



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Tagrisso (ozymertynib)**

**we wskazaniu:**

rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do  
ośrodkowego układu nerwowego

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.76.2019

Data ukończenia: 02.10.2019

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ACSO</b>	American Society for Clinical Oncology
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd</b>	brak danych
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CNS / OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>Central Nervous System</i> )
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EGFR</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IASLC</b>	The International Association for the Study of Lung Cancer
<b>ILD</b>	śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>Interstitial Lung Disease</i> )
<b>IS</b>	wynik istotny statystycznie (ang. <i>Statistically Significant</i> )
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>mITT</b>	zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	liczebność grupy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i> )
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>OZM</b>	ozymertynib
<b>PAC</b>	paklitaksel

<b>P-CTH</b>	chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (ang. <i>Platin-Based Chemotherapy</i> )
<b>PET</b>	pozytonowa tomografia emisyjna
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i> )
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> )
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i> )
<b>RM/MR</b>	rezonans magnetyczny
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i> )
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i> )
<b>T790M</b>	mutacja T790M w genie EGFR
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>TKI</b>	inhibitory receptorowe kinaz tyrozynowych (ang. <i>Tyrosine-kinase inhibitor</i> )
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793 z późn. zm.)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	9
3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....</b>	<b>13</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>14</b>
6.1. Opis metodyki .....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	15
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	17
6.3. Wyniki skuteczności .....	18
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>23</b>
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	24
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>26</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>27</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>28</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>29</b>
<b>12. Opinie ekspertów.....</b>	<b>34</b>
<b>13. Piśmiennictwo .....</b>	<b>35</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>36</b>

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (09.09.2019 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.4736.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Tagrisso (ozymertynib), tabletki à 80 mg
- Wnioskowane wskazanie:
  - rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość wnioskowanej terapii:

██  
██

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 9 września 2019 r., znak: PLD.46434.4736.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 09.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: **rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego**, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia:

- **obecna mutacja T790M**
- **stan po leczeniu: cisplatyna + winorelbina, docetaksel, afatynib (we własnym zakresie)**
- **brak możliwości zastosowania ozymertynibu w ramach programu lekowego (przerzuty do OUN).**

### Problem zdrowotny

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć **ogółu chorych** wynosi ok. 10-14%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. **10%**. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do **rzadkości**.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT AURA 3 (Mok 2016, Wu 2018), zbiorczą analizę dwóch badań jednoramiennych AURAext i AURA 2 (publikacja Ahn 2018 i Goss 2017), dwa badania prospektywne Cao 2019 i Nanjo 2018 oraz dwa badania retrospektywne Nakashima 2019 i Auliac 2019.

#### ➤ AURA 3

W badaniu AURA 3 w ocenie zaślepionej, niezależnej centralnej komisji mediana PFS wyniosła 11,7 miesiąca w ramieniu OZM, a w ramieniu P-CTH 5,6 miesiąca (HR=0,32; 95%CI: 0,15; 0,69; p=0,004). Natomiast odsetek badanych z przerzutami do OUN, którzy uzyskali ORR w ocenie zaślepionej, niezależnej centralnej komisji wyniósł 70% w grupie OZM i 31% w ramieniu kontrolnym (OR=5,1; 95%CI:1,4; 21; p=0,015).

#### ➤ AURAext+AURA 2

Mediana OS w subpopulacji chorych z przerzutami do OUN badań AURAext i AURA 2 wyniosła 20,3 miesiąca (95%CI: 17,5; 23,6). Mediana PFS w podgrupie chorych z przerzutami do OUN badań AURAext i AURA 2 wyniosła 8,2 miesiąca (95%CI: 6,9; 9,7). Odsetek pacjentów z przerzutami w OUN, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniach AURAext i AURA 2 wyniósł 60% (95%CI: 51; 67).

#### ➤ Pozostałe badania

W badaniu Cao 2019 mediana OS w grupie chorych z przerzutami do OUN wyniosła 8,0 miesięcy (95%CI: 4,2; 11,8). W badaniu Nanjo 2018 mediana PFS wśród chorych z przerzutami do OUN wyniosła 7,2 miesiąca (95%CI: 4,0; NE), a 8/13 pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie (PR).

Z kolei w dwóch badaniach retrospektywnych mediana PFS wahała się od 7,3 miesiąca (Nakashima 2019) do 9,7 miesiąca (Auliac 2019). Zgodnie z publikacją Auliac 2019 mediana OS w asubpopulacji z przerzutami do OUN wyniosła 18,0 miesięcy.

## Bezpieczeństwo

### ➤ AURA 3 (Wu 2018)

Profil bezpieczeństwa w subpopulacji z przerzutami do OUN w ramieniu OZM był zbliżony do profilu bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania AURA 3. W grupie chorych z przerzutami w OUN, 97% badanych w ramieniu OZM i 95% w ramieniu P-CTH zgłosiło  $\geq 1$  AE. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem odnotowano u 80% i 78% odpowiednio w ramieniu OZM i P-CTH, w tym 4% i 32% stanowiły AE  $\geq 3$  stopnia. U żadnego z chorych nie nastąpił zgon w wyniku AE.

### ➤ AURAext + AURA 2 (Goss 2017)

W subpopulacji chorych z  $\geq 1$  mierzalną zmianą w OUN ocenioną przez niezależną komisję BICR profil bezpieczeństwa OZM był zgodny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji ogólnej analizowanych badań. W analizowanej grupie pacjentów (n=50) odnotowano  $\geq 1$  zdarzenie niepożądane, z czego 86% stanowiły AE potencjalnie związane z leczeniem (w tym 12%  $\geq 3$  stopnia). U 1 chorego nastąpił zgon będący następstwem AE potencjalnie związanego z leczeniem (śródmiaższowa choroba płuc 3 stopnia).

### ➤ Cao 2019

Nie podano wyników odnośnie bezpieczeństwa OZM w podgrupie z przerzutami do OUN. W populacji ogólnej badania do najczęściej zgłaszanych AE związanych z leczeniem należały: nudności (25,8%), zmniejszenie apetytu (20,2%), biegunka (16,2%). Do najczęstszych laboratoryjnych AE należały: wzrost ALT/AST (25,6%), trombocytopenia (17,5%), neutropenia (16,2%).

### ➤ Nanjo 2018

U 10/13 chorych (77%) wystąpiła wysypka  $\leq 2$  stopnia i u 6/13 pacjentów (46%) zanokcica  $\leq 2$  stopnia. Nie odnotowano AE  $\geq 3$  stopnia, biegunki oraz zaburzeń wątroby. U 1 pacjenta stwierdzono chorobę śródmiaższową płuc, która wystąpiła 2 miesiące po rozpoczęciu leczenia OZM – wyniki kliniczne i radiologiczne poprawiły się po wdrożeniu kortykosteroidów.

## Wpływ na wydatki NFZ

Szacowany koszt miesięcznej terapii Tagrisso na 1 pacjenta wynosi [REDAKTOWANE] zaś koszt 3 miesięcy leczenia to [REDAKTOWANE].

## Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Wytyczne kliniczne (NCCN 2018, ESMO 2018/2019, IASLC 2016), jako terapie, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, tj. u pacjentów z NDRP, z mutacją T790M i przerzutami do OUN wymieniają radioterapię, radiochirurgię stereotaktyczną, resekcję chirurgiczną oraz ozymertynib. Także w opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję w rozważanej sytuacji klinicznej można zastosować radioterapię całego mózgowia lub radioterapię stereotaktyczną. Technologie te są finansowane ze środków publicznych.



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 9 września 2019 r., znak: PLD.46434.4736.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 09.09.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: **rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego**, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta, dla którego wnioskowana jest oceniana terapia:

- **obecna mutacja T790M**
- **stan po leczeniu: cisplatyna + winorelbina, docetaksel, afatynib (we własnym zakresie)**
- **brak możliwości zastosowania ozymertynibu w ramach programu lekowego (przerzuty do OUN).**

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### ICD10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

###### Definicja

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych).

###### Klasyfikacja

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- **płaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miąższu płucnym; komórki raka złuszczenia się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczołowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogennego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuca.

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

Źródło: Szczeklik 2015

###### Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2015-2016.

**Tabela 1. Zachorowalność na raka płuc w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)**

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	15 705	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681
Kobiety	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322
Ogółem	20 315	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003

**Tabela 2. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)**

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827
Kobiety	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349
Ogółem	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628	23 176

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, u kobiet 17,99 na 100 000.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/raporty/>

### Etiologia

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że bierne palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i ok. 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące, czy też niektóre substancje chemiczne mają znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca. Część spośród wymienionych czynników może nasilać działanie rakotwórcze substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca rozwija się prawdopodobnie z komórki macierzystej zdolnej do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach różnicuje się ona w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych.

Źródło: Szczeklik 2015

### Rozpoznanie

#### 1. Badania obrazowe:

- Zdjęcie rentgenograficzne klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodnej i bocznej;
- Tomografia komputerowa klatki piersiowej;
- Pozytonowa tomografia emisyjna;
- Rezonans magnetyczny.

#### 2. Badania morfologiczne:

- badanie cytologiczne płwociny;
- badanie płynu z jamy opłucnej;
- bronchofiberoskopia;
- cienkoigłowa bądź gruboigłowa biopsja przez ścianę klatki piersiowej;
- biopsja endoskopowa pod kontrolą USG.

#### 3. Badania laboratoryjne:

Badania obejmują morfologię krwi z rozmazem, badanie ogólne moczu, a także podstawowe badania biochemiczne, które oceniają wydolność wątroby i nerek. U chorych na raka płuca charakterystyczne jest zwiększone stężenie markerów nowotworowych w surowicy.

Źródło: Szczeklik 2015

## Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć **ogółu chorych** wynosi ok. 10-14%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała.

Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. **10%**. Wśród chorych z rozsiewem niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do **rzadkości**.

Źródło: KRN 2013, Szczeklik 2015

Źródło: OT.4351.7.2017

### 3.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Tagrisso (ozymertynib), tabletki á 80 mg
<b>Kod ATC</b>	L01XE35: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej
<b>Substancja czynna</b>	Ozymertynib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego Uwagi: - obecna mutacja T790M - stan po leczeniu: cisplatylna + winorebina, docetaksel, afatynib (we własnym zakresie) - brak możliwości zastosowania ozymertynibu w ramach programu lekowego (przerzuty do OUN)
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI), nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI. W badaniach in vitro wykazano, że ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M. Takie oddziaływanie prowadzi do zahamowania wzrostu komórek, lecz wykazuje istotnie mniejszą aktywność wobec EGFR w komórkach linii dzikich. Podanie ozymertynibu doustnie in vivo prowadzi do zmniejszenia guza nowotworowego zarówno w przypadku heteroprzeszczepu komórek NDRP z mutacjami EGFRm oraz T790M, jak i w przypadku modeli raka płuca u myszy transgenicznych.

Źródło: ChPL Tagrisso (dostęp 18.09.2019 r.), Zlecenie MZ.

## 3.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	W procedurze centralnej: I. 04.02.2016 – <b>warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b> II. 26.04.2017 – <b>zmiana pozwolenia warunkowego na bezwarunkowe</b>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy TAGRISSO w monoterapii jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR).</li> <li><b>leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.</b></li> </ul>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Tagrisso (dostęp 18.09.2019 r.),

Komentarz Agencji

Zgodnie ze zleceniem MZ, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej dotyczy wskazania: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo z przekazanych informacji wynika, że u pacjenta występuje mutacja T790M i **z uwagi na przerzuty do OUN nie kwalifikuje się do leczenia ozymertynibem w ramach programu lekowego**. W ramach wcześniejszego leczenia u pacjenta zastosowano: cisplatinę + winorelbinę, docetaksel oraz afatynib (we własnym zakresie).

Zarejestrowane wskazanie wydaje się być szersze niż wskazanie dotyczące niniejszego zlecenia MZ (nie odnosi się do wcześniejszych linii leczenia ani obecności przerzutów do OUN). Biorąc pod uwagę powyższe można uznać, że wskazane z wniosku zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym (patrz Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego).

Produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib) jest aktualnie finansowany (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r.) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” w II linii leczenia, w populacji pacjentów po niepowodzeniu afatynibu/erlotynibu/gefitynibu z mutacją T790M w genie EGFR. Jednym z warunków kwalifikacji do leczenia ozymertynibem jest **brak przerzutów w OUN lub brak cech progresji przerzutów w OUN po uprzednim leczeniu miejscowym oraz brak istotnych klinicznie objawów neurologicznych i konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów**:

pkt. 2.5. programu lekowego „*nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu.*”

**W dodatkowych informacjach o pacjencie nie zawarto informacji na temat obecności/istotności objawów neurologicznych związanych z przerzutami do OUN oraz danych o przebytych leczeniach chirurgicznym/ radiologicznym. Nie podano także, czy takie leczenie jest w tym przypadku zasadne i planowane.**

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Collegium Pharmaceuticum w Lublinie
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-	-	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X	-	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	X	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-	-	-

Według opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc dr n. med. Roberta Kieszko: „Opinia dotyczy zasadności finansowania Tagrisso w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dodatkowe informacje dotyczące tego wskazania sugerują indywidualną, nietypową sytuację w której postępowanie było niestandardowe z uwagi na zmianę rozpoznania histopatologicznego w trakcie leczenia pacjentki/pacjenta. W związku z tym nie można uogólnić tej sytuacji na większą grupę chorych. Jednak należy założyć że zastosowanie Tagrisso wpłynie na poprawę jakości życia w wymienionych powyżej aspektach.”

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Collegium Pharmaceuticum w Lublinie
Przedwczesny zgon	X	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X	X
Niezdolność do pracy	X	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X	X

### Jakość życia pacjentów

Tabela 7. Jakość życia pacjentów przed leczeniem i po leczeniu

Stan pacjenta	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Collegium Pharmaceuticum w Lublinie
<b>Stan pacjentów przed leczeniem</b>			
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką/Brak możliwości mycia lub ubierania się	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką

Stan pacjenta	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Collegium Pharmaceuticum w Lublinie
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności/Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort/Krańcowy ból lub dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie/Krańcowy niepokój lub przygnębienie	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie
Stan pacjentów po leczeniu			
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem/Jakieś problemy z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką/ Jakieś problemy z samoopieką	Brak problemów z samoopieką	Brak problemów z samoopieką
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności /Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu/ Umiarkowany ból lub dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia/ Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Tagrisso we wskazaniu rak gruczołowy płuc – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.09.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. *Załączniki*.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

**Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego**

Parametr	Kryteria włączenia	Komentarz
Populacja	Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M i przerzutami w OUN	Wskazany w zleceniu rak gruczołowy jest jednym z typów NDRP. W obawie przed pominięciem dowodów, zdecydowano na etapie wyszukiwania zdefiniować populację szerzej – jako chorzy z NDRP. Selekcji badań dotyczących chorych z mutacją T790M z jednoczesnymi przerzutami w OUN dokonywano na etapie przeglądu abstraktów i publikacji pełnotekstowych. Ponadto w przypadku, gdy nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości dotyczących populacji wyłącznie z rakiem

		gruczołowym, uwzględniano badania obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z NDRP, wśród których znajdowali się chorzy z typem rak gruczołowy. Wykluczano badania, w których nie przedstawiono wyników dla subpopulacji z przerzutami w OUN.
<b>Interwencja</b>	Ozymertynib w dawce 80 mg na dobę	-
<b>Komparatory</b>	Dowolny	-
<b>Punkty końcowe</b>	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Wykluczano badania, w których nie przedstawiono wyników dla subpopulacji z przerzutami w OUN.
<b>Typ badań</b>	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; badania eksperymentalne z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	W przypadku braku dowodu wysokiej jakości danych, włączano dowody niższej jakości.
<b>Inne kryteria</b>	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, pełnotekstowe publikacje	-

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; OUN – ośrodkowy układ nerwowy

## 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT AURA 3 (Mok 2016, Wu 2018), zbiorczą analizę dwóch badań jednoramiennych AURAext i AURA 2 (publikacja Ahn 2018 i Goss 2017), dwa badania prospektywne Cao 2019 i Nanjo 2018 oraz dwa badania retrospektywne Nakashima 2019 i Auliac 2019.

Badanie **AURA 3** było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym III fazy, porównującym skuteczność ozymertynib (OZM) z chemioterapią dwulekową zawierającą pochodną platyny (P-CTH). Populację badaną stanowili dorośli pacjenci z potwierdzonym, lokalnie zaawansowanym lub rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których wystąpiła progresja po zastosowaniu w I linii leków z grupy EGFR TKI, z obecną mutacją T790M w genie EGFR. Najczęściej stosowanym uprzednio EGFR-TKI w grupie OZM i P-CTH był gefitynib (odpowiednio 59% vs 62%), rzadziej erlotynib (odpowiednio 34% vs 35%) oraz afatynib (odpowiednio 7% vs 3%). Odsetek chorych z rakiem gruczołowym płuca wynosił 83% w grupie OZM oraz 87% w grupie P-CTH. **Do badania kwalifikowano m.in. chorych z bezobjawowymi, stabilnymi przerzutami do mózgu niewymagających leczenia steroidami przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania.** W ramieniu OZM odsetek chorych z przerzutami do OUN na początku badania wynosił 33%, zaś w ramieniu kontrolnym – 36%.

Szczegółową charakterystykę badania AURA 3 przedstawia poniższa tabela.

Publikacje Ahn 2018 i Goss 2017 prezentują wyniki zbiorczej analizy dwóch jednoramiennych badań II fazy **AURA extension (AURAext) i AURA 2**, przy czym Ahn 2018 z przedłużonego okresu obserwacji. W przypadku obu analizowanych badań kwalifikowano dorosłych chorych z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR. **Analogicznie jak w badaniu AURA 3, dozwolony był udział pacjentów z bezobjawowymi, stabilnymi przerzutami do OUN, które nie wymagały podawania kortykosteroidów przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania.** Liczba analizowanych pacjentów łącznie z obu badań wynosiła 411, w tym udział badanych z rakiem gruczołowym płuca wynosił 96%. Odsetek pacjentów z przerzutami do OUN wynosił 39%. Wśród stosowanych w poprzednich liniach EGFR-TKI, gefitynib stanowił 58%, erlotynib 57%, a afatynib 18%. Analizowani pacjenci otrzymywali OZM w dawce 80 mg/dzień. W publikacji Ahn 2018 data odcięcia to 1 listopada 2016 r. dla punktów końcowych ocenianych wg RECIST (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); dla przeżycia całkowitego (OS) i bezpieczeństwa data odcięcia to 1 maj 2018 r. Publikacja Goss 2017

analizuje węższą niż w Ahn 2018 populację badaną, tj. tylko pacjentów z  $\geq 1$  mierzalną zmianą w OUN ocenioną przez niezależną komisję BICR (n=50), z datą odcięcia 1 listopada 2015 r.

**Cao 2019** – prospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu wśród chińskich pacjentów w rzeczywistej praktyce klinicznej. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) NDRP z potwierdzoną mutacją T790M, niepodlegającym leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii, z progresją choroby po EGFR TKI  $\pm$  dodatkowe linie leczenia. Do badania włączono 74 pacjentów, z czego wszyscy byli w IV stadium raka gruczołowego płuca, a 25,6% miało przerzuty do mózgu. Wszyscy pacjenci stosowali uprzednio EGFR TKI, a 83,8% badanych otrzymało co najmniej 3 linie leczenia.

**Nanjo 2018** – prospektywne badanie pilotażowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego standardowej dawki osimertynibu (80 mg) w terapii opornych na leczenie przerzutach do opon mózgowo-rdzeniowych (ang. leptomeningeal metastases, LM) u pacjentów z NDRP z mutacją T790M po niepowodzeniu standardowych EGFR-TKI. Do badania włączono 13 pacjentów (5 z potwierdzonymi i 8 z przypuszczalnymi zmianami w LM). Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wyniosła 4 (3-8), u 3/13 (23%) chorych zastosowano uprzednio radioterapię całego mózgu WBRT.

Badania retrospektywne:

**Nakashima 2019** - badanie retrospektywne, wieloośrodkowe (8 ośrodków w Japonii), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu. Do analizy włączano chorych z NDRP z mutacją T790M EGFR, w stanie sprawności 2-4 wg ECOG, którzy przyjmowali OZM w dawce 80 mg/dzień w okresie marzec 2016 – luty 2017. Ostatecznie analizą objęto 30 pacjentów z rakiem gruczołowym, w tym 19/30 (63%) z przerzutami do OUN. Mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 2 (1-11). Najczęściej stosowanym uprzednio EGFR-TKI był gefitynib (n=17) oraz erlotynib (n=17), zaś afatynib otrzymywało 6 chorych.

**Auliac 2019** - wieloośrodkowe badanie retrospektywne (52 ośrodki we Francji), mające na celu zbadanie skuteczności praktycznej ozymertynibu. Populację badaną stanowili chorzy, uczestniczący w programie wczesnego dostępu do leczenia (ang. early access program) w okresie 07.04.2015 – 28.07.2016 z zaawansowanym NDRP z mutacją T790M EGFR. W kryterium kwalifikacji nie określono liczby wcześniejszych linii leczenia, warunkiem jednak było uprzednie stosowanie EGFR TKI 1. lub 2. generacji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Udział był jednak dozwolony, jeśli leczenie drugiego rzutu chemioterapią nie było możliwe. Do analizy włączono 205 chorych, w tym rak gruczołowy stanowił 97,5%. Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 2, a 82% pacjentów otrzymało  $\geq 2$  linie. W ramach pierwszej linii leczenia chemioterapię stosowało 38,5% badanych, zaś EGFR TKI 61,5% chorych (w tym gefitynib 52,4%, erlotynib 44,4%, afatynib 3,2%). Przerzuty do OUN występowały u 43,7% chorych. Ozymertynib stosowany był w dawce 80 mg/dzień.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badania AURA 3

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>AURA3</b> [Mok 2016, Wu 2018]  <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca	Międzynarodowe (n=18), wieloośrodkowe (n=126), randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy u pacjentów z zaawansowanym NDRP po niepowodzeniu I linii leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI z mutacją T790M, porównujące w układzie 2:1 OZM ze schematem dwulekowym P-CTH: PMX+pochodne platyny – CIS lub CRB, ze stratyfikacją ze względu na rasę azjatycka vs nieazjatycka.  <b>Badanie w toku</b> – przewidywane zakończenie w 2021 r.  Typ hipotezy: <i>superiority</i>  Okres obserwacji: mediana: 8,3 mies. (podano łącznie dla wszystkich pacjentów)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) potwierdzony histologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP 2) stopień zaawansowania IIIB lub IV 3) radiologicznie potwierdzona progresja choroby występująca po stosowaniu w I linii leczenia EGFR-TKI oraz brak późniejszego leczenia 4) potwierdzona diagnoza niepłaskonabłonkowego NDRP (możliwość stosowania dwulekowej CTH z zastosowaniem PMX) 5) potwierdzona mutacja EGFR z określoną wrażliwością na EGFR-TKI 6) potwierdzona centralnie mutacja T790M w próbce guza 7) stan sprawności 0 lub 1 wg kryteriów WHO bez pogorszenia w ciągu ostatnich 2 tygodni	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS w ocenie badacza, analiza wrażliwości – PFS w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji centralnej</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ORR</li> <li>▪ DoR</li> <li>▪ TTR</li> <li>▪ DCR</li> <li>▪ Tumor Shrinkage</li> <li>▪ OS</li> <li>▪ Bezpieczeństwo</li> <li>▪ Jakość życia</li> </ul> W ocenie radiologicznej stosowano kryteria RECIST



