawienie).
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 14.5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 14.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 14.5.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> <i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, 	Nie dotyczy.

<ul style="list-style-type: none"> metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis), metaregresję. 	
<p>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</p> <ul style="list-style-type: none"> proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy.
<p>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</p>	Nie dotyczy.
<p>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odlegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</p>	Nie dotyczy.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<p>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</p>	Tak, rozdz. 5.1.2.; rozdz. 7.
<p>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</p>	Tak, rozdz. 5.1.2.; rozdz. 7., rozdz. 14.8.
<p>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</p>	Tak
<p>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</p>	Tak, rozdz. 7., rozdz. 14.8.
<p>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</p>	Nie dotyczy.
<p>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</p>	Tak, rozdz. 7., rozdz. 14.8.
<p>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</p>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<p>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</p>	Ocena dotyczy populacji analizowanej (leczenie I linii), jak i rozszerzonej (leczenie II i kolejnych linii).
<p>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</p>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<p>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</p>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<p>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</p>	Nie dotyczy
<p>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</p>	Nie dotyczy.
<p>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</p>	Nie dotyczy.
<p>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</p>	Nie dotyczy.
<p>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</p>	Nie dotyczy.

<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Nie dotyczy
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Dodatkowo rozdz. 7., rozdz. 14.8.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.