



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 (L858R w eksonie 21)

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

Nr: OT.422.26.2020

Data ukończenia: 15.04.2020

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.

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.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	13
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	14
3.1. Przegląd Agencji	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu.....	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	14
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
3.2.3 Dodatkowe informacje	18
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	21
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	21
6. Konkurencyjność cenowa	26
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	27
8. Piśmiennictwo	28
9. Załączniki.....	30
9.1. Kryteria włączenia do programu lekowego	30
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	30

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.03.2020 r. [znak PLD.4530.685.2020.AK](#) (data wpływu do Agencji 25.03.2020), 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 (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia: „obecna mutacja L858R; brak możliwości leczenia w ramach programu lekowego (przerzuty do OUN); dotychczas brak leczenia systemowego (planowane leczenie ozymertynibem w ramach I linii leczenia”.

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 wniosek

Otrzymało opinie od dwóch ekspertów klinicznych: prof. P. Krawczyka oraz prof. M. Krzakowskiego. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez w/w ekspertów rozważane wskazanie może prowadzić do przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy, przewlekłego cierpienia oraz obniżenia jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono 1 wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie FLAURA, w którym porównywano stosowanie ozymertynibu w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia lub do radioterapii bądź z uogólnionym NDRP z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR, względem standardowych EGFR-TKI, pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu.

Wyniki skuteczności przedstawiono dla punktów końcowych raportowanych w subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w badaniu FLAURA (*Soria 2018, Reungwetwattana 2020*).

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w grupie leczonej OZM odnotowano istotne statystycznie wydłużenie PFS (o 5,6 miesiąca) w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (mediana odpowiednio 15,2 miesiąca i 9,6 miesiąca; HR=0,47,95% CI: 0,3, 0,74; p<0,0001).

Przeżycie całkowite

W subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w grupie leczonej OZM odnotowano nieistotną statystycznie różnicę w OS w porównaniu ze standardowymi EGFR-TKI. HR o wartości 0,83 świadczył o przewadze OZM (95% CI: 0,53, 1,3), jednak wartość ta nie osiągnęła znaczenia statystycznego.

Odpowiedź na leczenie

W subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w grupie leczonej OZM odnotowano nieistotny statystycznie mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie (o 10%) w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (odpowiednio 76% i 86%; HR=0,5,95% CI: 0,2, 1,3; p=0,16).

Relacji 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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

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, opinie ekspertów oraz informacje wskazane w zleceniu 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: ██████████, natomiast roczny koszt terapii na jednego pacjenta wynosi ██████████. 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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie nie więcej niż 15 osób według prof. Krawczyka, a zdaniem prof. Krzakowskiego około 30 osób. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 30 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.03.2020 r. znak PLD.4530.685.2020.AK (data wpływu do Agencji 25.03.2020), 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 (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia: „obecna mutacja L858R w eksonie 21; brak możliwości leczenia w ramach programu lekowego (przerzuty do OUN); dotychczas brak leczenia systemowego (planowane leczenie ozymertynibem w ramach I linii leczenia”.

W Agencji oceniano niniejszy produktu leczniczy Tagrisso (ozymertynib):

- w 2020 dwa zlecenia we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - z mutacją w genie EGFR (ekson 20), 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 71/2020 72/2020, RPA 34/2020 i 35/2020].
- 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.4331.7.2017 [AOTMiT BIP 037/2017]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 48/2017, RPA 30/2017].

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).

Zgodnie z informacją zawartą we wniosku o RDTL istnieją przeciwwskazania do zastosowania aktualnie refundowanych TKI EGFR (erlotynib, gefitynib i afatynib) w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Program lekowy B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” wyklucza pacjentów z przerzutami „w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (...)” (rozdział 9.1).

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 wielkokomórkowy** – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku.

2. **Rak drobnokomórkowy** (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 węzłowych 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 - jasnokomórkowy - z drobnych komórek - podstawnokomórkowy
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
Rak wielkokomórkowy	- z cechami neuroendokrynności - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności - podstawnokomórkowy

	- rak limfoepitelioidalny - jasnokomórkowy - z fenotypem prążkowanokomórkowym
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	
Rak drobnokomórkowy	- złożony
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego	- pleomorficzny - wrzecionowatokomórkowy - olbrzymiokomórkowy - 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)**. Około 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	
	p.E709Q	c.2125G>C	2–5	
G719	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			
	S768	p.S768I	c.2303G>T	1-2
T790	p.T790M	c.2369C>T	2	
21.	L858	p.L858R	c.2573T>G	40
		p.L858M	c.2572C>A	2-5
	L861	p.L861Q	c.2582T>A	
		p.L861R	c.2582T>G	

