



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tagrisso (ozymertynib)
we wskazaniach:
rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8)
z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w
eksonie 20) w stadium rozsiewu

rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8)
mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE
c.2309-2310 delinsCCAGCGTGGAA w eksonie 20)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.22.2020

Data ukończenia: 01.04.2020

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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACSO	American Society for Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CNS / OUN	ośrodkowy układ nerwowy (ang. <i>Central Nervous System</i>)
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HR	iloraz hazardów (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IASLC	The International Association for the Study of Lung Cancer
IS	wynik istotny statystycznie (ang. <i>Statistically Significant</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
OZM	ozymertynib
P-CTH	chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (ang. <i>Platin-Based Chemotherapy</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Clinical Trial</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
SD	choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i>)
T790M	mutacja T790M w genie EGFR
Technologia	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

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	13
2.3. Oceniana technologia.....	13
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	15
3.1. Przegląd Agencji	15
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	15
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	16
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	17
3.2.3 Dodatkowe informacje	18
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	20
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	20
6. Konkurencyjność cenowa	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
8. Piśmiennictwo	26
9. Załączniki.....	28
9.1. Kryteria włączenia do programu lekowego	28
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	28

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono ocenę dotyczącą dwóch zleceń Minister Zdrowia z dnia 06.03.2020 r. znak [PLD.4530.449.2020.3.AB](#) i z dnia 24.03.2020 r. znak [PLD.4530.684.2020.AK](#).

Pismem z dnia 06.03.2020 r. [znak PLD.4530.449.2020.3.AB](#) (data wpływu do Agencji 06.03.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia: pacjent dotychczas nie był leczony onkologicznie oraz zgodnie z informacją zawartą w wyjściowym wniosku, przedmiotowa mutacja warunkuje u pacjentów oporność nowotworu na leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej I i II generacji (tj. refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” leki zawierające substancje czynne erlotynib, gefitynib oraz afatynib).

Pismem z dnia 24.03.2020 r. [znak PLD.4530.684.2020.AK](#) (data wpływu do Agencji 24.03.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGA w eksonie 20) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia: obecna mutacja D770delinsASVE – c.2309_2310delins CCAGCGTGGA, dotychczasowe leczenie: ozymertynib (od 12.2019 z dobrym efektem); brak możliwości zastosowania chth, pochodnymi platyny i TKI I i II generacji; wiek pacjenta 32 lata.

Problem zdrowotny

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: **rak gruczołowy** (najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielkokomórkowy.

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku. Rak drobnokomórkowy: odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną wynosi ~20%, a u chorych z postacią rozsianą długotrwałe przeżycia należą do rzadkości.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 2 ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono następujące dwa badania retrospektywne **Fang 2019** i **Veggel B 2019**.

Cel i metodyka badania Fang 2019:

Retrospektywna analiza serii przypadków, której celem było m.in. ocena bezpieczeństwa i aktywności przeciwnowotworowej ozymertynibu u pacjentów z zaawansowanym NDRP z różnymi mutacjami EGFR w eksonie 20. Analizę przeprowadzono na kohorcie pacjentów z Chin, a okres czasu obejmował sierpień 2016 – lipiec 2018.

Do analizy skuteczności ozymertynibu włączono 6 chorych w stadium IV NDRP z mutacjami EGFR^{ex20ins}, w tym 2 pacjentów stosowało OZM w ramach I linii leczenia. Wszyscy chorzy mieli typ gruczolowy NDRP. Przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem OZM, u 4 chorych występowały przerzuty w płucach i opłucnej, u jednego pacjenta do mózgu i u jednego chorego do kości. Pacjenci otrzymywali OZM w dawce 80 mg na dobę.

Wyniki:

Ogółem, spośród 6 analizowanych pacjentów z mutacjami EGFR^{ex20ins} leczonych OZM, 4 chorych (67,7%) częściowo odpowiedziało na leczenie, a u 2 pacjentów (33,3%) osiągnięto stabilną chorobę. Mediana PFS w analizowanej kohorcie wyniosła 6,2 miesiąca [95%CI: 5,0-12,9 miesiąca; zakres: 4,9-14,6 miesięcy]. Do obserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały: biegunka (2/6), świąd (2/6), zapalenie jamy ustnej (1/6) oraz nudności (1/6). Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia. Dla daty odcięcia 01.12.2018, u 2 chorych utrzymywała się kontrola choroby i kontynuowali oni leczenie OZM, zaś u 4 pacjentów nastąpiła progresja choroby.

W przypadku dwóch pacjentów, którzy stosowali OZM w ramach I linii leczenia, pierwszy z nich uzyskał częściową odpowiedź na leczenie, a czas do progresji wyniósł 6 miesięcy. Natomiast drugi chory osiągnął stabilną chorobę, czas przeżycia bez progresji wyniósł 4,9 miesiąca.

Wnioski:

Przeprowadzona analiza wykazała obiecującą aktywność przeciwnowotworową ozymertynibu u pacjentów z NDRP z mutacjami EGFR w eksonie 20. Potrzeba dalszych badań, by w pełni określić efektywność ozymertynibu w takiej populacji chorych.

Cel i metodyka badania Veggel B 2019:

Retrospektywna analiza serii przypadków, której celem było m.in. ocena bezpieczeństwa i aktywności przeciwnowotworowej ozymertynibu w dawce 80 mg i 160 mg u pacjentów z zaawansowanym NDRP z różnymi mutacjami EGFR w eksonie 20. Analizę przeprowadzono na kohorcie pacjentów z czterech ośrodków z Holandii, w okresie obejmującym kwiecień 2016 – czerwiec 2018.

Do badania włączono 21 pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją insercyjną w eksonie 20 EGFR. Trzynastu pacjentów otrzymało wcześniej chemioterapię opartą na platynie, a trzech pacjentów TKI EGFR pierwszej lub drugiej generacji (erlotynib n=1, afatynib n=2). Większość chorych miała typ gruczolowy NDRP (n=20). Przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem OZM, u 11 chorych występowały przerzuty do mózgu. Pacjenci otrzymywali OZM w dawce 80 mg (n=20) i 160 mg (n=1) na dobę.

Wyniki

Zaobserwowano u 1 pacjenta (5%) częściową odpowiedź, u 16 pacjentów (76%) stabilną chorobę i u 4 (19%) progresję choroby. U 14 pacjentów (67%) leczonych osymertynibem zaobserwowano regresję guza (zakres: -4 do -38 procent w stosunku do wartości początkowej zgodnie z RECIST v1.1). Mediana PFS wyniosła 3,6 (95% CI, 2,6 - 4,5) miesięcy. PFS nie różnił się u pacjentów z przerzutami do mózgu i bez przerzutów (3,4 vs. 3,6 miesiąca; p = 0,740). Mediana OS wyniosła 8,7 (95% CI, 1,1 - 16,4) miesięcy.