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa badana: OZM 80 mg/dzień p.o.</li> <li>grupa kontrolna: PMX w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> i.v w skojarzeniu z CRB – docelowy obszar ciała poniżej AUC5 – lub w skojarzeniu z CIS w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>. Schemat otrzymywany co 3 tygodnie, do momentu otrzymania 6 cykli leczenia. Pacjenci po 4 cyklach, u których nie wystąpiła progresja choroby, mogli otrzymywać leczenie podtrzymujące PMX wg zarejestrowanego dawkowania.</li> </ul> <p>Leczenie w badaniu otrzymywano do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub decyzji pacjenta lub jego lekarza o wycofaniu z badania.</p> <p>Pacjenci mogli otrzymywać stosowane w badaniu leczenie również po wystąpieniu progresji tak długo, jak stosowanie tego leczenia przynosiło pacjentom kliniczną korzyść w ocenie badacza.</p> <p>Pacjenci przypisani do grupy P-CTH, po wykazaniu obiektywnej progresji choroby w ocenie badacza oraz po potwierdzeniu przez zaślepioną, niezależną komisję centralną, mogli przejść do stosowania OZM (cross-over).</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza neoadjuwantowa lub adjuwantowa CTH stosowana w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia I linii z zastosowaniem EGFR-TKI</li> <li>stosowanie wcześniej &gt;1 linii leczenia zaawansowanego NDRP</li> <li>stosowanie zarejestrowanego EGFR TKI (np. erlotynibu, gefitynibu, afatynibu) w ciągu 8 dni lub w przybliżeniu przez okres pięciokrotności T<sub>1/2</sub> przed otrzymaniem pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu</li> <li>stosowanie gl kokortykosteroidów w leczeniu przerzutów do CNS w ciągu 4 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku</li> <li>radioterapia ponad 30% szpiku kostnego lub w szerokim zakresie promieniowania w ciągu 4 tygodni od włączenia do badania</li> <li>wszelkie zdarzenia niepożądane wynikające z wcześniejszej terapii w większym niż 1 stopniu CTCAE 1 (z wyjątkiem łysienia w stopniu 2) w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu</li> </ol> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa OZM: n=279</p> <p>Grupa P-CTH: 140, z czego 136 otrzymało leczenie – schemat PMX+CIS przyjmowało 42/136 (31%), a schemat PMX+CRB przyjmowało 94/136 (69%) pacjentów otrzymujących leczenie</p>	<p>1.1., w ocenie bezpieczeństwa – kryteria NCI CTCAE v 4.0, jakości życia – kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-Lung Cancer 13 items oraz EQ-5D-5L.</p> <p>Predefiniowana analiza w podgrupach obejmowała ocenę PFS i ORR wśród pacjentów, dla których status EGFR T790M został określony w oparciu o badanie osoczkowego DNA oraz wśród pacjentów z przerzutami do CNS.</p> <p>Analiza: ITT w zakresie skuteczności, mITT – pacjenci z pop. ITT, którzy przyjęli min. 1 dawkę leku w badaniu i dla których były dostępne dane po podaniu tego leku – w zakresie bezpieczeństwa</p> <p>Zbieranie danych radiologicznych, w tym PFS zaplanowano na maksymalnie ok. 12 miesięcy, na temat OS oraz jakości życia - na maksymalnie ok. 24 miesięcy od randomizacji</p>

**PFS** – przeżycie wolne od progresji, **ORR** – odpowiedź na leczenie, **DoR** – czas trwania odpowiedzi na leczenie, **TTR** – czas do odpowiedzi na leczenie, **DCR** – kontrola choroby, **OS** – przeżycie całkowite, **CNS** – centralny układ nerwowy, **NCI CTCAE** – National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event, **EORTC QLQ-C30** - the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 items

## 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Poniżej zamieszczono ocenę jakości badania AURA 3 wg Cochrane'a.

**Tabela 10. Ocena RCT AURA3 wg Cochrane**

	AURA3
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	pierwszorzędowy punkt końcowy Niskie ryzyko*
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko

\* pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu oceniany był przez badaczy, jakkolwiek wykonana przez niezależną, zaślepioną komisję centralną analiza wrażliwości potwierdziła ocenę badaczy

Ocenę pozostałych badań włączonych do niniejszego opracowania przeprowadzono za pomocą skali NICE: AURA 2: 7/8 pkt., AURAext: 5/8 pkt., Nanjo 2018: 4/8 pkt., Nakashima 2019: 6/8 pkt., Cao 2019: 6/8 pkt., Auliac 2019: 5/8 pkt.

**Ograniczenia:**

- W badaniu AURA 3 prawie wszyscy pacjenci (96%) otrzymali uprzednio tylko jedną linię leczenia, na którą składały się EGFR TKI I. lub II. generacji (erlotynib/gefitynib/afatynib). Natomiast pacjent, którego dotyczy niniejszy wniosek MZ otrzymał trzy linie leczenia, w tym afatynib podany był w ostatniej linii;
- W odnalezionych badaniach afatynib była najrzadziej stosowanym spośród EGFR TKI I. i II. generacji w ramach wcześniejszych linii leczenia (Nakashima: 6%, Auliac: 3%, AURAex+AURA2: ~18%, AURA 3: 7% w ramieniu OZM populacji ogólnej). Zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ, pacjent otrzymywał afatynib;
- W części spośród odnalezionych badań, pewien odsetek pacjentów przed rozpoczęciem badania została poddana radioterapii mózgowia (AURA 3/Wu 2018: 37% w ramieniu OZM analizowanej subpopulacji; AURAext+AURA 2/Goss 2018: 74% w analizowanej subpopulacji, Nanjo: 23%). Z kolei w dodatkowych uwagach o pacjencie z wniosku nie zawarto informacji o przebytej radioterapii.
- W badaniu Auliac w ramach pierwszej linii leczenia większość chorych stosowała EGFR TKI (61,5%), a chemioterapię 38,5%. Natomiast pacjent, którego dotyczy wniosek w ramach pierwszej linii otrzymał cisplatynę+winorelbina, a w kolejnych docetaksel i następnie afatynib.

**6.3. Wyniki skuteczności****AURA 3**Przeżycie całkowite

Brak danych dla OS w podgrupie chorych z obecnością przerzutów do OUN.

Przeżycie wolne od progresji

W badaniu AURA 3 wykazano istotną statystycznie przewagę OZM względem P-CTH w zakresie PFS w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania – w ocenie zaślepionej, niezależnej centralnej komisji mediana PFS wyniosła 11,7 miesiąca w ramieniu OZM, a w ramieniu P-CTH 5,6 miesiąca (HR=0,32; 95%CI: 0,15; 0,69; p=0,004).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania AURA 3 dla PFS z wyszczególnieniem populacji ogólnej oraz dla podgrupy bez oraz z obecnością przerzutów w OUN.

**Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – PFS w badaniu AURA3**

Ocena	Mediana okr. obs. (zakres)	OZM		P-CTH		HR (95% CI) OZM vs P-CTH	P
		N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)		
<b>Populacja ogólna</b>							
<b>Badacz</b>	8,3 mies. (bd)	279	10,1 mies. (8,3; 12,3)	140	4,4 mies. (4,2; 5,6)	<b>0,30 (0,23; 0,41)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Centralna, zaślepiona, niezależna komisja</b>			11,0 mies. (9,4; NC)		4,2 mies. (4,1; 5,6)	<b>0,28 (0,20; 0,38)</b>	
<b>Pacjenci bez przerzutów w OUN</b>							
<b>Badacz</b>	8,3 mies. (bd)	186	10,8 mies. (8,3; 12,5)	89	5,6 mies. (4,2; 6,8)	<b>0,40 (0,29;0,55)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pacjenci z przerzutami w OUN</b>							
<b>Badacz*</b>	8,3 mies. (bd)	93	8,5 mies. (6,8; 12,3)	51	4,2 mies. (4,1; 5,4)	<b>0,32 (0,21; 0,49)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Centralna, zaślepiona, niezależna komisja**</b>	5,5 mies. w gr. OZM, 4.1 mies. w gr. P-CTH	75	11,7 mies. (10,0; NC)	41	5,6 mies. (4,2; 9,7)	<b>0,32 (0,15; 0,69)</b>	<b>0,004</b>

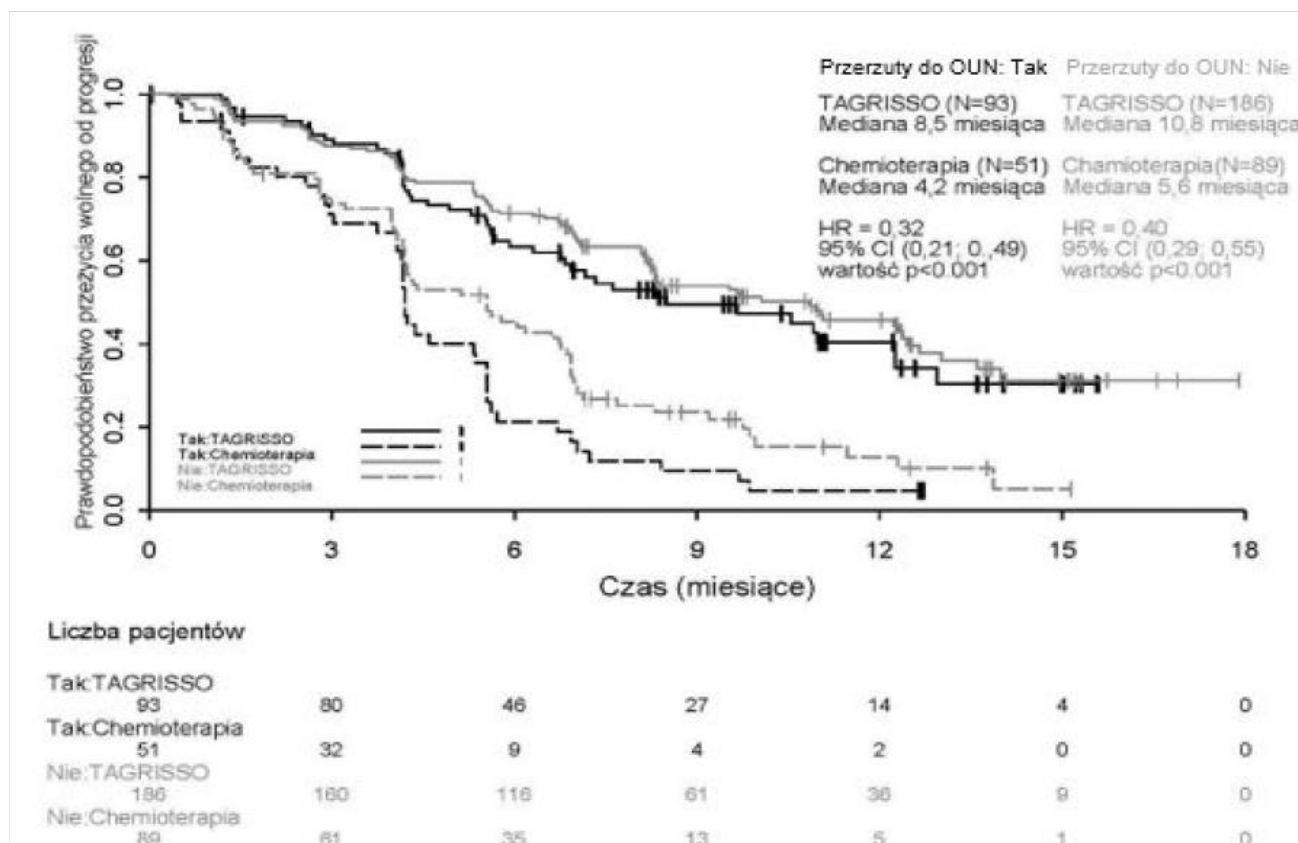
NC – nie do obliczenia

\* publikacja Mok 2016 i ChPL Tagrisso – populacja pacjentów z przerzutami do OUN; \*\* publikacja Wu 2018 – populacja pacjentów z przerzutami do OUN, u których wyjściowo obraz mózgu (MRI/CT) został oceniony przez niezależną centralną zaślepioną komisję neuroradiologów BICR (ang. blinded independent central review)

Komentarz Agencji:

Różnica w liczebności subpopulacji z przerzutami do OUN ocenianej przez badacza (publikacja Mok 2016), a analizowanej przez niezależną komisję BICR (publikacja Wu 2018) wynika z faktu, że ocena badacza opierała

się na danych z poziomu badania - obecność przerzutów w OUN stwierdzano na podstawie obecności zmiany przerzutowej w OUN na wejściu do badania, wywiadu lekarskiego, i (lub) wcześniejszego wykonania u pacjenta zabiegu chirurgicznego i (lub) uprzedniej radioterapii z powodu przerzutów do OUN. W związku z tym pacjenci z podgrupy ocenianej przez badacza mogli nie mieć aktywnej choroby OUN na początku badania, jeśli stan choroby w OUN nie był oparty na skanach mózgu. Z kolei analiza odpowiedzi na leczenie BICR oparta była na ocenie skanów CT/MRI przez niezależnych neuroradiologów. Jednak większość chorych z grupy z przerzutami OUN ocenianej przez badacza i z grupy OUN BICR pokrywała się.<sup>1</sup>



Rysunek 1. Łączna analiza PFS na podstawie oceny dokonanej przez badacza z uwzględnieniem obecności przerzutów do OUN na początku udziału w badaniu, wykres Kaplana-Meiera (pełny zbiór danych do analizy) w badaniu AURA3

Źródło: ChPL Tagrisso

### Odpowiedź na leczenie

W badaniu AURA 3 w podgrupie chorych z przerzutami do OUN na początku badania uzyskano istotną statystycznie przewagę OZM względem P-CTH w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) – w ocenie zaślepionej, niezależnej centralnej komisji odsetek badanych z przerzutami do OUN, którzy uzyskali ORR wyniósł 70% w grupie OZM i 31% w ramieniu kontrolnym (OR=5,1; 95%CI:1,4; 21; p=0,015). Szczegółowe wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności –odpowiedź na leczenie w badaniu AURA3

Parametr	OZM	P-CTH	OR [95% CI], wartość p
<b>Populacja ogólna*</b>			
<b>ORR, n/N (%) [95% CI]</b>	197/279 (71%) [65; 76]	44/140 (31%) [24;40]	5,39 [3,47; 8,48], p<0,001
<b>DoR, Mediana, mies. [95%CI]</b>	9,7 [8,3; 11,6]	4,1 [3,0; 5,6]	-

<sup>1</sup> Data supplement <https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.2018.77.9363>

DCR, n/N (%) [95% CI]	(93%) [90; 96]	(74%) [66; 81]	-
<b>Populacja z przerzutami w OUN**</b>			
ORR <sup>1</sup> , n/N (%) [95% CI]	21/30 (70%); [51; 85]	5/16 (31%) [11; 59]	5,1 [1,4; 21], p=0,015
DoR <sup>1</sup> , Mediana, mies. [95%CI]	8,9 [4,3; NR]	5,7 [NR; NR]	-
DCR <sup>2</sup> , n/N (%) [95% CI]	65/75 (87%) [77; 93]	28/41 (68%) [52; 82]	3 [1,2; 7,9], p=0,021

\* publikacja Mok 2016; \*\* publikacja Wu 2018 i ChPL Tagrisso; **NR** – nie osiągnięto, **DoR** – czas trwania odpowiedzi, **ORR** – obiektywna odpowiedź na leczenie, suma całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy, **OR** – iloraz szans

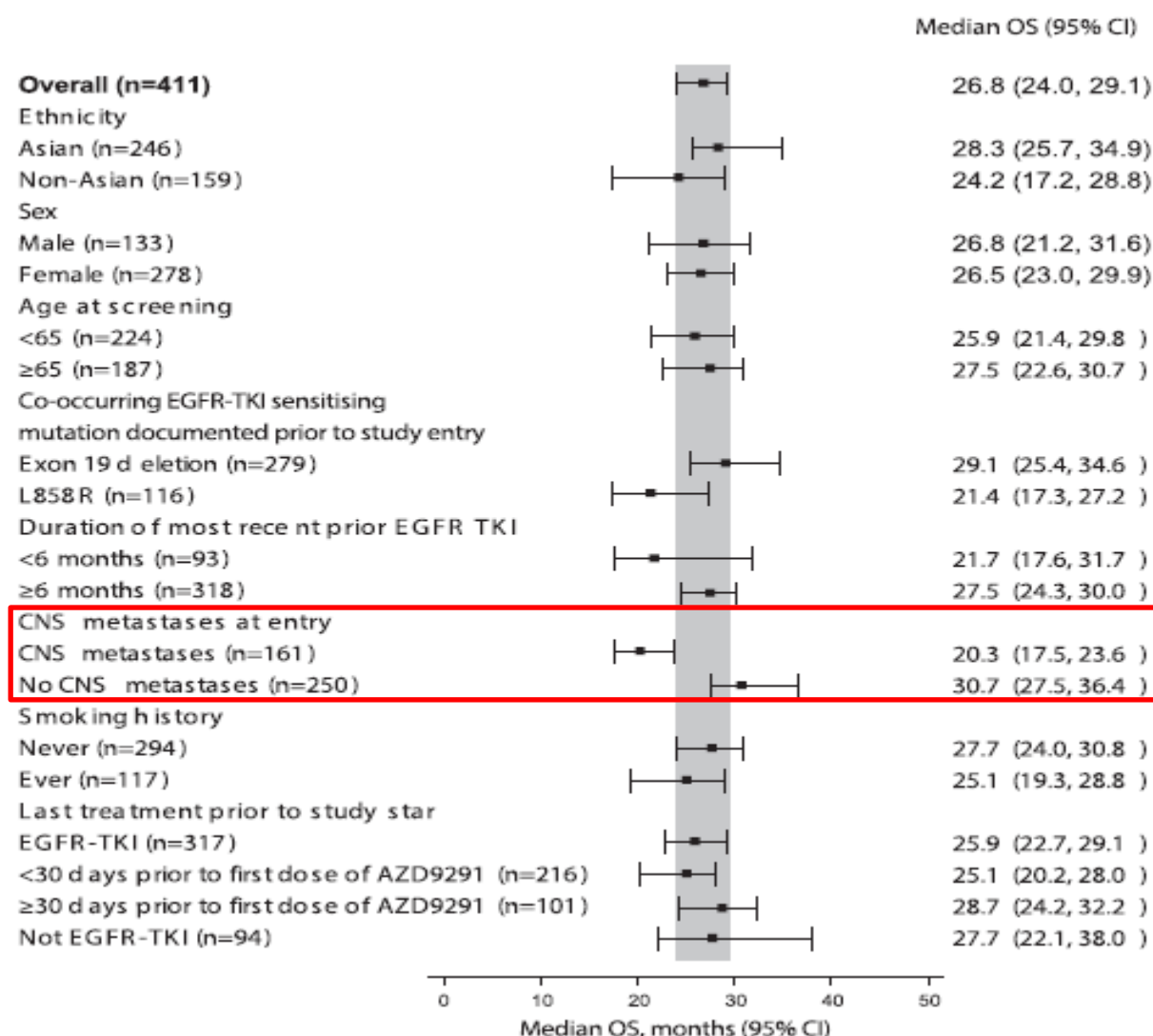
<sup>1</sup> – subpopulacja z mierzalnymi zmianami w OUN

<sup>2</sup> – wskaźnik kontroli choroby zdefiniowany jako odsetek pacjentów z odpowiedzią (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa), lub choroba stabilna przez ≥ 6 tygodni; subpopulacja pacjentów ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi w OUN

## AURAext + AURA 2 (Ahn 2018)

### Przeżycie całkowite

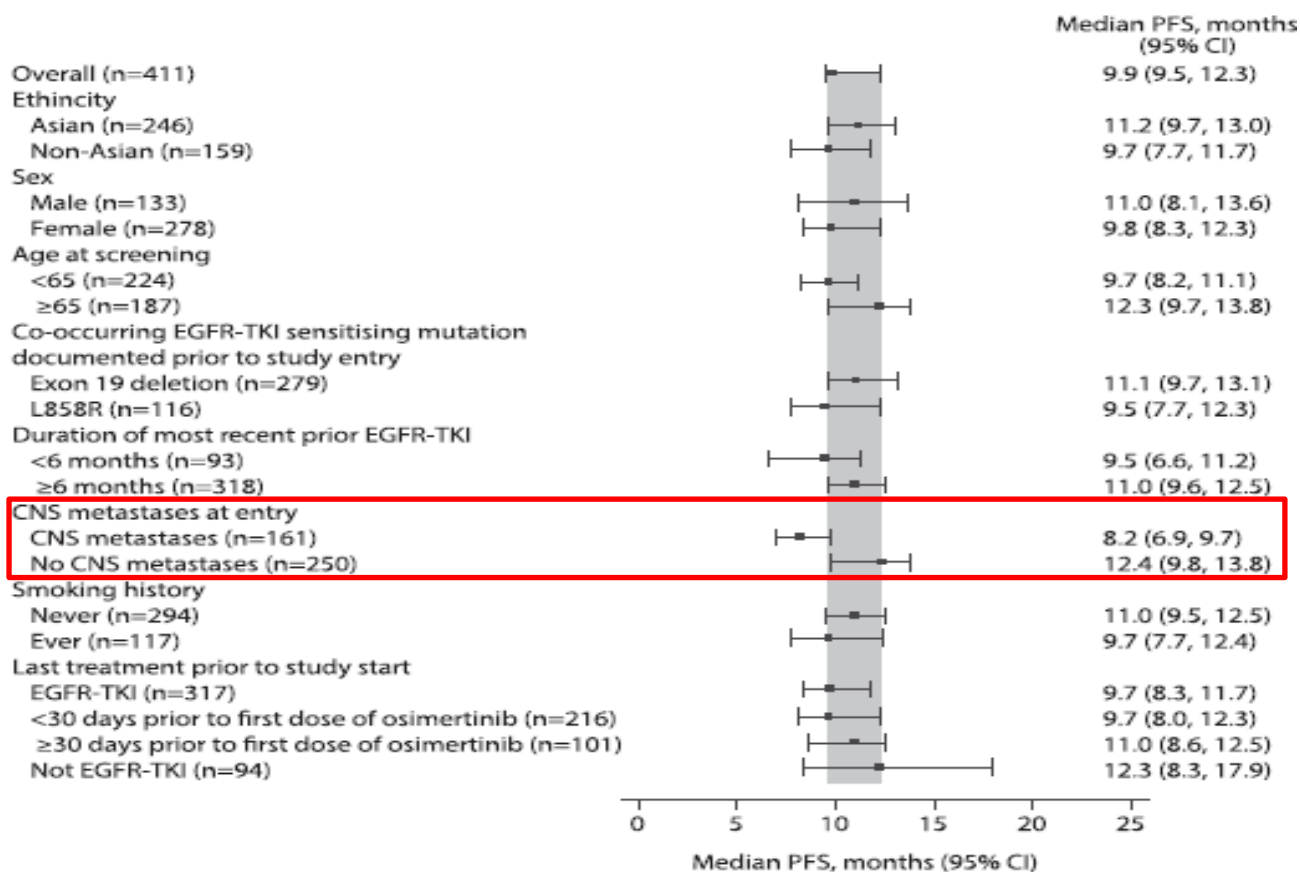
Mediana OS w subpopulacji chorych z przerzutami do OUN badań AURAext i AURA 2 wynosiła 20,3 miesiąca (95%CI: 17,5; 23,6). Wyniki dla populacji ogólnej oraz poszczególnych podgrup przedstawia wykres poniżej.