Źródło: Krawczyk 2014; pz — pary zasad

Etiologia i patogenez

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 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: 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 rozsianą 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 wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X
Uzasadnienie	„Nieleczony gruczolowy rak płuca z mutacjami genu EGFR oraz z przerzutami do OUN rokuję źle, a przeżycie całkowite można oszacować na kilka miesięcy z jednoczesnym stałym obniżeniem jakości życia i zdolności do samoobsługi. Zastosowanie chemioterapii 1. linii jest w zasadzie nieskuteczne (brak penetracji cytostatyków do OUN). Niewielki wydłużenie czasu życia i poprawę jego jakości można uzyskać dzięki leczeniu miejscowego przerzutów do OUN (radioterapia, chirurgia). Zastosowanie ozymertynibu w 1. linii leczenia wydłużyć przeżycie wolne od progresji do ponad roku oraz przeżycie	„Wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu.”

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
	<i>całkowite. Niska toksyczność ozymertynibu może znacząco poprawić jakość życia chorych.*</i>	

2.3. Oceniana technologia

Tabela 6. 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 (L858R w eksonie 21) z przerzutami do OUN
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt leczniczy TAGRISSO w monoterapii jest wskazany w:</p> <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	1 tabletką 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.

Komentarz

Wskazanie zarejestrowane dla leku Tagrisso jest szersze niż wskazanie, którego dotyczy niniejsze opracowanie. Zgodnie z zapisami ChPL leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami w genie kodującym EGFR oceniono w oparciu o badanie FLAURA. W badaniu rejestracyjnym FLAURA uczestniczyli pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP, niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia lub do radioterapii bądź z uogólnionym NDRP, w obu przypadkach z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR (Exdel19 lub L858R, mutację L858R zaobserwowano wśród 37% pacjentów). Dodatkowo wśród włączonych do badania 21% pacjentów miało przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Badanie FLAURA jest odpowiednie dla analizowanego w niniejszym opracowaniu wskazania. Wobec tego, jego wyniki, z wyszczególnieniem podgrupy chorych z przerzutami do OUN, przedstawiono w rozdz. 3. Warto nadmienić, że wyniki z w/w badania były także przedstawiana w AWA nr OT.4331.7.2019.

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 (L858R w eksonie 21) z przerzutami do OUN** wykorzystano wyniki wyszukiwania, przeprowadzonego na potrzeby AWA nr OT.4331.7.2019 oraz aktualizację wyszukiwania przeprowadzoną w ramach opracowania RPT nr OT.422.22.2020. 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 7. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją w genie EGFR (ekson 21 - mutacja L858R) z przerzutami do OUN	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. Strategii nie ograniczono do pacjentów z przerzutami do OUN. Selekcji badań dotyczących chorych z przerzutami do 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.
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; OUN – ośrodkowy układ nerwowy

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 1 wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie FLAURA, w którym porównywano stosowanie ozymertynibu w pierwszej linii leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia lub do radioterapii bądź z uogólnionym NDRP z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR, względem standardowych EGFR-TKI, pierwszej generacji - gefitynibu lub erlotynibu.

W badaniu rejestracyjnym FLAURA 37% pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP bądź z uogólnionym NDRP, miało mutacji L858R w genie kodującym EGFR. Dodatkowo wśród włączonych do badania 21% pacjentów miało przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego („zidentyfikowane na podstawie obecności zmiany przerzutowej w OUN w warunkach wyjściowych, wywiadu lekarskiego, i (lub) wcześniejszego wykonania u pacjenta zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii z powodu przerzutów do OUN”).