Wnioski

Ozymertynib ma ograniczoną aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z NDRP z mutacjami EGFR w eksonie 20, z odsetkiem odpowiedzi obiektywnej na leczenie (ORR) wynoszącym 5%.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

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 odnalezione wytyczne kliniczne oraz informacje wskazane w zleceniach MZ (w tym przede wszystkim informacja o przeciwwskazaniach do zastosowania aktualnie refundowanych TKI EGFR), można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE], natomiast roczny koszt terapii na jednego pacjenta wynosi [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest wyższy od przedstawionego kosztu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.03.2020 r. znak PLD.4530.449.2020.3.AB (data wpływu do Agencji 06.03.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Pismem z dnia 24.03.2020 r. znak PLD.4530.684.2020.AK (data wpływu do Agencji 24.03.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGAA w eksonie 20) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib):

- w 2019 roku we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) - rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 206/2019]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 318/2019, RPA 81/2019].
- w 2019 roku we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), w ramach programu lekowego: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) AWA Nr: OT.4331.7.2019 [AOTMiT BIP 53/2019]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 39/2019, RPA 37/2019].
- w 2017 roku we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0)” AWA Nr: OT.4331.7.2019 [AOTMiT BIP 037/2017]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 48/2017, RPA 30/2017].

Aktualnie w Agencji trwa ocena produktu leczniczego Tagrisso, ozymertynib, tabletki powlekane we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34.8) - mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowe [AOTMiT BIP 66/2020].

Produkt leczniczy Tagrisso jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” i jest dostępny dla chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca **do leczenia drugiej linii** (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu) - ozymertynib (mutacja T790M w genie EGFR).

Szczegółowe informacje dotyczące pacjenta (zlecenie znak PLD.4530.449.2020.3.AB)

Zgodnie z załączonymi do zlecenia informacjami (pismem z dnia 06.03.2020 r. znak PLD.4530.449.2020.3.AB) pacjent dotychczas nie był leczony onkologicznie. Tym samym wnioskowana technologia dotyczy zastosowania leku w ramach pierwszej linii leczenia. Obowiązujący program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” (załącznik B.6 do Obwieszczenia MZ) umożliwia leczenie m.in. pacjentów z rakiem gruczołowym płuca w stanie uogólnionym, spełniających określone kryteria kwalifikacji. Pismem z dnia 12.03.2020 r. znak OT.422.22.2020.JC.2, mając na uwadze powyższe informacje Agencja zwróciła się do MZ z prośbą o niezwłoczne wycofanie przedmiotowego zlecenia.

W dniu 24.03.2020, znak PLD.4530.449.2020.3.AK (data wpływu do Agencji 24.03.2020), Minister Zdrowia podtrzymał przedmiotowe zlecenie i przekazał Agencji dodatkowe informacje dotyczące stanu klinicznego pacjenta. Wskazano, że „zgodnie z informacją zawartą w wyjściowym wniosku, przedmiotowa mutacja warunkuje u pacjentów oporność nowotworu na leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej I i II generacji (tj. refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” leki zawierające substancje czynne erlotynib, gefitynib oraz afatynib). Tym samym pacjenci ze stwierdzoną powyżej mutacją nie mają realnej alternatywy leczenia”.

Szczegółowe informacje dotyczące pacjenta (zlecenie znak PLD.4530.684.2020.AK)

Do zlecenia (pismem z dnia 24.03.2020 r. znak PLD.4530.684.2020.AK) załączono informacje na temat pacjenta: obecna mutacja D770delinsASVE – c.2309_2310delins CCAGCGTGGA, dotychczasowe leczenie: ozymertynib (od 12.2019 z dobrym efektem); brak możliwości zastosowania chth, pochodnymi platyny i TKI I i II generacji; wiek pacjenta 32 lata.

Zgodnie z informacją zawartą w obydwu wnioskach na RDTL istnieją przeciwwskazania do zastosowania aktualnie refundowanych TKI EGFR (erlotynib, gefitynib i afatynib) w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.

2.1. Problem zdrowotny

ICD10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34.8 - Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca)

Definicja

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

Typy histologiczne raka płuca

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: **rak gruczołowy** (najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy, rak drobnokomórkowy oraz rak wielkokomórkowy.

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość. Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na:

1. niedrobnokomórkowe raki płuca NDRP (ang. non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) – ok. 80-85% i
2. drobnokomórkowego raka płuca DRP (ang. small-cell lung carcinoma; SCLC) – 15%.

Źródło: AWA OT.4331.7.2019

Klasyfikacja

1. **Raki niedrobnokomórkowe** (80–85%), względnie mało podatne na chemioterapię:

- **gruczolakorak** (~40%) – najczęściej w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc). W mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet.

- płaskonabłonkowy (~30%) – bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym
- rak wielkomórkowy – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku.

2. **Rak drobnkomórkowy** (15%): agresywny wzrost, wczesny rozsiew w węzłach chłonnych i odległych narządach; bardzo silnie związany z paleniem tytoniu; pierwotne ognisko najczęściej przywnękowo, na ogół powiększenie węzłów wnąkowych i śródpiersiowych; u większości chorych w chwili rozpoznania przerzuty (najczęściej w wątrobie, kościach, szpiku, OUN, nadnerczach), często objawy paranowotworowe; chemioterapia jest podstawową metodą leczenia.

3. Rzadkie nowotwory płuc (<5%): rak gruczołowo-płaskonabłonkowy, rak mięsakowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego

Źródło: Szczeklik 2020 (strona internetowa: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1> – dostęp 19.03.2020 r.)

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację histologiczną raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO 2004) z modyfikacją International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC 2011) dla raka gruczołowego z 2011 r.

Tabela 1. Klasyfikacja histologiczna raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011)

Typy		Odmiany
Rak płaskonabłonkowy		- brodawkowaty - jasnomórkowy - z drobnych komórek - podstawnomórkowy
Raki gruczołowe (wg IASLC 2011)	- zmiana przedinwazyjna • nietypowa hiperplazja gruczołowa • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) - gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania lepidic, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu) - inne postacie gruczolakoraka	- syngnetowatomórkowy
Rak wielkomórkowy		- z cechami neuroendokrynności - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności - podstawnomórkowy - rak limfoepitelioidalny - jasnomórkowy - z fenotypem prążkowanomórkowym
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy		
Rak drobnkomórkowy		- złożony
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatomórkowego lub olbrzymiomórkowego		- pleomorficzny - wrzecionowatomórkowy - olbrzymiomórkowy - mięsakorak - blastoma płuc
Rakowiaki		- typowy - atypowy
Raki z gruczołów typu śliniankowego		- śluzowo-naskórkowy - gruczołowo-torbielowaty - inne
Raki niesklasyfikowane		

źródło: AWA OT.4331.7.2019

EGFR

Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej i u około 30–40% chorych pochodzących ze wschodniej Azji. Mutacje te występują znacznie częściej u osób niepalących lub byłych palaczy oraz u chorych na raka gruczołowego.

Najczęściej diagnozowaną mutacją genu EGFR u chorych na NDRP jest delecja w eksonie 19 (45–50% wszystkich mutacji) oraz substytucja L858R w eksonie 21 (40–45% wszystkich mutacji). **Okolo 10–15% stanowią rzadkie mutacje w genie EGFR, w tym przede wszystkim insercje w eksonie 20 (ok. 40% rzadkich mutacji),** substytucje G719X i E709X w eksonie 18 (ok. 30% rzadkich mutacji), substytucja L861Q w eksonie 21, substytucja T790M w eksonie 20 oraz substytucja S768I w eksonie 20. Ponadto do rzadkich mutacji zalicza się delecje inne niż 15 nukleotydów w eksonie 19 genu EGFR. U nielicznych chorych (ale aż u 50–70% chorych z rzadkimi mutacjami) dwie różne mutacje w genie EGFR mogą współistnieć ze sobą.