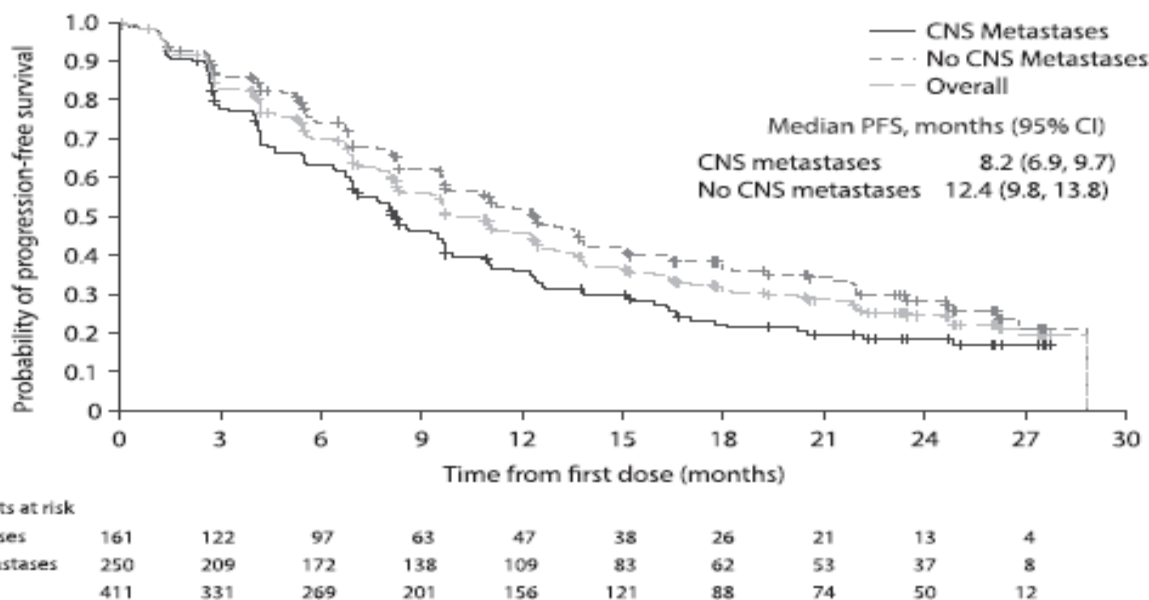
Rysunek 2. Przeżycie całkowite (OS) w analizowanych podgrupach pacjentów (AURAext + AURA 2, Ahn 2018).

### Przeżycie wolne od progresji

Mediana PFS w podgrupie chorych z przerzutami do OUN badań AURAext i AURA 2 wyniosła 8,2 miesiąca (95%CI: 6,9; 9,7). Wyniki dla populacji ogólnej oraz poszczególnych podgrup przedstawia wykres poniżej.



Rysunek 3. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) w analizowanych podgrupach chorych (AURAext + AURA 2, Ahn 2018).

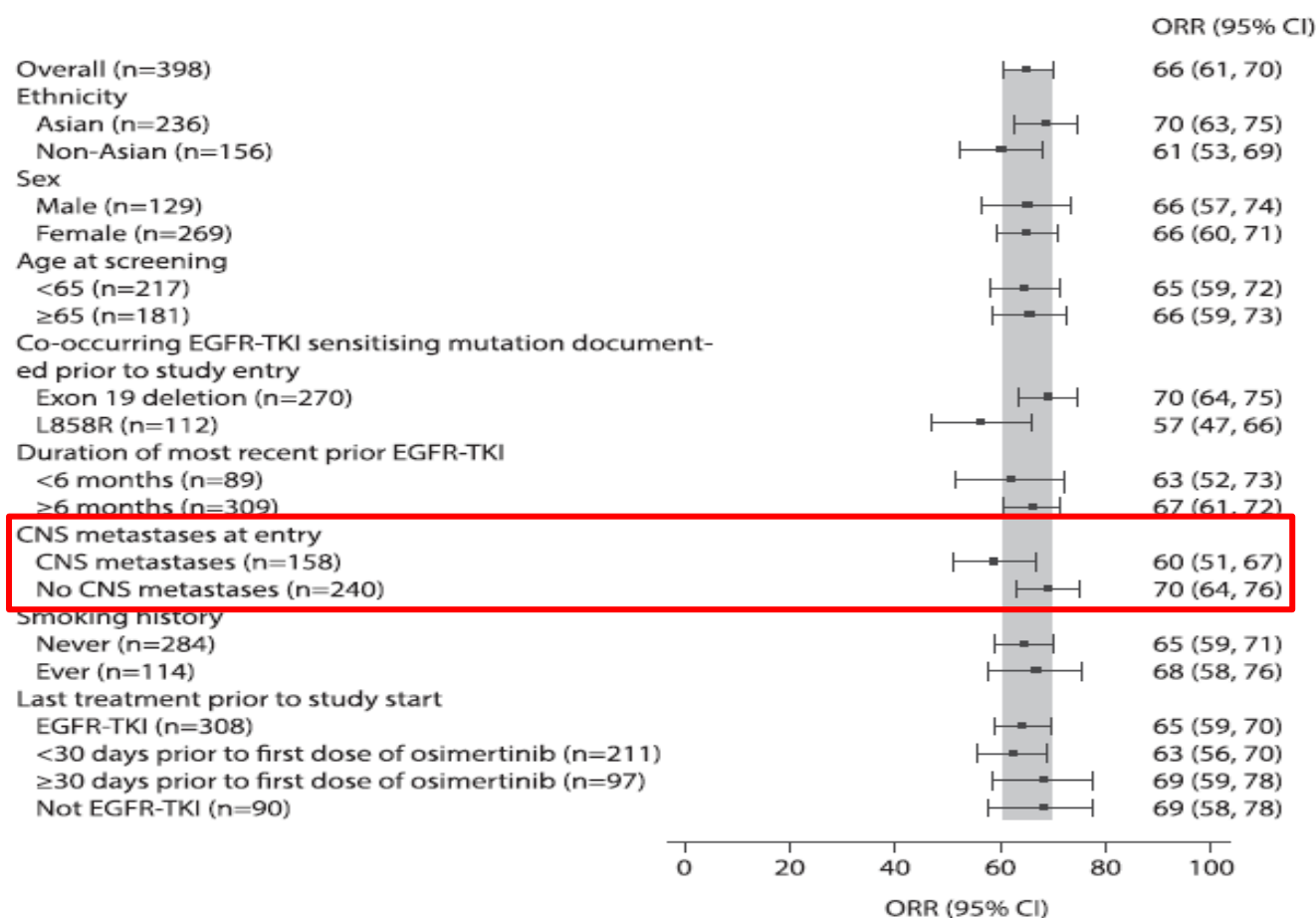


Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS ze względu na obecność przerzutów do OUN; ocena zaślepionej, centralnej niezależnej komisji (AURAext + AURA 2, Ahn 2018).

W publikacji Goss 2017 przeprowadzono zbiorczą analizę AURAext i AURA 2 tylko dla subpopulacji chorych z ≥1 mierzalną zmianą w OUN ocenioną przez niezależną komisję BICR (n=50). Mediana PFS w tej podgrupie nie została osiągnięta (95%CI: 7; NC). Odsetek pacjentów bez progresji choroby w 12 miesiącu obserwacji wyniósł 56% (95%CI: 40; 70). Spośród 50 badanych, 19 doświadczyło progresji choroby, w tym 12 miało progresję w OUN.

Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów z przerzutami w OUN, którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w badaniach AURAext i AURA 2 wyniósł 60% (95%CI: 51; 67). Wyniki dla populacji ogólnej oraz poszczególnych podgrup przedstawia wykres poniżej.



Rysunek 5. Odpowiedź na leczenie w analizowanych podgrupach chorych; ocena zaślepionej, centralnej niezależnej komisji (AURAext + AURA 2, Ahn 2018).

W subpopulacji chorych z ≥1 mierzalną zmianą w OUN ocenioną przez niezależną komisję BICR (n=50), ORR uzyskało 54% chorych (95%CI: 39; 68) [Goss 2017].

**Cao 2019**

W publikacji wyniki dla populacji z przerzutami do mózgu podano jedynie dla przeżycia całkowitego, OS.

Przeżycie całkowite OS:

- Populacja ogólna mediana OS=12,0 miesięcy (95%CI: 8,8; 15,1);
- **Chorzy z przerzutami do OUN mediana OS=8,0 miesięcy (95%CI: 4,2; 11,8);**
- Chorzy bez przerzutów w OUN mediana OS= 13,0 miesięcy (95%CI: 10,4; 15,6).

**Nanjo 2018**

Mediana OS nie została osiągnięta. Mediana PFS badanych wyniosła 7,2 miesiąca (95%CI: 4,0; NE). 8/13 pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie (PR). W ocenie radiologicznej OUN u 8/13 chorych odnotowano poprawę, u 3/13 stabilizację zmian, a u 1/13 progresję choroby w OUN (w przypadku 1 osoby ocena nie była możliwa).

Badania retrospektywne:

## Nakashima 2019

Obiektywna odpowiedź na leczenie ORR:

- Populacja ogólna ORR=53% (95%CI: 36-70);
- **Chorzy z przerzutami do OUN ORR=63% (95%CI: bd.);**
- Chorzy bez przerzutów w OUN ORR=36% (95%CI: bd.)

Przeżycie wolne o progresji PFS:

- Populacja ogólna mediana PFS=8,2 miesiąca (95%CI: 4,3; 13,2);
- **Chorzy z przerzutami do OUN mediana PFS=7,3 miesiąca (95%CI: bd.);**
- Chorzy bez przerzutów w OUN mediana PFS= 8,2 miesiąca (95%CI: bd.).

Mediana OS nie została osiągnięta.

## Auliac 2019

Przeżycie wolne o progresji PFS:

- Populacja ogólna mediana PFS=12,4 miesiąca (95%CI: 10,1; 15,1);
- **Chorzy z przerzutami do OUN mediana PFS=9,7 miesiąca (95%CI: 7,7; 13,5);**
- Chorzy bez przerzutów w OUN mediana PFS= 15,1 miesiąca (95%CI: 12,0; 17,1).

**Przeżycie całkowite OS:**

- Populacja ogólna mediana OS=20,5 miesiąca (95%CI: 16,9; 24,3);
- **Chorzy z przerzutami do OUN mediana OS=18,0 miesiąca (95%CI: 12,2; 22,2);**
- Chorzy bez przerzutów w OUN mediana OS= 23,1 miesiąca (95%CI: 18,6; 27,8)

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

### AURA 3 (Wu 2018)

Profil bezpieczeństwa w subpopulacji z przerzutami do OUN w ramieniu OZM był zbliżony do profilu bezpieczeństwa w populacji ogólnej badania AURA 3. W grupie chorych z przerzutami w OUN, 97% badanych w ramieniu OZM i 95% w ramieniu P-CTH zgłosiło  $\geq 1$  AE. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem odnotowano u 80% i 78% odpowiednio w ramieniu OZM i P-CTH, w tym 4% i 32% stanowiły AE  $\geq 3$  stopnia. U żadnego z chorych nie nastąpił zgon w wyniku AE.

### AURAext + AURA 2 (Goss 2017)

W subpopulacji chorych z  $\geq 1$  mierzalną zmianą w OUN ocenioną przez niezależną komisję BICR profil bezpieczeństwa OZM był zgodny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji ogólnej analizowanych badań. W analizowanej grupie pacjentów (n=50) odnotowano  $\geq 1$  zdarzenie niepożądane, z czego 86% stanowiły AE potencjalnie związane z leczeniem (w tym 12%  $\geq 3$  stopnia). U 1 chorego nastąpił zgon będący następstwem AE potencjalnie związanego z leczeniem (śródmiażdżowa choroba płuc 3 stopnia).

W publikacji Ahn 2018 nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa OZM dla subpopulacji z przerzutami do OUN.

### Cao 2019

Nie podano wyników odnośnie bezpieczeństwa OZM w podgrupie z przerzutami do OUN. W populacji ogólnej badania do najczęściej zgłaszanych AE związanych z leczeniem należały: nudności (25,8%), zmniejszenie apetytu (20,2%), biegunka (16,2%). Do najczęstszych laboratoryjnych AE należały: wzrost ALT/AST (25,6%), trombocytopenia (17,5%), neutropenia (16,2%).

### Nanjo 2018

U 10/13 chorych (77%) wystąpiła wysypka  $\leq 2$  stopnia i u 6/13 pacjentów (46%) zanokcica  $\leq 2$  stopnia. Nie odnotowano AE  $\geq 3$  stopnia, biegunki oraz zaburzeń wątroby. U 1 pacjenta stwierdzono chorobę śródmiąższową płuc, która wystąpiła 2 miesiące po rozpoczęciu leczenia OZM – wyniki kliniczne i radiologiczne poprawiły się po wdrożeniu kortykosteroidów.

Badania retrospektywne:

#### **Nakashima 2019**

Nie podano danych odnośnie bezpieczeństwa OZM w grupie chorych z przerzutami do OUN. W populacji ogólnej badania do najczęściej występujących hematologicznych AE należały: anemia (n=6) leukocytopenia (n=6) i trombocytopenia (n=5) – wszystkie 1. lub 2. stopnia. Wśród niehematologicznych AE najczęściej raportowano suchość skóry (n=12) oraz wysypkę (n=11). Odnotowano trzy zdarzenie 3. stopnia: anoreksję, podwyższenie ALT/AST oraz nudności.

