



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tagrisso (ozymertynib)
we wskazaniu:
rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34)
z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii

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

Nr: OT.422.43.2020

Data ukończenia 21.05.2020

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
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. Confidence Interval)
CNS / OUN	ośrodkowy układ nerwowy (ang. Central Nervous System)
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
HR	iloraz hazardów (ang. Hazard Ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IASLC	The International Association for the Study of Lung Cancer
IS	wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
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
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. Overall Response Rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
OZM	ozymertynib
P-CTH	chemioterapia dwulekowa zawierająca związki platyny (ang. Platin-Based Chemotherapy)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression Free Survival)
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. Randomized Clinical Trial)

RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RR	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
SD	choroba stabilna (ang. Stable Disease)
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
Spis treści	5
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. Dodatkowe informacje.....	21
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	22
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	23
6. Konkurencyjność cenowa	25
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
8. Piśmiennictwo	27
9. Załączniki.....	29
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	29

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.04.2020 r., znak PLD.4530.740.2020.13.AB (data wpływu do Agencji 24.04.2020 r.), 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) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia MZ zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta dla którego wnioskowana jest oceniana terapia: „Pacjentka z rozpoznaniem zaawansowanego gruczołowego raka płuc z rozsiewem do wątroby i jajnika. Obecna mutacja T790M w genie kodującym EGFR. Przebieg leczenia: I linia leczenia: erlotynib - 12 cykli; II linia leczenia: chemioterapia w schemacie cisplatyna z winorelbina – 4 cykle. Chorej nie można zakwalifikować do leczenia ozymertynibem w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” z uwagi na przebycie przez chorą dwóch linii leczenia systemowego”.

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 doszczętnej 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

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez prof. Krzakowskiego rozważane wskazanie może prowadzić do przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy, przewlekłego cierpienia oraz obniżenia jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery badania jednoramienne **AURAex** i **AURA 2** (publikacja Ahn 2018), **Cao 2019** i **TREM** (publikacja Eide 2020) oraz sześciu badań retrospektywnych (**EXPLORE**, **Mu 2019**, **Schmid 2019**, **Nakashima 2019**, **Dong 2019** i **Kishikawa 2020**).

W badaniach prospektywnych mediana OS wyniosła 26,8 mies., 12 mies. i 22,5 mies., natomiast mediana PFS wyniosła 9,9 mies., 9,0 mies. i 10,8 mies. odpowiednio w badaniach AURAex + AURA 2, Cao 2019 i TREM.

W badaniach retrospektywnych w populacjach ogólnych mediana PFS mieściła się w przedziale od 7,4 miesiąca do 12,4 mies., natomiast mediana OS wyniosła od 20,5 miesiąca do 28 mies.

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.

Według prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego „Określenie relacji korzyści wobec ryzyka jest trudne z powodu podstaw naukowych dla stosowania ozymertynibuu w wskazaniu wnioskowanym”.

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 ww. zapis, w tym jednoznaczne umiejscowienie terapii jednolekowej pemetreksed lub docetaksel w wytycznych PTOK w ramach 2 linii leczenia,

można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej (rozumianej jako aktywne leczenie) dla ocenianej technologii lekowej.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii wynosi: [REDACTED]. Koszt ten jest [REDACTED] 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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDACTED]

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.04.2020 r., znak PLD.4530.740.2020.13.AB (data wpływu do Agencji 24.04.2020 r.), 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) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Dodatkowo we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

„Pacjentka z rozpoznaniem zaawansowanego gruczołowego raka płuc z rozsiewem do wątroby i jajnika.

Obecna mutacja T790M w genie kodującym EGFR.

Przebieg leczenia:

I linia leczenia: erlotynib - 12 cykli

II linia leczenia: chemioterapia w schemacie cisplatyna z winorelbina – 4 cykle

Chorej nie można zakwalifikować do leczenia ozymertynibem w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” z uwagi na przebycie przez chorą dwóch linii leczenia systemowego”.

W Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib):

- w 2020 roku we wskazaniu: pierwsza linia leczenia raka gruczołowego płuca (ICD-10:C34.8) - mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 66/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 84/2020, RPA 36/2020].
- w 2020 roku we wskazaniu: pierwsza linia leczenia raka gruczołowego płuca (ICD-10:C34.8) - mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 66/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 84/2020, RPA 36/2020].
- w 2020 roku dwa zlecenia we wskazaniu: pierwsza linia leczenia raka gruczołowego płuca (ICD-10: C34.8) - z mutacją w genie EGFR (ekson 20), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 65/2020, 58/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 71/2020 72/2020, RPA 34/2020 i 35/2020].
- w 2019 roku we wskazaniu: czwarta linia leczenia raka gruczołowego płuca (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: pierwsza linia leczenia 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: druga linia leczenia 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).

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 miąższu 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 miąższu 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 wnękowych 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	- zmiana przedinwazyjna • nietypowa hiperplazja gruczołowa - sygnetowatokomórkowy

Typy		Odmiany
(wg IASLC 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • 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		<ul style="list-style-type: none"> - 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		<ul style="list-style-type: none"> - pleomorficzny - wrzecionowatokomórkowy - olbrzymiokomórkowy - mięsakorak - blastoma płuc
Rakowiaki		<ul style="list-style-type: none"> - typowy - atypowy
Raki z gruczołów typu śliniankowego		<ul style="list-style-type: none"> - 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

Podczas kwalifikowania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i nieokreślonego NDRP należy ocenić w dostępnym materiale obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu EGFR (aktywujących i odpowiadających za oporność). Ocenę genu EGFR w zakresie eksonów 18.–21. należy przeprowadzać z wykorzystaniem metody o wysokiej czułości i swoistości (najlepiej za pomocą testu certyfikowanego do diagnostyki klinicznej). W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami

EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności **mutacji T790M w genie EGFR (mutacja oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR)**. Mutacja T790M w genie EGFR jest rzadka, w publikacji Krawczyk 2014 jej częstość występowania wśród mutacji EGFR oszacowano na 2%.

Źródło: PTOK 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	Delekcje (pz) 9 12 15 18 24		45
	L747			
	R748			
	E749			
	A750			
	T751			
	S752			
	P753			
20.	S768	Insercje (pz) 3 9		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 patogenezę

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: Szczekliak 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/nawotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/> (dostęp 20.03.2020 r.)

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie eksperta 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 eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Uzasadnienie eksperta: „Wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu”.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Tagrisso]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065*
Wnioskowane wskazanie	Rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia; Dodatkowo informacje: „Pacjentka z rozpoznaniem zaawansowanego gruczołowego raka płuc z rozsiażeniem do wątroby i jajnika. Obecna mutacja T790M w genie kodującym EGFR. Przebieg leczenia: I linia leczenia: erlotynib - 12 cykli; II linia leczenia: chemioterapia w schemacie cisplatylna z winorelbina – 4 cykle Chorej nie można zakwalifikować do leczenia ozymertynibem w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” z uwagi na przebycie przez chorą dwóch linii leczenia systemowego”.
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	1 tabletki 80 mg raz na dobę
Droga podania	Doustne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: ChPL Tagrisso (dostęp 13.05.2020 r.); Zlecenie MZ; *Zgodnie z ChPL Tagrisso (ozymertynib) jest dostępny są także w postaci tabletek powlekanych, 40 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012058

Komentarz Agencji:

Wskazanie przedstawione we wniosku RDTL dotyczy zastosowania produktu Tagrisso w 3 linii leczenia zaawansowanego gruczołowego raka płuc z rozsiażeniem do wątroby i jajnika z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR, natomiast wskazanie rejestracyjne według EMA odnosi się do zastosowania produktu Tagrisso w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR. Należy podkreślić, że ChPL nie wprowadza ograniczenia do stosowania Tagrisso w określonej linii leczenia.

W związku z brakiem wyszczególnienia konkretnej linii leczenia w zapisach ChPL u pacjentów z mutacją T790M, wniosek z RDTL wydaje się mieścić we wskazaniu rejestracyjnym tj.: leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.

Rejestracja przez EMA produktu Tagrisso w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR oparto na głównym badaniu randomizowanym AURA3 oraz na dwóch jednoramiennych badaniach uzupełniających AURAex i AURA2.

Badanie AURA3 porównywało skuteczność ozymertynibu do dwulekowej chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny u pacjentów, z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu terapii inhibitora kinazy tyrozynowej (EGFR TKI), z potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie kodującym EGFR (99% w grupie OZM). W badaniu gruczolakorak stanowił 83% wszystkich NDRP (grupa OZM). 96% pacjentów w grupie OZM otrzymało uprzednio jedną linię leczenia (EGFR TKI) pozostałe 4% pacjentów otrzymało dwie linie leczenia. Średnio w obydwu grupach 54% pacjentów miało przerzuty do narządów mięszowych poza klatką piersiową, w tym 34% miało przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a 23% pacjentów miało przerzuty do wątroby. U 42% pacjentów obecne były przerzuty do kości.