Poziom aktywacji kinazy tyrozynowej oraz konformacja jej cząsteczki, a także skuteczność inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (IKT EGFR) zależą od rodzaju mutacji. Stosowanie IKT EGFR u chorych z częstymi mutacjami genu EGFR (delecje w eksonie 19 i substytucja L858R) jest wskazane w I linii leczenia, a jeśli nie było takiej możliwości, to w II rzucie terapii. Nieznacznie słabszy efekt terapii IKT EGFR u chorych z substytucją L858R niż u chorych z delecjami w eksonie 19 genu EGFR nie upoważnia do rezygnacji z tego leczenia u chorych z mutacją L858R. Wydaje się, że leczenie za pomocą IKT EGFR u chorych z substytucją G719X, L861Q oraz ze współistnieniem rzadkich (w tym T790M) i częstych mutacji jest dobrą opcją terapeutyczną. **W pozostałych przypadkach dane kliniczne o roli rzadkich mutacji w powstawaniu pierwotnej oporności na IKT EGFR są zbyt skąpe. Wydaje się, że chorzy z niektórymi wariantami insercji w eksonie 20 oraz substytucją S768I mają niewielką szansę na odpowiedź na terapię IKT EGFR, dlatego też postępowanie z chorymi z unikalnymi mutacjami w genie EGFR powinno być w najwyższej mierze zindywidualizowane.**

Źródło: AWA OT.4331.7.2019; Krawczyk 2014

Tabela 2. Znane mutacje w genie EGFR (NM_005228.3), których częstość występowania wynosi co najmniej 1% spośród wszystkich mutacji tego genu (Krawczyk 2014)

Ekson genu EGFR	Kodon genu EGFR	Mutacja	Substytucje nukleotydowe	Szacowana częstość występowania wśród mutacji EGFR (%)
18.	E709	p.E709K	c.2125G>A	1
		p.E709A	c.2126A>C	
		p.E709G	c.2126A>G	
		p.E709V	c.2126A>T	
		p.E709D	c.2127A>C	
			c.2127A>T	
	G719	p.E709Q	c.2125G>C	2–5
		p.G719S	c.2155G>A	
		p.G719A	c.2156G>C	
		p.G719C	c.2155G>T	
	p.G719D	c.2156G>A		
19.	K739	Insercje 18-pz		1
	I740			
	P741			
	V742			
	A743			
	I744			
	E746	Delecje (pz)		45
	L747			
	R748			
	E749			
	A750			
	T751			
	S752			
	P753			
20.	S768	Insercje (pz)		4–10
	V769			
	D770			
	N771			
	P772			
	H773			
	V774			

21.	S768	p.S768I	c.2303G>T	1–2
	T790	p.T790M	c.2369C>T	2
	L858	p.L858R	c.2573T>G	40
		p.L858M	c.2572C>A	
	L861	p.L861Q	c.2582T>A	2–5
		p.L861R	c.2582T>G	

Źródło: Krawczyk 2014; pz — pary zasad

Najlepiej poznano aktywność TKI EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib) w I linii leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego i przerzutowego NDRP z częstymi mutacjami w genie EGFR. W licznych badaniach klinicznych wykazano, że odsetek odpowiedzi (Response Ratio – RR) na tego rodzaju terapię wynosi około 70%, a czas wolny od progresji choroby (Progression Free Survival – PFS) przekracza 9–10 miesięcy. Nie udało się natomiast wykazać wydłużenia czasu życia (Overall Survival – OS) chorych leczonych odwracalnymi TKI EGFR (erlotynib, gefitynib), gdyż z uwagi na predyspozycje genetyczne większość z nich po niepowodzeniu chemioterapii otrzymało TKI EGFR (cross-over). We wczesnych badaniach klinicznych nad zastosowaniem TKI EGFR w II linii leczenia w przeważającej mierze brali udział chorzy bez mutacji w genie EGFR lub niebadani na obecność tej mutacji. Na podstawie analiz retrospektywnych można jednak przyjąć, że efektywność TKI EGFR u chorych z aktywującymi mutacjami w genie EGFR jest niezależna od linii leczenia, a chorzy z dzikim typem genu EGFR nie odnoszą znamiennych korzyści z tego typu terapii.

Źródło: AWA OT.4331.7.2019; Krawczyk 2014

Etiologia i patogeneza

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. 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 około 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: AWA OT.4331.7.2019

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 płuc w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2015-2016.

Tabela 3. 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 4. Umieralność na raka płuca 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: AOTMiT AWA OT.4351.7.2017

Rokowanie

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku. Rak drobnokomórkowy: odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną wynosi ~20%, a u chorych z postacią rozсіяną długotrwałe przeżycia należą do rzadkości.

Źródło: Szczeklik 2020 (strona internetowa: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1> – dostęp 19.03.2020 r.)

Z ponad 12.7 miliona nowotworów zdiagnozowanych na świecie około 13% (1.6 miliona) stanowiły nowotwory płuca. Nowotwory płuca są najczęściej diagnozowanym nowotworem na świecie wśród mężczyzn i najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów (1.4 miliona zgonów, 18%).

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów KRN (strona internetowa: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/> (dostęp 20.03.2020 r.)

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 2 ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenia MZ, ChPL Tagrisso]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065*
Wnioskowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> Rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu Rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGAA w eksonie 20)
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy TAGRISSO w monoterapii jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> 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). leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.
Wnioskowane dawkowanie	Sposób dawkowania: 1 tabletkę 80 mg na dobę*
Droga podania	doustne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: ChPL Tagrisso (dostęp 20.03.2020 r.); Zlecenia MZ; *Zgodnie z ChPL Tagrisso (ozymertynib) jest dostępny są także w postaci tabletek powlekanych, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058.

Tagrisso (ozymertynib)

Tagrisso jest lekiem stosowanym w leczeniu nowotworu płuca zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), gdy nowotwór jest zaawansowany lub rozsiały. Lek jest stosowany u pacjentów, którzy mają mutacje (zmiany) w genie kodującym białko zwane EGFR. Jeżeli u pacjenta występują mutacje znane jako „mutacje aktywujące”, lek Tagrisso podaje się jako lek pierwszego rzutu. U pacjentów z mutacją T790 lek można podać po zastosowaniu innych metod leczenia [EMA/393112/2018].

Wskazanie zarejestrowane dla leku Tagrisso jest szersze niż wskazanie, którego dotyczy niniejsze opracowanie. W ChPL Tagrisso skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Tagrisso w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia lub do radioterapii bądź z uogólnionym NDRP, w obu przypadkach z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego z powodu choroby zaawansowanej zostały wykazane w kontrolowanym badaniu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (FLAURA). W badaniu konieczne było pobranie od pacjentów materiału z guza dla stwierdzenia obecności **jednej z dwóch najczęściej występujących mutacji w genie kodującym EGFR, co do których wiadomo, że wiążą się z wrażliwością na leczenie IKT EGFR (Exdel19 - delecja w eksonie 19 lub L858R - substytucja w eksonie 21 L858R)**, co stwierdzano w badaniu wykonywanym lokalnie lub centralnie.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) w dokumencie EMA/396618/2018 uznał, że stosowanie produktu Tagrisso nie powinno być ograniczone do mutacji Ex19del lub L858R. W dokumencie EMA/396618/2018 rozważono możliwość rozszerzenia wskazania na inne mutacje niż Ex19del lub L858R. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych wskazano na możliwość stosowania ozymertynibu w przypadku rzadkich mutacji EGFR (G719S, L861Q, mutacji insercyjnych eksonu 19) oraz w przypadku mutacji eksonu 20. Dane kliniczne dotyczące ozymertynibu w innych mutacjach są ograniczone, chociaż trwające badania kliniczne mogą dostarczyć dodatkowych informacji. Oczekuje się, że skuteczność ozymertynibu nie będzie mniejsza w innych mutacjach. Alternatywne leki w leczeniu mutacji aktywujących EGFR, nie posiadają ograniczeń do stosowania w określonych mutacjach EGFR, pomimo niewielu danych klinicznych lub ich braku w przypadku rzadkich mutacji.