#### **Auliac 2019**

Nie analizowano bezpieczeństwa OZM.

## **7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tagrisso na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

ChPL Tagrisso przedstawia zbiorczo informacje na temat działań niepożądanych odzwierciedlających ekspozycję na OZM 690 pacjentów z NDRP z mutacją T790M w EGFR, którzy wcześniej otrzymywali leczenie EGFR-TKI z badań: AURA3 (tylko II linia leczenia) oraz w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex oraz AURA2 – II lub dalsza linia leczenia).

**Tabela 13. Zbiorcze informacje na temat działań niepożądanych odzwierciedlających ekspozycję na OZM 690 pacjentów z NDRP z mutacją T790M w EGFR, którzy wcześniej otrzymywali leczenie EGFR-TKI z badań: AURA3 (tylko II linia leczenia) oraz w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex oraz AURA2 – II lub dalsza linia leczenia) [ChPL Tagrisso ]**

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ Łączna Częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) <sup>1</sup>	Częstość występowania w stopniu 3 lub wyższym wg CTCAE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc <sup>2</sup>	Często (3,2%) <sup>3</sup>	1,3%
	Biegunka	Bardzo często (44%)	1,0%
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często (15%)	0%
	Zapalenie rogówki <sup>4</sup>	Niezbyt często (0,9%)	0%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>5</sup>	Bardzo często (41%)	0,7%
	Suchość skóry <sup>6</sup>	Bardzo często (29%)	0%
	Zanokcica <sup>7</sup>	Bardzo często (27%)	0%
	Świąd <sup>8</sup>	Bardzo często (15%)	0%
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT <sup>9</sup>	Niezbyt często (0,7%)	
Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE	Zmniejszenie liczby płytek krwi <sup>10</sup>	Bardzo często (54%)	2,1%
	Zmniejszenie liczby leukocytów <sup>10</sup>	Bardzo często (66%)	2,4%
	Zmniejszenie liczby neutrofilij <sup>10</sup>	Bardzo często (32%)	4,3%

<sup>1</sup> – wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), wersja 4.0.,



<sup>2</sup> – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc,

<sup>3</sup> – zgłoszono wystąpienie 4 przypadków stopnia 5. wg CTCAE (zgon),

<sup>4</sup> – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki, nadżerka (erozja) rogówki, uszkodzenie nabłonka rogówki, uszkodzenie rogówki,

<sup>5</sup> – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych odnoszących się do zdarzeń niepożądanych o charakterze wysypki: wysypka; wysypka uogólniona; wysypka plamista; wysypka plamisto-grudkowa; wysypka plamisto-pęcherzykowa; wysypka odropodobna; wysypka pęcherzowa; wysypka pęcherzykowa; trądzik krostkowy; wysypka krostkowa; zapalenie mieszków włosowych; zapalenie mieszków włosowych powieki; trądzik; trądzikopodobne zapalenie skóry; a także wykwity polekowe,

<sup>6</sup> – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: sucha skóra, pęknięcia skóry, suchość skóry, wyprysk skóry,

<sup>7</sup> – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: zaburzenia paznokci, zaburzenia łożyska paznokci, zapalenie łożyska paznokci, tkliwość/bolesność 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, zanokcica,

<sup>8</sup> – obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: świąd, świąd uogólniony, świąd powiek,

<sup>9</sup> – odpowiada częstości występowania u pacjentów wydłużenia odstępu QTcF >500 ms,

<sup>10</sup> – odpowiada występowaniu odchyłań od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

## Opis wybranych działań niepożądanych

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

W badaniach AURA częstość występowania ILD wynosiła 8,2% wśród pacjentów pochodzenia japońskiego, 1,9% wśród Azjatów pochodzenia niejapońskiego oraz 2,49% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego. Mediana czasu do wystąpienia ILD lub działania niepożądanego podobnego do ILD wynosiła 2,8 miesięcy.

### *Wydłużenie odstępu QTc*

Spośród 833 pacjentów uczestniczących w badaniach AURA leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w dawce 80 mg, u 0,7% pacjentów (n=6) stwierdzono odstęp QTc dłuższy niż 500 ms, a u 2,9% pacjentów (n=24) 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 AURA nie zgłaszano występowania zaburzeń rytmu serca związanych ze zmianami odstępu QTc.

### *Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego*

W badaniach AURA biegunka występowała u 43,5% pacjentów, z czego u 36,8% w stopniu 1, u 5,5% w stopniu 2, a u 1,0% w stopniu 3 nasilenia. Nie zgłoszono zdarzeń w stopniu 4 lub 5. Zmniejszenie dawki było konieczne u 0,3% pacjentów, natomiast przerwanie dawkowania u 0,7% pacjentów. W jednym przypadku (0,1%) konieczne było zakończenie leczenia. W badaniu AURA3 mediana czasu do wystąpienia biegunki wynosiła 22 dni, natomiast mediana czasu trwania zdarzeń w stopniu 2 wynosiła 5,5 dnia.

### *Osoby w podeszłym wieku*

W badaniu AURA3 41% pacjentów (n=279) stanowiły osoby w wieku 65 lat lub starsze, a spośród nich 15% 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) (5,3% versus 4,2%). 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 (5,3% w porównaniu do 2,4%). 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. (ChPL Tagrisso 2)

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso wydaje się być szersze niż wskazanie, którego dotyczy niniejsze opracowanie (patrz rozdz. 3.1.2.). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

**Tabela 14. Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Collegium Pharmaceuticum w Lublinie
Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	„Profil bezpieczeństwa ozymertynibu był zgodny z obserwowanym w całej populacji chorych w badaniach II fazy. U wszystkich chorych odnotowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Działania niepożądane III lub wyższego stopnia odnotowano u 12% chorych.”	„Relacje korzyści i ryzyka uzasadniają stosowanie ozymertynibu.”	„Terapia ozymertynibem jest jedną z najbezpieczniejszych terapii systemowych (także wśród terapii wykorzystujących IKT EGFR). Powikłania, takie jak np. zmiany skórne, bardzo rzadko prowadzą do konieczności przerwania leczenia i zwykle nie przekraczają 1. stopnia wg klasyfikacji CTC. Natomiast korzyści z zastosowania ozymertynibu mogą być bardzo duże, włącznie z możliwością uzyskania całkowitej remisji, ustąpienia lub znaczącego złagodzenia objawów choroby i znaczącej poprawy jakości życia, utrzymującej się kilka-kilkanaście miesięcy.”

## 9. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano nier refundowanej alternatywnej technologii możliwej do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, tj.: rak gruczołowy płuca – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego.

W poniższej tabeli przedstawiono dane kosztowe dla technologii wnioskowanej.

**Tabela 15. Dane kosztowe dla technologii wnioskowanej**

Dane kosztowe	Ozymertynib*	Ozymertynib**
Cena opakowania leku 80 mg, 30 tabletek (PLN)	██████████	28 293,30 brutto 24 950,00 netto
Koszt miesięcznej terapii	██████████	28 293,30 brutto 24 950,00 netto
Koszt 3 miesięcznej terapii	██████████	84 879,90 brutto 74 850,00 netto
Koszt rocznej terapii	██████████	339 519,60 brutto 299 400,00 netto

\*dane kosztowe w cenach netto na podstawie wniosku RDTL; \*\* cena zbytu netto z obwieszczenia MZ z dnia 2019-08-30;

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Wielkość populacji docelowej według ekspertów:

- **Dr n. med. Robert Kieszko**, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc: *„Dodatkowe informacje dotyczące tego wskazania sugerują indywidualną, nietypową sytuację w której postępowanie było niestandardowe z uwagi na zmianę rozpoznania histopatologicznego w trakcie leczenia pacjentki/pacjenta. W związku z tym nie można uogólnić tej sytuacji na większą grupę chorych.”*
- **Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski**, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej: *„Liczba chorych na zaawansowanego raka nie drobnokomórkowego płuca z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego i obecnością mutacji oporności T790M w genie EGFR oraz wskazaniami do zastosowania ozymertynibu zgodnie z kryteriami programu lekowego wynosi około 100 rocznie (wartość oszacowana na podstawie charakterystyki klinicznej i danych epidemiologicznych).”*
- **Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk**, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki: *„Jest to pojedyncza sytuacja i w przypadku prawidłowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego nie powinna się w Polsce powtórzyć.”*

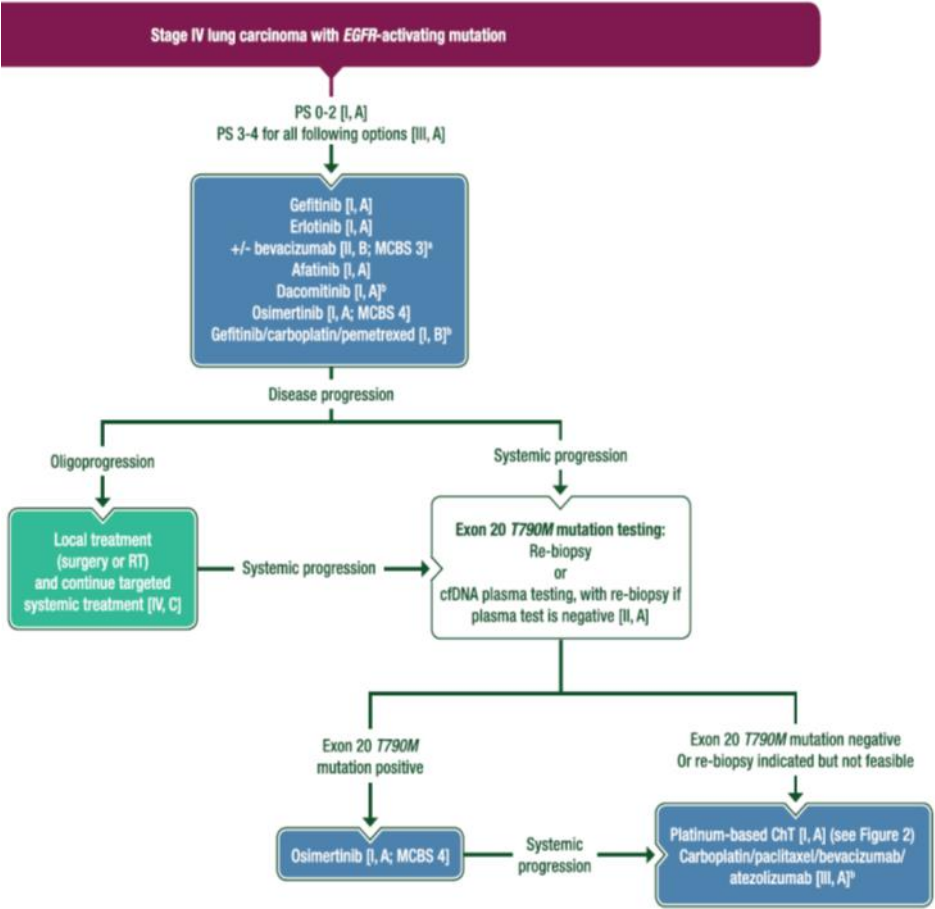
Biorąc pod uwagę w/w opinie ekspertów, odstąpiono od oszacowania wielkości populacji docelowej.