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>FLAURA</p> <p><i>Soria 2018, Reungwetwattana 2018 i Reungwetwattana 2020;</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>AstraZeneca</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie wieloośrodkowe (132 ośrodki kliniczne w 29 państwach) ▪ badanie eksperymentalne, III fazy ▪ z randomizacją ▪ podwójnie zaślepienie, grupy równoległe ▪ hipoteza: nie podano ▪ okres obserwacji: XII 2014 - III 2016: <p>publikacja Soria 2018 – data odcięcia 12 czerwca 2017 – mediana czasu trwania leczenia w grupie badanej 16,2 miesiąca vs w grupie kontrolnej 11,5 miesiąca;</p> <p>publikacja Reungwetwattana 2020 – data odcięcia 25 czerwca 2019 - mediana czasu trwania leczenia w grupie badanej 20,7 miesiąca vs w grupie kontrolnej 11,5 miesiąca;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ozymertynib 80 mg/raz na dobę, ✓ gefitynib 250 mg/raz na dobę, ✓ erlotynib 150 mg/raz na dobę. ▪ Zmiana leczenia (ang. crossover) z gefitynibu lub erlotynbu na stosowanie ozymertynibu (bez zamaskowania, open-label) po potwierdzeniu progresji choroby przez niezależny komitet centralny oraz udokumentowania obecności mutacji T790M po progresji choroby. Zastosowanie innej terapii przeciwnowotworowej nie było dozwolone przed zmianą leczenia na niezamaskowane stosowanie ozymertynibu. <p>U 55 (43%) chorych stosujących Standardowe EGFR-TKI rozpoczęło leczenie ozymertynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 48 w ramach zmiany leczenia w badaniu (ang. crossover) ✓ 7 poza badaniem klinicznych, w ramach terapii drugiej linii) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca, ▪ brak wcześniejszego leczenia zaawansowanego stadium choroby, ▪ kwalifikowanie do leczenia pierwszego rzutu przy zastosowaniu gefitynibu lub erlotynibu, ▪ lokalnie lub centralnie potwierdzona mutacja w genie EGFR (delecja w eksonie 19 (Ex19del) lub mutacja L858R), dopuszczalna obecność innych mutacji EGFR, ▪ u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego neurologicznie stabilny stan, ▪ co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego, konieczność zakończenia jakiegokolwiek leczenia lub terapia gl kokortykosteroidami <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa badana: ozymertynib, N=279 ▪ Grupa kontrolna: N= 277 gefitynib N=183 erlotynib, N=94 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression-free survival; PFS), <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas przeżycia całkowitego, OS (ang. overall survival), ▪ wskaźnik odpowiedzi na leczenie ocenianej według kryteriów RECIST 1.1, ▪ wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate), ▪ czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, ▪ czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response), ▪ „głębokość” odpowiedzi na leczenie (ang. depth of response), ▪ jakość życia, ▪ profil bezpieczeństwa.

Źródło: AWA nr OT.4331.7.2019;

Szczegółowe informacje dotyczące definicji głównych punktów końcowych oraz charakterystyki populacji włączonych do badania FLAURA znajdują się w AWA nr OT.4331.7.2019.

Ograniczenia jakości badań

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

- Analizę wyników skuteczności w badaniu FLAURA przeprowadzono w populacji FAS (ang. full analysis set), która jest mniej wiarygodna od oceny w populacji ITT (ang. intention to treat).
- Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii raportowane w grupie kontrolnej badania FLAURA przedstawiono łącznie dla obu preparatów EGFR-TKI tj. gefitynibu i erlotynibu.

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty kliniczne ozymertynibu z afatynibem.

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania FLAURA przeprowadzono przy wykorzystaniu narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Ocena badania FLAURA została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FLAURA

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

Źródło: AKL Wnioskodawcy - AW nr OT.4331.7.2019; AWA nr OT.4331.7.2019;

3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki skuteczności przedstawiono dla punktów końcowych raportowanych w subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w badaniu FLAURA.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W subpopulacji pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego w grupie leczonej OZM odnotowano istotne statystycznie wydłużenie PFS (o 5,6 miesiąca) w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (mediana odpowiednio 15,2 miesiąca i 9,6 miesiąca; HR=0,47,95% CI: 0,3, 0,74; p<0,0001).

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – czas przeżycia wolnego od progresji choroby PFS – ocena badacza (publikacja Soria 2018)

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (95% CI)	HR [95% CI] OZM vs EGFR-TKI	Wartość p
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	W populacji FAS				
	OZM	279	18,9 [15,2; 21,4]	0,46 [0,37; 0,57]	<0,001
	EGFR-TKI	277	10,2 [9,6; 11,1]		

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (95% CI)	HR [95% CI] OZM vs EGFR-TKI	Wartość p
Subpopulacja pacjentów z przerzutami do OUN					
	OZM	53	15,2 [12,1; 21,4]	0,47 [0,30; 0,74]	<0,001
	EGFR-TKI	63	9,6 [7,0; 12,4]		
Subpopulacja pacjentów bez przerzutów do OUN					
	OZM	226	19,1 [15,2; 23,5]	0,46 [0,36; 0,59]	<0,001
	EGFR-TKI	214	10,9 [9,6; 12,3]		

OUN – ośrodkowy układ nerwowy; FAS - populacja objęta pełną analizą (ang. full analysis set). Źródło: AWA nr OT.4331.7.2019;

Przeżycie całkowite

W publikacji Ramalingam 2020 przedstawiono zaktualizowane dane dla OS z badania FLAURA (data odcięcia 25 czerwca 2019) w tym dane dotyczące subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN.

W subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w grupie leczonej OZM odnotowano nieistotną statystycznie różnicę w OS w porównaniu z standardowymi EGFR-TKI. HR o wartości 0,83 świadczył o przewadze OZM (95% CI: 0,53, 1,3), jednak wartość ta nie osiągnęła znamienności statystycznej.

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie

W subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN w grupie leczonej OZM odnotowano nieistotny statystycznie mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie (o 10%) w porównaniu z standardowych EGFR-TKI (odpowiednio 76% i 86%; HR=0,5,95% CI: 0,2, 1,3; p=0,16).

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – wskaźnik odpowiedzi na leczenie – ocena badacza (publikacja Soria 2018)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n, %, (95% CI)	OR [95% CI] OZM vs EGFR-TKI	Wartość p	
W populacji FAS						
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	OZM	279	80% [75; 85]	1,27 [0,85; 1,90]*	0,24*	
	EGFR-TKI	277	76% [70; 81]			
	Subpopulacja pacjentów z przerzutami do OUN					
	OZM	53	76% [62; 86]	0,5 [0,2; 1,3]**	0,16**	
	EGFR-TKI	63	86% [75; 93]			
	Subpopulacja pacjentów bez przerzutów do OUN					
	OZM	226	81% [75; 86]	1,6 [1,0; 2,5]	0,04**	
	EGFR-TKI	214	73% [66; 79]	RB=1,11 [1,00; 1,24]		

OUN – ośrodkowy układ nerwowy; FAS - populacja objęta pełną analizą (ang. full analysis set). Źródło: AWA nr OT.4331.7.2019;

Dla pozostałych punktów końcowych raportowanych w badaniu FLAURA nie odnaleziono wyników dla subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN.

3.2.3 Dodatkowe informacje

W ChPL Tagrisso przedstawiono wyniki badania FLAURA według niezależnej zaślepionej komisji neuroradiologicznej BICR. Wyniki przedstawione w ChPL Tagrisso są zbieżne z tymi raportowanymi w publikacji Reungwetwattana 2018.

Dane dotyczące skuteczności wobec przerzutów do OUN w badaniu FLAURA na podstawie ChPL

„Pacjenci z przerzutami do OUN niewymagający podawania steroidów, w stabilnym stanie neurologicznym przez co najmniej dwa tygodnie przed rozpoczęciem leczenia spełniali kryteria randomizacji w badaniu FLAURA. Spośród 556 pacjentów, u 200 dostępne były wyjściowe badania obrazowe mózgu. Na podstawie oceny BICR tych badań wyłoniono podgrupę 128/556 (23%) pacjentów z przerzutami do OUN, a dane te przedstawiono w Tabeli 4. Skuteczność TAGRISSO wobec przerzutów do OUN wg kryteriów RECIST w. 1.1 w badaniu FLAURA wykazała nominalną, statystycznie znamienne poprawę w zakresie PFS OUN (HR=0,48, 95% CI 0,26, 0,86; p=0,014)”.

Tabela 12. Skuteczność wobec przerzutów do OUN wg BICR u pacjentów z przerzutami do OUN widocznymi w wyjściowych badaniach obrazowych mózgu w badaniu FLAURA

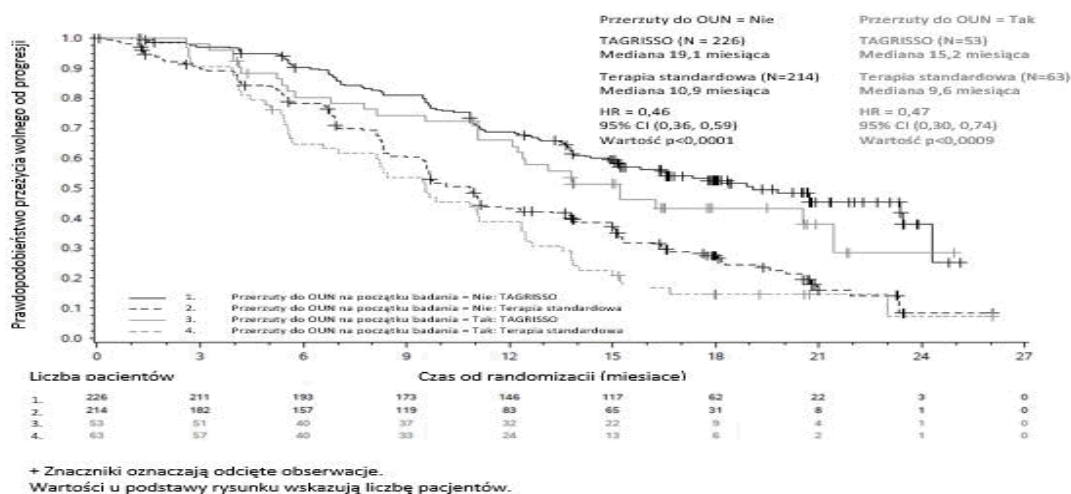
Parametr skuteczności	TAGRISSO N=61	Lek porównywany z grupy IKTEGFR (gefitynib lub erlotynib) N=6
Czas przeżycia wolnego od progresji w OUN ¹		
Liczba zdarzeń (%)	18 (30)	30 (45)
Mediana, miesiące (95% CI)	NC (16,5; NC)	13,9 (8,3; NC)
HR (95% CI); wartość p	0,48 (0,26; 0,86); p=0,014	
Bez progresji w OUN i żyjący po 6 miesiącach (%) (95% CI)	87 (74, 94)	71 (57, 81)
Bez progresji w OUN i żyjący po 12 miesiącach (%) (95% CI)	77 (62, 86)	56 (42, 68)