Źródło: CHMP (EMA/396618/2018) Tagrisso (ozymertynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 27.03.2020 r.)

Komentarz

Na podstawie ChPL lek Tagrisso wskazany jest do stosowania w NDRP z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu. W badaniu rejestracyjnym FLAURA włączano pacjentów z najczęściej występującymi mutacjami w genie kodującym EGFR (Exdel19 - delecja w eksonie 19 lub L858R - substytucja w eksonie 21 L858R). W ChPL Tagrisso nie wymieniono mutacji w genie kodującym EGFR insercji w eksonie 20. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP (EMA/396618/2018) uznał, że stosowanie produktu Tagrisso nie powinno być ograniczone do mutacji Ex19del lub L858R. W dokumencie wskazano na możliwość rozszerzenia wskazania na inne mutacje niż Ex19del lub L858R.

Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR I i II generacji)

- **Giotrif (afatynib)**

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego lek Giotrif (afatynib) jest wskazany w monoterapii do stosowania u dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (TKI EGFR) z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) **z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR**. NDRP z najczęstszymi mutacjami aktywującymi EGFR (Del19, L858R) oraz kilku mniej częstymi mutacjami EGFR w eksonie 18 (G719X) i eksonie 21 (L861Q) są szczególnie wrażliwe na leczenie afatynibem zarówno w warunkach nieklinicznych, jak i klinicznych. **Wobec guzów NDRP z insercjami w eksonie 20 obserwowano ograniczoną aktywność kliniczną i niekliniczną.**

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) w dokumencie EMA/491185/2013 dotyczącym produktu leczniczego Giotrif (afatynib) wskazał, że biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane kliniczne i niekliniczne, nie znaleziono mocnych dowodów wykluczających pacjentów z rzadkimi mutacjami. Zaobserwowano jednak ograniczoną aktywność wobec guzów NSCLC z mutacjami insercyjnymi w eksonie 20. W badaniach in vitro przy użyciu linii komórkowych NSCLC

z aktywującymi mutacjami EGFR **opornymi na inhibitory pierwszej generacji, tj.: insercje w eksonie 20** lub insercje T790M, wykazano, że afatynib hamuje aktywację receptora i proliferację komórek.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif (afatynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 27.03.2020 r.); CHMP (EMA/491185/2013) - Giotrif (afatynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giotrif-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp 30.03.2020 r.);

CHMP (EMA/CHMP/206630/2016) - Giotrif (afatynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/giotrif-h-c-2280-ii-0012-epar-assessment-report-extension_en.pdf

- **Tarceva (erlotynib)**

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego lek Tarceva (erlotynib) jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, **z aktywującymi mutacjami EGFR**. Mutacje EGFR mogą prowadzić do istotnej aktywacji antyapoptotycznych oraz proliferacyjnych szlaków sygnałowych. Znacząca skuteczność erlotynibu w blokowaniu przekazywania sygnału poprzez ścieżkę związaną z EGFR w komórkach guzów nowotworowych wykazujących mutację EGFR jest przypisywana ściślemu wiązaniu się erlotynibu z miejscem wiążącym ATP w zmutowanej domenie kinazowej receptora EGFR. W dokumencie EMA/184796/2018 Tarceva (erlotynib) nie odnaleziono informacji na temat NDRP z insercjami w eksonie 20.

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva (erlotynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 27.03.2020 r.); CHMP (EMA/184796/2018) - Tarceva (erlotynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tarceva-h-c-618-ii-0051-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 30.03.2020 r.).

- **Iressa (gefitynib)**

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie gefitynibem u chorych, u których w tkance nowotworowej stwierdzono mniej częste mutacje, są rzadsze; dostępne dane wskazują, że mutacje G719X, L861Q oraz S7681 są mutacjami związanymi z wrażliwością na leczenie gefitynibem; natomiast mutacja punktowa T790M lub insercje w eksonie 20 związane są z mechanizmami oporności na gefitynib.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa (gefitynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_pl.pdf; (dostęp 27.03.2020 r.)

Komentarz:

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP (EMA/396618/2018) uznał, że alternatywne leki w leczeniu mutacji aktywujących EGFR, nie posiadają ograniczeń do stosowania w określonych mutacjach EGFR, pomimo niewielu danych klinicznych lub ich braku w przypadku rzadkich mutacji. **Na podstawie ChPL, wobec guzów NDRP z insercjami w eksonie 20 obserwowano ograniczoną aktywność kliniczną i niekliniczną afatynibu, natomiast insercje w eksonie 20 związane są z mechanizmami oporności na gefitynib.** W ChPL erlotynibu nie podano informacji na temat insercji w eksonie 20.

Źródło: CHMP (EMA/396618/2018) Tagrisso (ozymertynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 27.03.2020 r.)

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania leku Tagrisso we wskazaniu **rak gruczołowy płuca z mutacją w genie EGFR (ekson 20)** dokonano aktualizacji wyszukiwania, przeprowadzonego na potrzeby AWA nr OT.4331.7.2019. Aktualizację wyszukiwania wykonano w dniu 24.03.2020 r., w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC i/lub D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGAA w eksonie 20)	Wskazany w zleceniu rak gruczołowy jest jednym z typów NDRP. W obawie przed pominięciem dowodów, zdecydowano na etapie wyszukiwania zdefiniować populację szerszej – jako chorzy z NDRP. Selekcji badań dotyczących chorych z mutacją w genie EGFR (w eksonie 20) dokonywano na etapie przeglądu abstraktów i publikacji pełnotekstowych. Wyszukiwania nie ograniczono do wskazanych w zleceniach MZ sekwencji insercji i delekcji/insercji. 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.
Interwencja (I)	Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso), w monoterapii, w dawce 80 mg na dobę, w ramach leczenia pierwszej linii	-
Komparator (C)	Dowolny	-
Punkty końcowe (O)	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Rodzaj badania (S)	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.
Inne	Publikacje pełnotekstowe, w języku polskim lub angielskim	-

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca;

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące dwa badania retrospektywne Fang 2019 i Veggel B 2019.

Fang 2019

Retrospektywna analiza serii przypadków, której celem było m.in. ocena bezpieczeństwa i aktywności przeciwnowotworowej ozymertynibu u pacjentów z zaawansowanym NDRP z różnymi mutacjami EGFR w eksonie 20. Analizę przeprowadzono na kohorcie pacjentów z Chin, a okres czasu obejmował sierpień 2016 – lipiec 2018.