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W ramach przeglądu rekomendacji klinicznych dnia 19.09.2019 r. przeprowadzono aktualizację wyszukiwania z AWA nr OT.4351.7.2017. W związku z faktem, że pierwsza linia leczenia NDRP nie jest przedmiotem niniejszego raportu, informacje na jej temat nie zostały przedstawione. Przy opisie wytycznych skupiono się na informacjach dotyczących postępowania w przypadku obecności mutacji T790M, ze szczególnym uwzględnieniem informacji odnoszących się do przerzutów do OUN. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
<p><b>PTOK 2019</b> (Polska)</p>	<p><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV</b></p> <p>Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedan bęm, inh bitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź <b>ozymertynibu</b> u chorych poprzednio leczonych inh bitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotyrib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</p> <p>U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</p> <p>W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B).</p> <p>U chorych na uogólnionego nie drobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii (I, A).</p> <p>U chorych z mutacją genu EGFR, u których w ramach pierwszej linii leczenia stosowano jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, erlotynib lub gefitynib) i po okresie remisji doszło do progresji choroby, należy wykonać badanie w kierunku obecności mutacji T790 w eksonie 20. genu EGFR (biopsja płynna lub ponowne pobranie materiału tkankowego). U chorych z obecnością tej mutacji wykazano w badaniu III fazy wyższą <b>ozymertynibu</b> nad chemioterapią — mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosły odpowiednio 10 i 4 miesiące (zmniejszenie ryzyka względnego o 70%).</p> <p>Paliatywna RT, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwioplucie, dysfagia, ból). Napromienianie jest również przydatne u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).</p> <p><i>Jakość naukowych dowodów: I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji: A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>						
<p><b>NCCN 2017</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p><b>Druga linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP po progresji choroby po zastosowaniu erlotynibu/afatynibu/gefitynibu u pacjentów z mutacją w genie EGFR:</b></p> <p><b>Zarówno w przypadku braku objawów progresji lub przy obecności objawów progresji w obszarze mózgu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozważyć terapię miejscową [kategoria 2A]</li> <li>• <b>ozymertynib (w przypadku mutacji T790M)</b> [kategoria 1]</li> <li>• kontynuacja stosowania erlotynibu lub afatyn bu lub gefitynibu jeśli stosowane przed progresją [kategoria 2A]</li> <li>• ozymertyn b należy rozważyć bez względu na obecność lub brak mutacji T790M w przypadku progresji do opon mózgowych (ang. leptomeningeal disease).</li> </ul> <table border="1" data-bbox="357 1899 1390 2045"> <thead> <tr> <th data-bbox="357 1899 608 1928">Kategoria dowodów</th> <th data-bbox="608 1899 1390 1928">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="357 1928 608 1984">Kategoria 1</td> <td data-bbox="608 1928 1390 1984">W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="357 1984 608 2045">Kategoria 2A</td> <td data-bbox="608 1984 1390 2045">W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria dowodów	Definicja	Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.	Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
Kategoria dowodów	Definicja						
Kategoria 1	W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.						
Kategoria 2A	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	<b>Kategoria 2B</b>	W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji.
	<b>Kategoria 3</b>	W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.
<p><b>ESMO 2018/2019</b> (Europa)</p>	<p><b>Druga linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP po progresji choroby po pierwszej linii leczenia u pacjentów z mutacją w genie EGFR i stopniem zaawansowania IIIB-IV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ozymertynib (w przypadku mutacji T790M)</b> [kategoria III, A]</li> <li>• chemioterapia (CTH) oparta o pochodne platyny (w przypadku niemożności wykonania ponownej biopsji w kierunku wykrycia mutacji T790M)</li> <li>• leczenie miejscowe (operacja lub radioterapia) lub kontynuacja celowanego leczenia systemowego [kategoria IV, C]</li> <li>• w przypadku przerzutów do OUN, <b>ozymertynib</b> jest wysoce aktywny</li> <li>• skojarzenie atezolizumabu z karboplatiną, bewacyzumabm i pklitakselem powinno być rozważane u pacjentów w stanie zdrowia 0-1 i przy braku przeciwwskazań do immunoterapii, jeśli celowane terapie zostały wyczerpane [ III, A].</li> </ul>  <p><b>Przerzuty do mózgu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapię całego mózgu (WBRT) można rozważyć u wybranych pacjentów, w zależności od czynników prognostycznych dotyczących przeżycia [III, C]</li> <li>• U większości pacjentów bez aktywujących mutacji w genach z objawowymi przerzutami do mózgu i / lub znaczącym obrzękiem zaleca się deksametazon lub równoważny kortykosteroid [III, A]</li> <li>• Leki neuroprotektoryjne nie są zalecane do rutynowego zastosowania [II, C]</li> <li>• W przypadku pojedynczej zmiany można rozważyć resekcję chirurgiczną [III, B]</li> <li>• Pooperacyjna WBRT oraz radiochirurgia stereotaktyczna (SRS) są rekomendowane po resekcji chirurgicznej [I, A]</li> <li>• U pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do OUN należy rozważyć leczenie systemowe z odroczeniem radioterapii, ze względu na podobną odpowiedź wewnątrzczaszkową i zewnątrzczaszkową [II, B]</li> <li>• U pacjentów z aktywującą mutacją (np. EGFR, ALK) i klinicznie bezobjawowymi przerzutami do mózgu, <b>leki TKI nowej generacji</b> mogą przywrócić kontrolę nad chorobą mózgu i opóźnić radioterapię czaszki</li> </ul>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	<p>[II, A]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obecnie dostępne są ograniczone dane z badań wykazujące bezpieczeństwo i skuteczność immunoterapii u pacjentów z małymi (small-volume) nieleczonymi przerzutami do OUN [III, B]</li> </ul> <table border="1" data-bbox="355 338 1390 909"> <thead> <tr> <th data-bbox="355 338 531 396">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="531 338 1390 396">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="355 396 531 427">A</td> <td data-bbox="531 396 1390 427">Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 427 531 486">B</td> <td data-bbox="531 427 1390 486">Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 486 531 544">C</td> <td data-bbox="531 486 1390 544">Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 544 531 602">D</td> <td data-bbox="531 544 1390 602">Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 602 531 633">E</td> <td data-bbox="531 602 1390 633">Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane</td> </tr> <tr> <th data-bbox="355 633 531 692">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="531 633 1390 692">Definicja</th> </tr> <tr> <td data-bbox="355 692 531 763">I</td> <td data-bbox="531 692 1390 763">Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 763 531 822">II</td> <td data-bbox="531 763 1390 822">Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 822 531 853">III</td> <td data-bbox="531 822 1390 853">Prospektywne badania kohortowe</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 853 531 884">IV</td> <td data-bbox="531 853 1390 884">Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 884 531 909">V</td> <td data-bbox="531 884 1390 909">Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja	B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane	C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna	D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane	E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane	Jakość dowodów	Definicja	I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności	II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami	III	Prospektywne badania kohortowe	IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów
Siła rekomendacji	Definicja																								
A	Mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja																								
B	Mocne lub średnie dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane																								
C	Niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna																								
D	Średnie dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane																								
E	Mocne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane																								
Jakość dowodów	Definicja																								
I	Dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności																								
II	Dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami																								
III	Prospektywne badania kohortowe																								
IV	Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne																								
V	Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów																								
<p><b>ASCO 2017</b> (Ameryka)</p>	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień IV)</b> Zalecenie jest stosowanie w II linii leczenia <b>ozymertynibu</b> u chorych z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, z progresją choroby po I linii leczenia za pomocą EGFR-TKI i obecnością mutacji T790M [jakość dowodów: wysoka; stopień rekomendacji: silny].</p> <p><i>Siła rekomendacji: wysoka</i> - przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: silnych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach, w których brak wyjątków bądź z małymi wyjątkami; brak obaw dotyczących jakości badania; <i>średnia</i> - można mieć umiarkowaną pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: dobrych dowodach dotyczących korzyści; spójnych wynikach z niewielkimi kilkoma wyjątkami; drobnych obawach dotyczących jakości badania; <i>słaba</i> - istnieje niewielka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę i jest oparta na: ograniczonych dowodach dotyczących korzyści ze stosowania terapii, spójnych wynikach lecz z występującymi znaczącymi odstępstwami; obawach dotyczących jakości badania.</p> <p><i>Jakość dowodów: wysoka</i> - Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści; <i>średnia</i> - można mieć średnią pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści; <i>niska</i> - można mieć niewielką pewność, że dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje duże prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści; <i>niewystarczająca</i> - przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.</p>																								
<p><b>IASLC 2016</b> (Świat)</p>	<p><b>Druga linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP po progresji choroby po pierwszej linii leczenia (EGFR TKI I/II generacji) u pacjentów z mutacją w genie EGFR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>T790M+ (osocze lub biopsja): EGFR-TKI III generacji (m.in. <b>ozymertynib</b>)</li> </ul> <p><b>Przerzuty do OUN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z ograniczoną liczbą i objętością przerzutów do mózgu SRS powoduje mniej następstw neurologicznych niż WBRT i jest to często preferowana opcja, jeżeli technicznie możliwa do zastosowania;</li> <li>TKI można rozważyć w przypadku ograniczonej liczby małych bezobjawowych przerzutów, chociaż kontrola choroby śródczaszkowej może być mniejsza przy braku radioterapii;</li> <li>Miejscowe leczenie pozaczaszkowych przerzutów można rozważyć indywidualnie dla każdego przypadku.</li> </ul> <p><b>Konsensus panelu ekspertów</b></p>																								
<p><b>CCO 2016</b> (Kanada)</p>	<p><b>Druga linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP po progresji choroby po pierwszej linii leczenia (EGFR TKI) u pacjentów z mutacją w genie EGFR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dwulekowa chemioterapia (oparta na związkach platyny, P-CTH) lub EGFR-TKI III generacji (m.in. <b>ozymertynib</b> w przypadku pacjentów T790M+)</li> </ul>																								

**PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **CCO** – Cancer Care Ontario; **IASLC** – The International Association for the Study of Lung Cancer; **ASCO** – American Society for Clinical Oncology

Odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie **ozymertynibu** w populacji pacjentów z NDRP z mutacją T790M w II linii leczenia. Warto zaznaczyć, że pacjent, którego dotyczy wniosek otrzymał trzy linie leczenia: cisplatyna+winorelbina, docetaksel, afatynib.

W zależności od sytuacji klinicznej, postępowanie w przypadku przerzutów do OUN może obejmować: radioterapię, radiochirurgię stereotaktyczną oraz resekcję chirurgiczną. Inhibitory TKI ( w tym **ozymertynib**) zalecane są w przypadku bezobjawowych przerzutów do OUN (ESMO, IASLC). Ponadto **ozymertynib** jest wskazywany przez NCCN w przypadku obecności mutacji T790M zarówno dla braku objawów progresji, jak i przy objawowych przerzutach do mózgu.

W odnalezionych badaniach AURAext, AURA 2 (badania rejestracyjne dla Tagrisso) oraz AURA 3 jednym z kryterium kwalifikacji była obecność stabilnych, bezobjawowych przerzutów do OUN, które nie wymagały podawania glikokortykosteroidów w ciągu 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania.