HR=Współczynnik ryzyka; CI=Przedział ufności, NC=Nieosiągalne do obliczenia

¹ PFS OUN określano na podstawie kryteriów RECIST w. 1.1 wg BICR OUN (mieralne lub niemieralne zmiany w OUN przed przystąpieniem do badania wg BICR) n=61 w grupie otrzymującej TAGRISSO i n=67 w grupie otrzymującej lek porównywany należący do IKT EGFR; odpowiedzi nie zostały potwierdzone;

„W badaniu FLAURA dokonano oceny PFS w predefiniowanej podgrupie wyodrębnionej ze względu na obecność przerzutów do OUN w chwili przystąpienia do badania (zidentyfikowanych na podstawie wyjściowej lokalizacji przerzutów, wywiadu lekarskiego i (lub) wcześniejszego zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii przerzutów do OUN), a wyniki tej oceny przedstawiono na rycinie 1. Niezależnie od obecności lub braku zmian w OUN w chwili przystąpienia do badania, pacjenci z grupy otrzymującej TAGRISSO wykazywali korzystny wpływ na skuteczność leczenia w porównaniu z pacjentami z grupy otrzymującej lek porównywany IKT EGFR; w grupie otrzymującej produkt TAGRISSO zanotowano mniejszą liczbę pacjentów z nowymi zmianami w OUN w porównaniu z grupą otrzymującą lek porównywany IKT EGFR (TAGRISSO, 11/279 [3,9%] w porównaniu z porównywanym IKT EGFR 34/277 [12,3%]). W podgrupie pacjentów bez wyjściowych zmian w OUN odnotowano mniejszą liczbę nowych zmian w OUN w grupie otrzymującej TAGRISSO w porównaniu z grupą otrzymującą porównywany IKT EGFR (odpowiednio 7/226 [3,1%] w por. z 15/214 [7,0%])”.

Rycina 1. Całkowity PFS w ocenie badacza z uwzględnieniem obecności lub braku przerzutów do OUN w chwili przystąpienia do badania, krzywe Kaplana-Meiera (pełny zbiór danych do analizy) w badaniu FLAURA



Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie ChPL

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

Tabela 13. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych FLAURA i AURA^a

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ Łączna Częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE)
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

^aDane skumulowane z badań klinicznych FLAURA i AURA (AURA3, AURA-ex, AURA2 i AURA1); przedstawiono wyłącznie zdarzenia odnotowane u 1142 pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego TAGRISSO jako losowo przydzielone leczenie.

„Większość działań niepożądanych była w 1 lub 2 stopniu nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były biegunka (49%) oraz wysypka (47%). Działania niepożądane stopnia 3. oraz stopnia 4. w obu badaniach łącznie wynosiły odpowiednio 9,7% oraz 0,9%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym TAGRISSO w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 2,1% pacjentów. Zaprzestanie stosowania produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 4,3% pacjentów”.

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

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

Informacje ze stron URPL, EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL 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.

Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk : „Decyzja dotycząca rodzaju terapii pierwszego rzutu u chorych na raka gruczołowego z mutacjami w genie EGFR i przerzutami do OUN powinna każdorazowo być drobiazgowo przeanalizowana. W niektórych przypadkach u chorych bez objawów ze strony OUN możliwe jest zastosowanie w 1. linii leczenia IKT EGFR. Biorąc pod uwagę, że ozymertynib ma największą zdolność penetracji do OUN ze wszystkich zarejestrowanych IKT EGFR, to właśnie ten lek, a nie IKT EGFR starszych generacji powinien być stosowany w tym wskazaniu. W związku z tym ten wniosek o ratunkowy dostęp do technologii lekowych ma uzasadnienie, biorąc pod uwagę ChPL ozymertynibu oraz jego rejestrację w krajach Unii Europejskiej. Należy jednak rozważyć, czy w tym konkretnym przypadku, chory, oczekujący na leczenie (a oczekiwanie takie może trwać kilka miesięcy) nie powinien najpierw otrzymać miejscowego leczenia przerzutów do OUN (radioterapia, chirurgia), w kolejnym etapie otrzymać leczenie systemowe IKT EGFR starszej generacji, a następnie w przypadku oporności na to leczenie w mechanizmie wystąpienia mutacji T790M, otrzymać ozymertynib. Oczywiście zaproponowany przeze mnie schemat postępowania ma uzasadnienie w Polsce, gdzie ozymertynib nie jest refundowany w pierwszej linii leczenia dla chorych na NDRP z mutacjami aktywującymi genu EGFR. W większości krajów UE onkolodzy takiego schematu nie braliby pod uwagę. W tych krajach rozważano by jedynie jaki rodzaj leczenia zastosować najpierw: leczenie miejscowe bezobjawowych przerzutów do OUN czy ozymertynib. Z uwagi na wysoką penetrację ozymertynibu do OUN nie rozważaliby w tym przypadku stosowania IKT EGFR starszych generacji zamiast ozymertynibu.”

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski: „Leczenie ozymertynibem jest znacznie lepiej tolerowane w porównaniu do inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR I generacji (częstość niepożądanych działań 3. lub wyższego stopnia – odpowiednio – 34% wobec 45%) [Soria i wsp. NEJM 2018 // Reungwetwattana i wsp. JCO 2018]”

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 L858R) oraz z obecnością przerzutów do OUN. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Przegląd rekomendacji klinicznych

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 EGFR powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów 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, gefityn b) lub II generacji (afatynib) i III generacji (ozymertynib), inhibitor ALK (kryzotynib) i inhibitory 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</p>

	<p>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>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 <i>EGFR</i> lub <i>ALK</i>, 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>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, krwiopłucie, dysfagia, ból). Napromienianie jest również przydatne u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).</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; ▪ 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 inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> pierwszej (erlotynib - 150 mg dziennie lub gefitynib - 250 mg dziennie) lub drugiej generacji (afatynib - 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 <i>EGFR</i> jest postępowaniem z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych z obecnością mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i>. Wymienione inhibitory <i>EGFR</i> mają bardzo podobną skuteczność, a różnice dotyczą jedynie działań niepożądanych.</p> <p>W badaniu III fazy porównano skuteczność inhibitorów <i>EGFR</i> pierwszej generacji (erlotynib lub gefitynib) i ozymertynibu (inhibitor trzeciej generacji, aktywny w przypadku obecności mutacji aktywujących w 19. lub 21. eksonie genu <i>EGFR</i> oraz mutacji oporności T790M w eksonie 20.) w pierwszej linii leczenia. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był znamienne dłuższy w grupie leczonej ozymertynibem (mediana — odpowiednio — 19 i 10 miesięcy). Większą skuteczność ozymertynibu stwierdzono zarówno u chorych z zajęciem, jak i bez zajęcia OUN. Dotychczas nie oceniono wpływu ozymertynibu 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></p> <p>I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p>A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C - Wskazania określone indywidualnie</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, gefityn b lub afatynib [I, A] lub dakomityn b [I, B]. Żaden z tych czterech <i>EGFR</i> TKI nie jest preferowany nad pozostałymi [IV, C]; – Ozymertynib w I linii jest aktualnie uważany za opcję leczenia dla chorych z mutacjami <i>EGFR</i> [I,A]; – Stosowanie <i>EGFR</i> 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];