Do analizy skuteczności ozymertynibu włączono 6 chorych w stadium IV NDRP z mutacjami EGFR_{ex20ins}, w tym 2 pacjentów stosowało OZM w ramach I linii leczenia. Wszyscy chorzy mieli typ gruczołowy NDRP. Przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem OZM, u 4 chorych występowały przerzuty w płucach i opłucnej, u jednego pacjenta do mózgu i u jednego chorego do kości. Pacjenci otrzymywali OZM w dawce 80 mg na dobę.

Veggel B 2019

Retrospektywna analiza serii przypadków, której celem było m.in. ocena bezpieczeństwa i aktywności przeciwnowotworowej ozymertynibu w dawce 80 mg i 160 mg u pacjentów z zaawansowanym NDRP z różnymi mutacjami EGFR w eksonie 20. Analizę przeprowadzono na kohorcie pacjentów z czterech ośrodków z Holandii, w okresie obejmującym kwiecień 2016 – czerwiec 2018.

Do badania włączono 21 pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją insercyjną w eksonie 20 EGFR. Trzynastu pacjentów otrzymało wcześniej chemioterapię opartą na platynie, a trzech pacjentów TKI EGFR pierwszej lub drugiej generacji (erlotynib n=1, afatynib n=2). Większość chorych miała typ gruczołowy NDRP (n=20). Przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem OZM, u 11 chorych występowały przerzuty do mózgu. Pacjenci otrzymywali OZM w dawce 80 mg (n=20) i 160 mg (n=1) na dobę.

Ograniczenia jakości badań

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników są następujące: retrospektywny charakter badań, niewielka ilość pacjentów objętych badaniem, brak wyników u subpopulacji pacjentów stosujących OZM w pierwszej linii.

3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Fang 2019:

Wyniki:

Ogółem, spośród 6 analizowanych pacjentów z mutacjami EGFR^{Rex20ins} leczonych OZM, 4 chorych (67,7%) częściowo odpowiedziało na leczenie, a u 2 pacjentów (33,3%) osiągnięto stabilną chorobę. Mediana PFS w analizowanej kohorcie wyniosła 6,2 miesiąca [95%CI: 5,0-12,9 miesiąca; zakres: 4,9-14,6 miesięcy]. Do obserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem należały: biegunka (2/6), świąd (2/6), zapalenie jamy ustnej (1/6) oraz nudności (1/6). Nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia. Dla daty odcięcia 01.12.2018, u 2 chorych utrzymywała się kontrola choroby i kontynuowali oni leczenie OZM, zaś u 4 pacjentów nastąpiła progresja choroby.

W przypadku dwóch pacjentów, którzy stosowali OZM w ramach I linii leczenia, pierwszy z nich uzyskał częściową odpowiedź na leczenie, a czas do progresji wyniósł 6 miesięcy. Natomiast drugi chory osiągnął stabilną chorobę, czas przeżycia bez progresji wyniósł 4,9 miesiąca.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Wyniki pacjentów leczonych OZM z publikacji Fang 2019.

Pacjent	Wiek [lata]	Wcześniejsze leczenie systemowe	Wcześniejsze leczenie TKI EGFR	Rodzaj mutacji	Odpowiedź na leczenie	PFS [miesiące]
1	63	NIE	NIE	EGFR p.A767_V769dup	PR	6,0
2	59	TAK	NIE	EGFR p.S768_D770dup	PR (leczenie trwa)	14,6
3	69	NIE	NIE	EGFR p.N771_	SD	4,9
4	70	TAK	Afatyn b	EGFR p.S768_D770dup	SD (leczenie trwa)	11,2
5	63	TAK	NIE	EGFR p.D770_N771insG	PR	6,4
6	65	NIE	Gefitynib	EGFR p.A763_Y764insFQEA, T90M	PR	5,1

TKI EGFR – inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR, PR – częściowa odpowiedź, SD – stabilna choroba, PFS – przeżycie wolne od progresji

Wnioski:

Przeprowadzona analiza wykazała obiecującą aktywność przeciwnowotworową ozymertynibu u pacjentów z NDRP z mutacjami EGFR w eksonie 20. Potrzeba dalszych badań, by w pełni określić efektywność ozymertynibu w takiej populacji chorych.

Veggel B 2019

Wyniki

Zaobserwowano u 1 pacjenta (5%) częściową odpowiedź, u 16 pacjentów (76%) stabilną chorobę i u 4 (19%) progresję choroby. U 14 pacjentów (67%) leczonych osymertynibem zaobserwowano regresję guza (zakres: -4 do -38 procent w stosunku do wartości początkowej zgodnie z RECIST v1.1). Mediana PFS wyniosła 3,6 (95% CI, 2,6 - 4,5) miesięcy. PFS nie różnił się u pacjentów z przerzutami do mózgu i bez przerzutów (3,4 vs. 3,6 miesiąca; p = 0,740). Mediana OS wyniosła 8,7 (95% CI, 1,1 - 16,4) miesięcy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wyniki pacjentów leczonych OZM z publikacji Veggel B 2019.

Pacjent	Rodzaj mutacji	Odpowiedź na leczenie	PFS [miesiące]
1	p.(His773_Val774delinsLeuMet)	PR	8,3
2	p.(His773delinsTyrAsnProTyr)	SD	3,6
3	p.(Asn771delinsThrHis)	PD	1,2
4	p.(His773_Val774insAlaHis)	SD	6,5
5	p.(Gly779Phe)	SD	2,7
6	p.(Ala767_Val769dup)	SD	8,3

7	p.(Asn771_His773dup)	SD	17,3
8	p.(Ser768_Asp770dup)	SD	3,8
9	p.(Asn771_Pro772insHis)	SD	11,4
10	p.(Asn771_Pro772insArgHis)	SD	9,3
11	p.(Asn771delinsGlyTyr)	SD	12,6
12	p.(Asn771_His773dup)	SD	7,9
13	p.(Ser768_Val769delinsIleLeu)	SD	2,6
14	p.(Ala767_Val769dup)	SD	4,0
15	p.(His773_Val774delinsLeuMet)	SD	3,2
16	p.(His773_Val774insAlaHis)	SD	1,7
17	p.(Val769_Asp770insGlyGly)	SD	3,7
18	p.(Asn771delinsGlyHis)	SD	3,0
19	p.(Val769_Asp770insSerPheLeu)	PD	1,7
20	p.(Ala767_Val769dup)	PD	3,1
21	p.(Ala767_Val769dup)	PD	0,7

PR – częściowa odpowiedź, SD – stabilna choroba, PD – progresja choroby;

Wnioski

Ozymertynib ma ograniczoną aktywność przeciwnowotworową u pacjentów z NDRP z mutacjami EGFR w eksonie 20, z odsetkiem odpowiedzi obiektywnej na leczenie (ORR) wynoszącym 5%.

3.2.3 Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tagrisso w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności wskazano, że jeżeli jest rozważane jego zastosowanie w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP, ważne jest, aby potwierdzona została obecność mutacji w genie kodującym EGFR. Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji w genie kodującym EGFR testem przeznaczonym do badania materiału z tkanki guza lub z próbki osocza wskazuje na to, że pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem leczniczym Tagrisso.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tagrisso (ozymertynib), działania niepożądane zostały wyszczególnione z podziałem na klasy układów i narządów. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 9. Najczęściej występujących działania niepożądane na podstawie ChPL Tagrisso

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często
Zaburzenia oka	Zapalenie rogówki	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Suchość skóry	Bardzo często
	Zanokcica	Bardzo często
	Świąd	Bardzo często
	Zespół Stevensa- Johnsona	Rzadko
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT	Niezbyt często
Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby leukocytów	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby limfocytów	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Bardzo często

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

Informacje ze stron URPL, EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Tagrisso. Na stronie EMA odnaleziono informację dotyczącą ważnych zagrożeń, t.j.: zawał serca, śródmiąższowa choroba płuc, oraz informacji na temat stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów ze stanem sprawności ECOG ≥ 2 oraz u pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu.

Źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tagrisso-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (dostęp 31.03.2020)

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso jest szersze niż wskazanie, którego dotyczy niniejsze opracowanie. 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.

W badaniach rejestracyjnym FLAURA wykazano, że lek Tagrisso jest skuteczny w zmniejszaniu guzów u pacjentów z mutacją EGFR (Exdel19 - delecja w eksonie 19 lub L858R - substytucja w eksonie 21 L858R) oraz spowalnianiu nasilania się choroby nowotworowej. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) w dokumencie EMA/396618/2018 uznał, że stosowanie produktu Tagrisso nie powinno być ograniczone do mutacji Ex19del lub L858R. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych wskazano na możliwość stosowania ozymertynibu w przypadku rzadkich mutacji EGFR (G719S, L861Q, mutacji insercyjnych eksonu 19) oraz w przypadku mutacji eksonu 20. Oczekuje się, że skuteczność ozymertynibu nie będzie mniejsza w innych mutacjach.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 2 ekspertów, do których wystąpiono z prośbą.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W ramach przeglądu interwencji zalecanych przez wytyczne kliniczne, w dniu 24.03.2020 r. dokonano aktualizacji wyszukiwania rekomendacji klinicznych na podstawie AWA nr OT.4331.7.2019. Zgodnie ze zleceniem MZ, przy opisie wytycznych skupiono się na leczeniu I linii chorych z NDRP z mutacją EGFR, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji w eksonie 20. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Treść rekomendacji
PTOK 2014 (aktualizacja 2019)	<p>U chorych na uogólnionego nie drobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</p> <p>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie <i>EGFR</i> powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inh bitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A).</p> <p>U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV</p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. W Polsce obecnie dostępne są inhibitory EGFR I (erlotynib, gefitynib) lub II generacji (afatynib) i III generacji (ozymertynib), inh bitor ALK (kryzotylinib) i inh bitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab).</p> <p>Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu. U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W wyborze leczenia należy uwzględnić wiek i stan sprawności chorych oraz obecność współwystępujących chorób. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. Genu <i>EGFR</i>, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego:</p> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <p>Paliatywną CHT u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego można zastosować pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO); ▪ należynej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; ▪ nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego; ▪ odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego;

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>). <p>Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych wyżej warunków, mogą - w zależności od indywidualnej sytuacji - otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną RT. 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.</p> <p><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie</u></p> <p>Liczne badania z randomizacją i ich metaanalizy wskazują, że u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie <i>EGFR</i> zastosowanie jednego z inh bitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej (erlotynib - 150 mg dziennie lub gefitynib - 250 mg dziennie) lub drugiej generacji (afatyn b - 40 mg dziennie) pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz jest lepiej tolerowane w porównaniu z CHT. Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR jest postępowaniem z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i>. Wymienione inh bitory EGFR mają bardzo podobną skuteczność, a różnice dotyczą jedynie działań niepożądanych.</p> <p>W badaniu III fazy porównano skuteczność inhibitorów EGFR pierwszej generacji (erlotynib lub gefityn b) i ozymertynibu (inhibitor trzeciej generacji, aktywny w przypadku obecności mutacji aktywujących w 19. Lub 21. eksonie genu EGFR oraz mutacji oporności T790M w eksonie 20.) w pierwszej linii leczenia. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był znamienne dłuższy w grupie leczonej ozymertyn bem (mediany — odpowiednio — 19 i 10 miesięcy). Większą skuteczność ozymertyn bu stwierdzono zarówno u chorych z zajęciem, jak i bez zajęcia OUN. Dotychczas nie oceniono wpływu ozymertyn bu na czas całkowitego przeżycia, ale lek jest obecnie zarejestrowany w pierwszej linii leczenia na podstawie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (w Polsce dotychczas refundowany jedynie w drugiej linii leczenia).</p> <p><u>Jakość naukowych dowodów</u> <i>I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i> <i>II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i> <i>III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <i>IV - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u> <i>A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i> <i>B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i> <i>C - Wskazania określane indywidualnie</i></p>
ESMO 2019	<p>Pacjenci z mutacją genu <i>EGFR</i> – I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Rekomendowaną opcją leczenia I linii jest erlotyn b, gefitynib lub afatynib [I, A] lub dakomityn b [I, B]. Żaden z tych czterech EGFR TKI nie jest preferowany nad pozostałymi [IV, C]; – Ozymertynib w I linii jest aktualnie uważany za opcję leczenia dla chorych z mutacjami EGFR [I,A]; – Stosowanie EGFR TKI powinno się rozważyć u wszystkich pacjentów, niezależnie od parametrów klinicznych, w tym stanu sprawności pacjenta, płci, ekspozycji na tytoń, histologii i linii leczenia [I, A]; – Erlotynib + bewacyzumab stanowią opcję leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z mutacją EGFR [II, B]; – Ramucirumab z erlotynibem wykazują wydłużenie PFS względem erlotynibu z placebo, ale dane są nadal niedojrzałe, a terapia nie jest zarejestrowana przez EMA [II, B]; – Dodanie karboplatyny i pemetreksedu do gefitynibu stanowią opcję pierwszego rzutu u pacjentów z guzami z mutacją EGFR, ale terapia nie jest zatwierdzona przez EMA [I, B]; – Pacjenci z progresją radiologiczną, ale z utrzymującą się korzyścią kliniczną mogą kontynuować stosowanie EGFR-TKI [II, A]; – U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, mutacją EGFR i zlokalizowaną, odległą progresją choroby oraz utrzymującą się ogólnoustrojową kontrolą choroby, można rozważyć kontynuację leczenia za pomocą EGFR-TKI w połączeniu z miejscową terapią progresywnych miejsc przerzutów [III, B]. <p><i>Poziomy dowódów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ..), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</i></p>
IASLC 2016	<p>Pacjenci z mutacją genu <i>EGFR</i> – I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Optymalną terapią I linii jest którykolwiek z EGFR TKI (afatynib, erlotynib, gefityn b), wybór leku powinien być oparty na czynnikach takich jak stan pacjenta czy dostęp do terapii – W przypadku chorych, którzy rozpoczęli leczenie chemioterapią, należy rozważyć przejście na EGFR TKI.