W opinii ekspertów najlepszą terapią dla omawianego przypadku jest radioterapia/ radioterapia stereotaktyczna. Analogicznie jak stanowią wytyczne oraz kryteria włączenia badań AURAext, AURA 2, AURA 3, według ekspertów zastosowanie OZM może być rozważane po uzyskaniu stabilizacji choroby w OUN/ przy bezobjawowych przerzutach do OUN:

- **Dr n. med. R. Kieszko:** „*Najlepszą opcją terapeutyczną w powyższym wskazaniu byłyby radioterapia całego mózgowia lub radioterapia stereotaktyczna w przypadku pojedynczych przerzutów do CUN. W przypadku pojedynczego przerzutu – do rozważenia metastazektomia. Po tygodniu od zakończenia radioterapii można by rozpocząć leczenie Tagrisso.*”
- **Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski:** „*Postępowanie (...) powinno być uzależnione od obecności lub nieobecności klinicznych objawów (w przypadku „objawowych” przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym należy rozważyć możliwość zastosowania radioterapii na wymieniony obszar (napromienianie całego mózgowia lub stereotaktyczne w zależności od umiejscowienia i liczby zmian). Jeżeli przerzuty są „bezobjawowe”, to należy rozważyć zastosowanie chemioterapii lub – w sytuacji obecności mutacji T790M genu EGFR (ekson 20.) – ozymertynibu pod warunkiem spełnienia kryterium nieobecności cech progresji w ośrodkowym układzie nerwowym lub nieobecności istotnych objawów.*”
- **Prof. dr hab. n. med. P. Krawczyk:** „*Najsukuteczniejszą technologią w opisanym przypadku jest radioterapia przerzutów do CUN (ewentualnie w zależności od stanu klinicznego zabieg neurochirurgiczny), a po uzyskaniu stabilizacji choroby przerzutowej rozpoczęcie terapii ozymertynibem (...)*”

**Należy zwrócić uwagę, iż w uwagach załączonych do wniosku MZ nie zawarto informacji odnośnie obecności i charakterystyki objawów neurologicznych towarzyszących przerzutom do OUN. Podano jedynie, że chory nie kwalifikuje się do leczenia ozymertynibem w ramach aktualnego programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” ze względu na obecność przerzutów w OUN (patrz również Komentarz Agencji w rozdz. 3.2.1.).**

Dodatkowo eksperci zwracają uwagę na nietypową sytuację kliniczną pacjenta:

**Prof. dr hab. n. med. P. Krawczyk:** „*Brak jest rekomendacji dotyczących tego rodzaju przypadku. Pacjent od początku nie był leczony prawidłowo. Rekomendacje przewidują zastosowanie IKT EGFR w I linii leczenia (w niezmiernie rzadkich – w II linii leczenia).*”

**Dr n. med. R. Kieszko:** „*Dodatkowe informacje dotyczące tego wskazania sugerują indywidualną, nietypową sytuację w której postępowanie było niestandardowe z uwagi na zmianę rozpoznania histopatologicznego w trakcie leczenia pacjentki/pacjenta.*

### **Wybór technologii alternatywnej**

Wytyczne kliniczne (NCCN 2018, ESMO 2018/2019, IASLC 2016), jako terapie, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, tj. u pacjentów z NDRP, z mutacją T790M i przerzutami do OUN wymieniają radioterapię, radiochirurgię stereotaktyczną, resekcję chirurgiczną oraz ozymertynib. Także w opinii ekspertów



ankietowanych przez Agencję w rozważanej sytuacji klinicznej można zastosować radioterapię całego mózgowia lub radioterapię stereotaktyczną. Technologie te są finansowane ze środków publicznych.

**W ramach dodatkowych informacji o pacjencie załączonych do wniosku MZ nie podano, czy chory został poddany radioterapii/radioterapii stereotaktycznej.**

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej (rozumianej jako aktywne leczenie) dla ocenianej technologii lekowej.

## 12. Opinie ekspertów

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 17. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Ekspert	Dr n. med. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Collegium Pharmaceuticum w Lublinie
Technologie medyczne obecnie stosowane w Polsce	„Najlepszą opcją terapeutyczną w powyższym wskazaniu byłyby radioterapia całego mózgowia lub radioterapia stereotaktyczna w przypadku pojedynczych przerzutów do CUN. W przypadku pojedynczego przerzutu – do rozważenia metastazektomia. Po tygodniu od zakończenia radioterapii można by rozpocząć leczenie Tagrisso.”	„Postępowanie (...) powinno być uzależnione od obecności lub nieobecności klinicznych objawów (w przypadku „objawowych” przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym należy rozważyć możliwość zastosowania radioterapii na wymieniony obszar (napromienianie całego mózgowia lub stereotaktyczne w zależności od umiejscowienia i liczby zmian). Jeżeli przerzuty są „bezobjawowe”, to należy rozważyć zastosowanie chemioterapii lub – w sytuacji obecności mutacji T790M genu EGFR (ekson 20.) – ozymertynibu pod warunkiem spełnienia kryterium nieobecności cech progresji w ośrodkowym układzie nerwowym lub nieobecności istotnych objawów.”	„Zakładając, że pacjentka miała przeprowadzoną radioterapię CUN oraz wykluczono możliwość zastosowania radioterapii paliatywnej na inne obszary, obecnie w Polsce (w związku z brakiem spełnienia kryteriów włączenia do programu B6) dostępną i najtańszą opcją terapeutyczną jest brak aktywnego leczenia, obserwacja i BSC. W niektórych polskich ośrodkach klinicznych, w zależności od czasu jaki upłynął od zakończenia chemioterapii I i II linii oraz jej skuteczności, podjęto by zapewne próbę chemioterapii pemetrekselem, a nawet powrotu do chemioterapii z udziałem związków platyny i pemetreksedu. Takie postępowanie nie jest jednak standardowe w takim przypadku.”
Technologia najtańsza	„Radioterapia całego mózgowia lub radioterapia stereotaktyczna”	„Najtańszą technologią jest radioterapia.”	„Jak wyżej. Brak leczenia systemowego i obserwacja jest najtańszą technologią stosowaną w tym przypadku.”
Technologia najskuteczniejsza	„Radioterapia całego mózgowia lub radioterapia stereotaktyczna. Rozważenie metastazektomii. W powyższym wskazaniu wyczerpano dostępne w Polsce opcje terapeutyczne poza radioterapią. Korzyść może przynieść leczenie Tagrisso co wykazano w analizie pacjentów z przerzutami do CUN. Pacjenci biorący udział w badaniach AURA i AURA 2 (...)”	„Najskuteczniejszą technologią jest ozymertynib.”	„Najskuteczniejszą technologią w opisanym przypadku jest radioterapia przerzutów do CUN (ewentualnie w zależności od stanu klinicznego zabieg neurochirurgiczny), a po uzyskaniu stabilizacji choroby przerzutowej rozpoczęcie terapii ozymertynibem. (...) Chociaż w opisywanym przypadku chora otrzymała trzy linie leczenia (...) oraz afatynib nie w I, ale dopiero w III linii leczenia, należy zakładać, że ozymertynib będzie tutaj skuteczny. Wydaje się, że warunkiem skuteczności ozymertynibu w tym przypadku będzie nie linia leczenia, ale obecność mutacji T790M, którą u omawianego chorego wykryto.”
Technologia rekomendowana	„Jw. Standardowe postępowanie w przypadku przerzutów do CUN.”	„Zalecenia wskazują na konieczność rozważenia zastosowania ozymertynibu.”	„Brak jest rekomendacji dotyczących tego rodzaju przypadku. Pacjent od początku nie był leczony prawidłowo. Rekomendacje przewidują zastosowanie IKT EGFR w I linii leczenia (w niezmiernie rzadkich – w II linii leczenia).”

## 13. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

<b>AURA 3</b>	Mok T.S. et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in <i>EGFR</i> T790M–Positive Lung Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2017; 376:629-640.
	Wu Yi-Long et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). <i>J Clin Oncol</i> 36:2702-2709.
<b>AURAext+AURA2</b>	Ahn Myung-Ju et al. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. <i>Cancer</i> . 2019 Mar 15;125(6):892-901.
	Goss G et al. CNS response to osimertin b in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. <i>Annals of Oncology</i> 29: 687–693, 2018
<b>Auliac 2019</b>	Auliac J B et al. Real-life efficacy of osimertinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer harboring <i>EGFR</i> T790M mutation. <i>Lung Cancer</i> . 2019 Jan;127:96-102.
<b>Cao 2019</b>	Cao Y et al. Effectiveness and safety of osimertinib in patients with metastatic <i>EGFR</i> T790M-positive NSCLC: An observational real-world study. <i>PLoS One</i> . 2019 Aug 23;14(8):e0221575.
<b>Nakashima 2019</b>	Nakashima K et al. Osimertinib for patients with <i>EGFR</i> T790M mutation-positive non–small-cell lung cancer and a poor performance status. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 2019, 1–5
<b>Nanjo 2018</b>	Nanjo S et al. Standard-dose osimertin b for refractory leptomeningeal metastases in T790Mpositive <i>EGFR</i> -mutant non-small cell lung cancer. <i>British Journal of Cancer</i> (2018) 118, 32–37

### Rekomendacje kliniczne

<b>ASCO 2017</b>	Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. <i>J Clin Oncol</i> 35:3484-3515.
<b>CCO 2016</b>	Ellis P.M. et al. Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Report Date: November 14, 2016
<b>ESMO 2018/2019</b>	Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018
	Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee
<b>IASLC 2016</b>	Tan D et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of <i>EGFR</i> Mutation–Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> Vol. 11 No. 7: 946-963
<b>NCCN 2017</b>	Non-small Cell Lung Cancer Version 2.2018 – December 19, 2017
<b>PTOK 2019</b>	Krzakowski M et al. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, na: <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/">http://onkologia.zalecenia.med.pl/</a>

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Tagrisso</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (dostęp 16.09.2019)
<b>OT.4351.7.2017</b>	Tagrisso, ozymertynib, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertyn bu (ICD-10 C 34.0) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4902-037-2017-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4902-037-2017-zlc</a>

## 14. Załączniki

### 1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 16.09.2019)

#23	Search (((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR (((((non small cell[Title/Abstract]) OR non-small cell[Title/Abstract]) OR nonsmall cell[Title/Abstract])) AND ((lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract]))) AND (((cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract])) AND (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR osimertinib*[Title/Abstract]) OR tagrisso[Title/Abstract]) OR azd9291[Title/Abstract])	621
#22	Search (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR osimertinib*[Title/Abstract]) OR tagrisso[Title/Abstract]) OR azd9291[Title/Abstract])	794
#21	Search azd9291[Title/Abstract]	157
#20	Search tagrisso[Title/Abstract]	15
#19	Search osimertinib*[Title/Abstract]	690
#18	Search "osimertinib" [Supplementary Concept]	289
#16	Search ((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR (((((non small cell[Title/Abstract]) OR non-small cell[Title/Abstract]) OR nonsmall cell[Title/Abstract])) AND ((lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract]))) AND (((cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract])	71826
#15	Search NSCLC[Title/Abstract]	39188
#14	Search (((((non small cell[Title/Abstract]) OR non-small cell[Title/Abstract]) OR nonsmall cell[Title/Abstract])) AND ((lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract])) AND (((cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract])	60870
#13	Search ((cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]	2209920
#12	Search neoplasm*[Title/Abstract]	265534
#11	Search carcinoma*[Title/Abstract]	639175
#10	Search cancer*[Title/Abstract]	1683013
#9	Search (lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract]	956333
#8	Search pulmonary[Title/Abstract]	522815
#7	Search lung[Title/Abstract]	581455
#6	Search ((non small cell[Title/Abstract]) OR non-small cell[Title/Abstract]) OR nonsmall cell[Title/Abstract]	61388
#5	Search nonsmall cell[Title/Abstract]	3178
#4	Search non-small cell[Title/Abstract]	58602
#3	Search non small cell[Title/Abstract]	58602
#2	Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	49413

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 16.09.2019)

1	exp non small cell lung cancer/	83464
2	non small cell.ab,kw,ti.	94237
3	non-small cell.ab,kw,ti.	94237
4	nonsmall cell.ab,kw,ti.	5538
5	lung.ab,kw,ti.	818742
6	pulmonary.ab,kw,ti.	673570
7	"cancer*".ab,kw,ti.	2385406
8	"carcinoma*".ab,kw,ti.	838010
9	"neoplasm*".ab,kw,ti.	254196
10	NSCLC.ab,kw,ti.	74107

11	2 or 3 or 4	98045
12	5 or 6	1275091
13	7 or 8 or 9	2945668
14	11 and 12 and 13	97323
15	1 or 10 or 14	142019
16	osimertinib.ab,kw,ti.	1429
17	tagrisso.ab,kw,ti.	29
18	azd9291.ab,kw,ti.	334
19	16 or 17 or 18	1641
20	15 and 19	1434

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 16.09.2019)**

1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	3779
2	(non small cel):ti,ab,kw	13934
3	(non-small cel): ti,ab,kw	12174
4	(nonsmall cel):ti,ab,kw	8150
5	(lung):ti,ab,kw	66217
6	(pulmonary):ti,ab,kw	47140
7	(cancer*):ti,ab,kw	149522
8	(carcinoma*):ti,ab,kw	39232
9	(neoplasm*):ti,ab,kw	727522
10	(NSCLC) :ti,ab,kw	8347
11	2 or 3 or 4	13983
12	5 or 6	91260
13	7 or 8 or 9	177269
14	11 and 12 and 13	12447
15	1 or 10 or 14	13039
16	(osimertinib):ti,ab,kw	163
17	(tagrisso):ti,ab,kw	11
18	(azd9291):ti,ab,kw	35
19	16 or 17 or 18	173
20	15 and 19	163

## 2. Diagram selekcji badań