	<ul style="list-style-type: none"> - Erlotin b + 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 stanowi 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>Przerzuty do mózgu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapię całego mózgu (WBRT) można rozważyć u wybranych pacjentów, w zależności od czynników prognostycznych dotyczących przeżycia [III, C]. WBRT nie powinno być oferowane chorym należącym do III klasy prognostycznej RPA, ze względu na złe rokowanie [I, A]; ty ko BSC jest rekomendowane. • U większości pacjentów z objawowymi przerzutami do mózgu i / lub znaczącym obrzękiem zaleca się deksametazon lub równoważny kortykosteroid [III, A]. • Leki neuroprotektoryjne nie są zalecane do rutynowego zastosowania [II, C]. • WBRT z ochroną hipokampa nie jest obecnie zalecane jako standardowe postępowanie [III, C]. • W przypadku pojedynczej zmiany można rozważyć resekcję chirurgiczną [III, B] • Pooperacyjna WBRT oraz radiochirurgia stereotaktyczna (SRS) są rekomendowane po resekcji chirurgicznej [I, A]. • W przypadku ograniczonej liczby przerzutów, sama SRS jest rekomendowana dla chorych w klasie prognostycznej RPA I-III [III, B]. • Wskazanie do SRS opiera się raczej na całkowitej objętości guza niż na liczbie przerzutów, ponieważ ryzyko radionekrozy wzrasta wraz z objętością guza [III, C]. • U pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do OUN należy rozważyć leczenie systemowe z odroczeniem radioterapii, ze względu na podobną odpowiedź wewnątrzczaszkową i zewnątrzczaszkową [II, B]. • U pacjentów z aktywującą mutacją (np. EGFR, ALK) i klinicznie bezobjawowymi przerzutami do mózgu, leki TKI nowej generacji mogą przywrócić kontrolę nad chorobą mózgu i opóźnić radioterapię [II, A]. • Obecnie dostępne są ograniczone dane z badań wykazujące bezpieczeństwo i skuteczność immunoterapii u pacjentów z małymi (small-volume) nieleczonymi przerzutami do OUN [III, B]. <p><i>Poziomy dowód: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) 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. Stopień rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znaczących 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 EGFR – I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Optymalna terapią I linii jest którykolwiek z EGFR TKI (afatyn b, erlotynib, gefirynib), 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>Przerzuty do OUN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • Leki z grupy TKI można rozważyć w przypadku ograniczonej liczby małych bezobjawowych przerzutów, chociaż kontrola choroby śródczaszkowej może być mniejsza przy braku radioterapii; • Miejscowe leczenie pozaczaszkowych przerzutów można rozważyć indywidualnie dla każdego przypadku.
ASCO 2017	<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>Sila 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; drobnymi obawami dotyczącymi jakości badania; słaba - Istnieje niewielka pewność, że przedstawiona rekomendacja odzwierciedla najlepszą</i></p>

	<p>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:</i> 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.</p>
NCCN 2018	<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>W przypadku ograniczonej liczby przerzutów do mózgu w stadium IV NDRP, w stanie sprawności PS 0-2 zaleca się SRS lub jeśli występują objawy: resekcję chirurgiczną + SRS/WBRT [2A].</p> <p>Jeśli występują rozporoszone przerzuty do mózgu zaleca się paliatywną radioterapię z wiązką zewnętrzną [2A].</p> <p>Choroba zaawansowana lub z przerzutami, z obecnością mutacji EGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia celowanego: afatynib, erlotynib, gefitynib, ozymertyn b [2A]. <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; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; SRS – radioterapia stereotaktyczna; WBRT – radioterapia całego mózgu;

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. W przypadku przerzutów do OUN, wybór leczenia zależy od liczby przerzutów oraz stanu pacjenta. Jeżeli możliwe, zaleca się zastosowanie leczenia miejscowego (chirurgicznego i/lub radiologicznego). Według wytycznych międzynarodowych IASLC 2016 oraz europejskich ESMO 2018 można rozważyć zastosowanie leków z grupy TKI, jeśli przerzuty do OUN są bezobjawowe, przy czym ESMO wskazuje na TKI nowej generacji (do których należy ozymertynib).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali: radioterapię (stereotaktyczną SRS, radioterapię całego mózgowia WBRT), zabiegi neurochirurgiczne oraz chemioterapię.

Zgodnie z opinią prof. Krawczyka: „Chorzy na gruczolowego raka płuca z mutacjami w genie EGFR i z objawowymi przerzutami do OUN są leczeni w pierwszej kolejności za pomocą radioterapii stereotaktycznej przerzutów do mózgu, radioterapii całego mózgowia lub zabiegów neurochirurgicznych. Po uzyskaniu stabilizacji przerzutów do OUN zawsze należy u takich chorych rozważyć możliwość terapii IKT EGFR 1. (erlotynib, gefitynib) lub 2. (afatynib) generacji (IKT EGFR starszych generacji mają słabą penetrację do OUN). W przypadku braku objawów przerzutów do OUN możliwe jest rozpoczęcie terapii IKT EGFR bez konieczności wykonania tomografii komputerowej głowy lub rezonansu magnetycznego. Większość lekarzy wykonuje jednak takie badanie zanim przystąpi do leczenia. Wykrycie bezobjawowych przerzutów do OUN wymaga w takim przypadku drobiazgowej analizy w celu zaplanowania 1. rzutu leczenia: miejscowej terapii ukierunkowanej na przerzuty do OUN (radioterapia, chirurgia) lub systemowej IKT EGFR (trzeba rozważyć korzyści i ryzyko płynące z zastosowania tych dwóch metod leczenia).”