<p>ASCO 2017</p>	<p>W I linii leczenia NDRP u pacjentów z mutacją aktywującą genu EGFR rekomendowane jest stosowanie preparatów EGFR-TKI: erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu (jakość dowodów: wysoka; stopień rekomendacji: silny).</p> <p>U chorych z mutacjami aktywującymi w genie EGFR, z progresją choroby po I linii leczenia za pomocą EGFR-TKI i obecnością mutacji T790M zalecane jest stosowanie w II linii leczenia ozymertynibu (jakość dowodów: wysoka; stopień rekomendacji: silny).</p> <p><i>Siła rekomendacji: wysoka - 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; średnia - 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 obaw dotyczących jakości badania; słaba - 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.</i></p> <p><i>Jakość dowodów: wysoka - Dostępne dowody najlepiej odzwierciedlają prawdziwą korzyść netto (przewaga korzyści względem szkód) i istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na zmianę opisanych korzyści; średnia - 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; niska - 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; niewystarczająca - przedstawione dowody są niewystarczające, aby na ich podstawie wnioskować na temat efektu terapii. Dalsze badania mogą wyjaśnić zaistniałe wątpliwości.</i></p>
<p>NCCN 2018</p>	<p>W przypadku pacjentów z NDRP i obecnością mutacji aktywujących genu EGFR potwierdzonej przed rozpoczęciem leczenia, w ramach I linii terapii zaleca się stosowanie preparatów EGFR-TKI.</p> <p>Preferowaną opcją w leczeniu I linii pacjentów z NDRP, z mutacją aktywującą w genie EGFR są: erlotynibu, gefitynibu, afatynibu (kategoria 1) oraz ozymertynib (2A).</p> <p>Najczęściej opisywane mutacje w EGFR (delecje eksonu 19, mutacja punktowa L858R w eksonie 21) są związane z odpowiedzią na terapię TKI EGFR.</p> <p>Wiele z mniej powszechnych zmian w EGFR, które łącznie stanowią około 10% wszystkich mutacji EGFR w NDRP (np. insercje eksonu 19 p.L861Q, p.G719X, p.S768I), także wpływają na uzyskanie odpowiedzi na TKI EGFR, chociaż liczba chorych w badaniach klinicznych była niższa.</p> <p>Niektóre mutacje w EGFR są związane z brakiem odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem TKI EGFR, w tym większość insercji eksonu 20 i mutacja punktowa T790M:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Większość mutacji EGFR związanych z insercją eksonu 20 wpływa na oporność na terapię TKI EGFR, ➢ Wyjątkiem jest rzadki wariant insercji eksonu 20: p.A763_Y764insFQEA, w przypadku którego uzyskiwana jest odpowiedź na leczenie TKI EGFR. Dlatego też niezbędna jest znajomość zmian w specyficznej sekwencji eksonu 20. <p><i>Kategoria: 1 – w oparciu o mocne dowody, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności interwencji; 2A - w oparciu o dowody niższego poziomu, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności interwencji; 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu, występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności interwencji; 3 – w oparciu o jakiegokolwiek dowody; występuje niezgodność dotycząca poprawności interwencji.</i></p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESMO – European Society for Medical Oncology; IASLC - International Association for the Study of Lung Cancer; ASCO – American Society of Clinical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; EGFR TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR; RT – radioterapia, CHT – chemioterapia;

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w poszczególnych eksonach. Preferowaną przez wytyczne opcją I linii leczenia chorych z NDRP z mutacją EGFR są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR TKI I lub II generacji, tj. afatynib, gefitynib, erlotynib. Wytyczne europejskie ESMO 2018 i amerykańskie NCCN 2018 wskazują także na możliwość zastosowania **ozymertynibu**. Zgodnie z ESMO 2018 dodatkową opcją leczenia jest również dakomitynib.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Na dzień zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od eksperta. Według wytycznych klinicznych (PTOK 2014/2019, ESMO 2019, IASLC 2016, ASCO 2017, NCCN 2018) w I linii leczenia NDRP z mutacją w genie EGFR, poza wnioskowaną technologią, można zastosować: afatynib, gefitynib, erlotynib. Dodatkowo zgodnie z ESMO 2019 jedną z opcji leczenia może być również dakomitynib.

Warto zauważyć, że afatynib, gefitynib oraz erlotynib są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.6 Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) w leczeniu chorych z NDRP z mutacją EGFR w ramach I linii. Co więcej, jak wskazano w piśmie MZ znak PLD.4530.449.2020.3.AK oraz w zleceniu MZ znak PLD.4530.684.2020.AK (patrz rozdz. 2), występujące u obu pacjentów mutacje w eksonie 20 wykluczają możliwość zastosowania w/w TKI EGFR I i II generacji. W związku z tym nie stanowią one komparatora. Z kolei

dakomitynib również należy do TKI EGFR II generacji. Ponadto, zgodnie z jego mechanizmem działania „Dakomitynib jest inhibitorem ludzkich receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (HER) (EGFR/HER1, HER2 i HER4) **wykazującym aktywność wobec zmienionego molekularnie genu EGFR z delecjami w eksonie 19 lub substytucją L858R w eksonie 21**”¹.

Podsumowując dakomitynib jest nier refundowany w Polsce, jednak należy do tej samej grupy terapeutycznej i ma ten sam mechanizm działania (TKI EGFR II generacji), co substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu, tj. (afatynib, gefitynib, erlotynib). Wytyczne kliniczne ESMO 2019 zalecają stosowanie tych leków na równi, nie wskazując możliwości ich sekwencyjnego stosowania. W związku z powyższym w opinii analityków także nie stanowi on technologii alternatywnej.

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 oraz informacje wskazane w zleceniach MZ (w tym przede wszystkim informacja o przeciwwskazaniach do zastosowania aktualnie refundowanych TKI EGFR), można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

¹ ChPL Vizimpro https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 31.03.2020)

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 11. Ceny i koszty produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe	Koszt 3 miesięcznej terapii (3 opakowania)	Koszt roczny terapii	Koszt terapii na podstawie PFS mediana 18,9 [95%CI 15,2; 21,4] miesięcy ^
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████████████	██████████████████
Według Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020	24 840,00 zł (brutto) [#]	74 520,00 zł (brutto) [#]	298 080,00 zł (brutto)	469 476 zł (brutto)

na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ obliczony koszt jednego opakowania 30 tabletek wynosi 24 074,07 zł (netto);obliczenia własne (wartość netto terapii + VAT 8% - podana we wniosku dołączonego do zlecenia MZ); # cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%); ^na podstawie badania FLAURA (Soria 2018) czas przeżycia wolny od progresji choroby PFS w grupie pacjentów stosujących ozymertynib– mediana 18,9 [95%CI 15,2; 21,4] miesięcy.*