Zgodnie z opinią prof. Krzakowskiego: „Wykorzystywane powinno być wycięcie lub napromieniane pierwotnie stwierdzonych zmian przerzutowych w ośrodkowym układzie nerwowym, a wobec braku możliwości zastosowania w/w metod miejscowego leczenia należy stosować chemioterapię.”

Warto jednak zauważyć, że w/w procedury są aktualnie finansowane ze środków publicznych.

Dodatkowo wytyczne międzynarodowe IASLC 2016 oraz europejskie ESMO 2018, jako opcję możliwą do zastosowaniu w przypadku bezobjawowych przerzutów do OUN wskazują leki z grupy TKI, przy czym ESMO rekomenduje TKI nowej generacji.

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 zleceniu MZ znak PLD.4530.685.2020.AK (patrz rozdz. 2), pacjent nie może być leczony w ramach programu lekowego ze względu na przerzuty do OUN. W związku z tym TKI EGFR I i II generacji nie stanowią komparatora. Dodatkowo zgodnie z ESMO 2019 jedną z opcji leczenia I linii może być również inny TKI EGFR II generacji - dakomitynib. Dakomitynib nie jest 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. Ponadto europejska rejestracja dakomitynibu została oparta na badaniu ARCHER 1050, do którego nie kwalifikowano chorych z przerzutami do mózgu¹. 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.

¹ChPL Vizipmro https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 10.04.2020)

6. Konkurencyjność cenowa

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

Tabela 15. 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 15,2 miesięcy [^]
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████	██████████
Według Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020	24 840,00 zł [#]	74 520,00 zł [#]	298 080,00 zł (brutto)	377 568,00 zł (brutto)

[#] 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 z przerzutami do OUN stosujących ozymertynib – mediana 15,2 [95%CI 12,1; 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

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie nie więcej niż 15 osób według prof. Krawczyka, a zdaniem prof. Krzakowskiego około 30 osób. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztu wnioskowanej terapii dla maksymalnej liczby pacjentów, jaka została wskazana przez ekspertów.

Tabela 16. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto 3 miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] na 30 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020	2 235 600,00

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 30 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

FLAURA	Soria JC et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Jan 11;378(2):113-125.
	Ramalingam SS et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, <i>EGFR</i> -Mutated Advanced NSCLC. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Jan 2;382(1):41-50
	Reungwetwattana T et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard EpidermalGrowth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors inPatients With UntreatedEGFR-Mutated AdvancedNon-Small-Cell Lung Cancer. <i>Clin Oncol</i> 36:3290-3297.

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. <i>J Clin Oncol</i> 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. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 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. <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 2014; 64, 6: 504–510. https://journals.viamedica.pl/howotwory_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. <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2014; 10, 3: 131–137
AOTMiT AWA OT.4331.7.2019	Wnioski o objęciu 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 34/2020	Opinia nr 34/2020 z dnia 8 kwietnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku 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 (nr BIP 58/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/058/REK/Rdtl_34_2020_Tagrisso.pdf
ORP 71/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr71/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 roku 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: C34.8) -z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CACw eksonie20) w stadium rozsiewu (nr BIP 58/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/058/ORP/U_14_100_200406_o_71_Tagrisso_ozymertynib_insercja_GGT_CAC_RDTL.pdf
RPA 35/2020	Opinia nr 35/2020 z dnia 8 kwietnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniach: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (D770delinsASVE c.2309-2310 delinsCCAGCGTGGAA w eksonie 20) (nr BIP 65/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/065/REK/Rdtl_35_2020_Tagrisso.pdf

- ORP 72/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 72/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 roku 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: C34.8) mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE -c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGA w eksonie 20) (nr BIP 65/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/065/ORP/U_14_101_200406_o_72_Tagrisso_ozymertyn_b_D770delinsASVE_RDTL.pdf
- RPA 81/2019** Opinia nr 81/2019 z dnia 8 października 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozszew 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 318/2019 z dnia 7 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertyn b) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozszew 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 nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019 r. 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 nie drobnokomórkowego 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_osimertin_bum_w_ref_zacz.pdf
- RPA 30/2017** Rekomendacja nr 30/2017 z dnia 26 maja 2017 r. 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/nawotwory-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 17. 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: a) raka gruczołowego lub raka wie kokomórkowego, lub b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub 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: a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy, 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 18. 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 19. 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 20. 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