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: ██████████. Koszt ten jest wyższy od przedstawionego kosztu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Fang 2019	Fang W. et al. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. BMC Cancer (2019) 19:595.
Van Veggel 2019	Van Veggel B. et al. Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer. Lung Cancer . 2020 Mar;141:9-13.
Rekomendacje kliniczne	
PTOK 2019	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Aktualizacja na dzień 17.05.2019. http://onkologia.zalecenia.med.pl/
ESMO 2019	Planchard D. et al. 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
ASCO 2017	Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 35:3484-3515.
IASLC 2016	Tan D et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. Journal of Thoracic Oncology Vol. 11 No. 7: 946-963
NCCN 2018	Non-small Cell Lung Cancer Version 2.2018 – December 19, 2017
Pozostałe publikacje	
ChPL Tagrisso (ozymertynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (ozymertynib) (dostęp 20.03.2020 r.)
ChPL Tarceva (erlotynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva (erlotynib) (dostęp 27.03.2020 r.)
ChPL Vizimpro (dakomityn b)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vizimpro (dakomityn b) (dostęp 31. 03.2020 r.)
ChPL Giotrif (afatynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif (afatynib) (dostęp 27.03.2020 r.)
ChPL Iressa (gefitynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa (gefitynib) (dostęp 27.03.2020 r.)
ChPL Gefitinib Mylan (gefitynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gefitinib Mylan (gefitynib) (dostęp 30.03.2020 r.)
Krawczyk 2014	Krawczyk P., Kałakucka K. Aktualizacja danych dotyczących skuteczności odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na NDRP z mutacjami aktywującymi genu EGFR z uwzględnieniem częstych i rzadkich mutacji. NOWOTWORY Journal of Oncology 2014; 64, 6: 504–510. https://journals.viamedica.pl/nowodwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0087/34074
Krawczyk 2014	Krawczyk P. Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 3: 131–137
AOTMiT AWA OT.4331.7.2019	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego "B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)" Nr: OT.4331.7.2019
RPA 81/2019	Opinia nr 81/2019z dnia8 października2019r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (nr w BIP 206/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/206/REK/Rdtl_81_2019_Tagrisso.pdf
SRP 318/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2019z dnia 7 października2019roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego (nr w BIP 206/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/206/ORP/u_40_407_191007_o_318_tagrisso_ozymertynib_rdtl_zacz.pdf
RPA 37/2019	Rekomendacja nr37/2019z dnia14maja 2019r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (nr w BIP 53/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/053/REK/RP_37_2019_Tagrisso.pdf
SRP 39/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (nr w BIP 53/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/053/SRP/u_18_169_190513_s_39_tagrisso_osimertinibum_w_ref_zacz.pdf
RPA 30/2017	Rekomendacja nr 30/2017 z dnia 26 maja 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł., Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 80 mg, 30 tabl. powł., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0) (nr w BIP 037/2017) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/REK/RP_Tagrisso_%2030_2017.pdf

SRP 48/2017

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2017 z dnia 22 maja 2017 roku w sprawie oceny leku TAGRISSO (ozymertynib) kod EAN: 5000456012058, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu(ICD-10 C 34.0)” (nr w BIP 037/2017)

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/SRP/U_20_167_170522_stanowisko_48_TAGRISSO_40mg_art_35.pdf

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/SRP/U_20_168_170522_stanowisko_49_TAGRISSO_80mg_art_35.pdf

Źródła internetowe

Szczeklik 2020 (strona internetowa: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1> – dostęp 19.03.2020 r.)

EMA/396618/2018 strona internetowa: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 27.03.2020 r.)

Krajowy Rejestr Nowotworów KRN (strona internetowa: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/>) (dostęp 20.03.2020 r.)

CHMP (EMA/491185/2013) - Giotrif (afatynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giotrif-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp 30.03.2020 r.);

CHMP (EMA/CHMP/206630/2016) - Giotrif (afatynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/giotrif-h-c-2280-ii-0012-epar-assessment-report-extension_en.pdf

CHMP (EMA/184796/2018) - Tarceva (erlotynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tarceva-h-c-618-ii-0051-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp 30.03.2020 r.).

EMA/CHMP/563746/2008 Iressa (gefityni) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iressa-epar-public-assessment-report_en.pdf; (dostęp 30.03.2020 r.)

CHMP (EMA/587444/2018) - Gefitinib Mylan (gefitynib) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/gefitinib-mylan-epar-public-assessment-report_en.pdf (dostęp 30.03.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Kryteria włączenia do programu lekowego

Tabela 12. Kryteria kwalifikowania do programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34.0)” – pierwsza linia leczenia.

„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34.0)”	
<p>Kryteria kwalifikowania chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu lub afatynibu (mutacja w genie EGFR) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem erlotynibu lub gefitynibu (mutacja w genie EGFR).</p> <p>1.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</p> <p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</p> <p>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified - NOS);</p> <p>1.2. Obecność mutacji aktywującej w genie EGFR kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor - EGFR) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>1.3. Zaawansowanie miejscowe (stopień III - z wyjątkiem sytuacji, w których możliwe jest zastosowanie radiochemioterapii, radioterapii lub chirurgicznego leczenia) lub uogólnienie (stopień IV);</p> <p>1.4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>1.5. 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 gl kokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>1.6. Wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>1.7. Sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>1.8. Nieobecność istotnych klinicznie chorób współwystępujących (szczególnie - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatniego roku, komorowe zaburzenia rytmu wymagające leczenia);</p> <p>1.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. Czynność nerek umożliwiającą leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>1.11. Czynności wątroby umożliwiającą leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;</p> <p>1.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania erlotynibu lub gefitynibu lub afatynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>1.13. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</p> <p>1.14. Wykluczenie stosowania wcześniejszego leczenia farmakologicznego niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia (obecność przerzutów) lub miejscowego zaawansowania - dotyczy jedynie stosowania afatynibu lub erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia;</p> <p>1.15. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów) - dotyczy stosowania erlotynibu lub gefitynibu w drugiej linii leczenia;</p> <p>1.16. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p>	

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 24.03.2020 r.)

#18	Search (((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR (((non small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]) AND ((cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]))) AND (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR osimertinib[Title/Abstract]) OR Tagrisso[Title/Abstract]) OR azd9291[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2019/01/01 to 2020/12/31	282
#17	Search (((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR (((non small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]) AND ((cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]))) AND (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR osimertinib[Title/Abstract]) OR Tagrisso[Title/Abstract]) OR azd9291[Title/Abstract])	689
#16	Search (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR osimertinib[Title/Abstract]) OR Tagrisso[Title/Abstract]) OR azd9291[Title/Abstract])	964
#15	Search azd9291[Title/Abstract]	168
#14	Search Tagrisso[Title/Abstract]	16
#13	Search osimertinib[Title/Abstract]	846
#12	Search "osimertinib" [Supplementary Concept]	389
#10	Search ("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR (((non small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]) AND ((cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract])	73037

#9	Search (((non small[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]) AND ((cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract]))	60843
#8	Search (cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract])	2038352
#7	Search carcinoma[Title/Abstract]	593863
#6	Search cancer[Title/Abstract]	1676284
#5	Search lung[Title/Abstract]	598967
#4	Search cell[Title/Abstract]	3334619
#3	Search non small[Title/Abstract]	62358
#2	Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	51616

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 24.03.2020 r.)

1	non small.ab,kw,ti.	100382
2	cell.ab,kw,ti.	3900052
3	lung.ab,kw,ti.	774738
4	cancer.ab,kw,ti.	2280384
5	carcinoma.ab,kw,ti.	709149
6	4 or 5	2654151
7	1 and 2 and 3 and 6	98300
8	osimertinib.ab,kw,ti.	1852
9	tagrisso.ab,kw,ti.	31
10	azd9291.ab,kw,ti.	343
11	8 or 9 or 10	2067
12	7 and 11	1175
13	limit 12 to yr="2019 -Current"	444

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 24.03.2020 r.)

1	MeSH descriptor:[Carcinoma;Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4125
2	(non small):ti,ab,kw	25301
3	(cell):ti,ab,kw	124598
4	(lung):ti,ab,kw	66736
5	(cancer):ti,ab,kw	150056
6	(carcinoma):ti,ab,kw	38364
7	#5 or #6	163574
8	#2 and #3 and #4 and #7	12693
9	#1 or #8	12693
10	(osimertinib):ti,ab,kw	192
11	(tagrisso):ti,ab,kw	8
12	(azd9291):ti,ab,kw	37
13	#10 or #11 or #12	199
14	#9 and #13	183
15	Limit to 2019-2020	37