Badania AURAex oraz AURA2 zostały przeprowadzone u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie kodującym EGFR (około 90% włączonych pacjentów), u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującego stosowanie EGFR TKI. Wyjściowa charakterystyka łącznej populacji badanej (badania AURAex oraz AURA2) przedstawiała się następująco: gruczolakorak stanowił 91% wszystkich przypadków NDRP w badaniu, około 96% pacjentów miało uogólnioną postać NDRP. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. 31% pacjentów (n=129) otrzymywało uprzednio 1 linię leczenia (tylko leczenie z zastosowaniem TKI EGFR), zaś 69% pacjentów (n=282) otrzymało uprzednio 2 lub więcej linii leczenia. U 59% pacjentów obecne były przerzuty do narządów mięszowych poza klatką piersiową, w tym u 39% pacjentów obecne były przerzuty do OUN, a 29% pacjentów miało przerzuty do wątroby.

Podsumowując badanie AURA3 oceniało skuteczność ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia, natomiast badania AURAex oraz AURA2 oceniało stosowanie ozymertynibu w ramach II i III linii leczenia (odpowiednio u 31% i 69% pacjentów).

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania leku Tagrisso **w 3 linii leczenia** we wskazaniu **rak gruczołowy płuca z rozsiewem do wątroby i jajnika z obecną mutacją T790M**, wykorzystano strategię wyszukiwania, sporządzoną na potrzeby raportu Agencji nr OT.422.22.2020 w ramach wniosków o RDTL dla produktu Tagrisso we wskazaniach rak gruczołowy płuca z mutacją w genie EGFR.

Wówczas wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.03.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi
Populacja (P)	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z przerzutami z mutacją T790M w genie EGFR	Wskazany w zleceniu rak gruczołowy jest jednym z typów NDRP. „W celu zwiększenia czułości strategii wyszukiwania, zdecydowano na etapie wyszukiwania zdefiniować populację szerszej – jako chorzy z NDRP. 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. Selekcji badań dotyczących rozsianego NDRP (raka gruczołowego) z mutacją T790M dokonano na etapie przeglądu abstraktów i publikacji pełnotekstowych. W sytuacji gdy nie odnaleziono dowodów dotyczących populacji wyłącznie z rozsianym NDRP (rakiem gruczołowym) z mutacją T790M uwzględniano badania obejmujące populację szerszą tj. pacjentów z NDRP/ rakiem gruczołowym, wśród których znajdowali się chorzy z rozsianym NDRP/ rakiem gruczołowym z mutacją T790M.
Interwencja (I)	Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso), w monoterapii, w dawce 80 mg na dobę, w ramach 3 linii leczenia	Selekcji badań dotyczących 3 linii leczenia dokonywano na etapie przeglądu abstraktów i publikacji pełnotekstowych.
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	-

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery badania jednoramienne **AURAex** i **AURA 2** (publikacja Ahn 2018), **Cao 2019** i **TREM** (publikacja Eide 2020) oraz sześciu badań retrospektywnych (**EXPLORE**, **Mu 2019**, **Schmid 2019**, **Nakashima 2019**, **Dong 2019** i **Kishikawa 2020**).

Publikacja **Ahn 2018** prezentuje wyniki zbiorczej analizy dwóch jednoramiennych badań II fazy AURA extension (AURAex) i AURA 2. W przypadku obu analizowanych badań kwalifikowano dorosłych chorych z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR. Analogicznie jak w badaniu AURA 3, dozwolony był udział pacjentów z bezobjawowymi, stabilnymi przerzutami do OUN, które nie wymagały podawania kortykosteroidów przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Liczba analizowanych pacjentów łącznie z obu badań wynosiła 411, w tym udział badanych z rakiem gruczołowym płuca wynosił 96%. Odsetek pacjentów z przerzutami do OUN wynosił 39%. Wśród stosowanych w poprzednich liniach EGFR-TKI, gefitynib stanowił 58%, erlotynib 57%, a afatynib 18%. Analizowani pacjenci otrzymywali OZM w dawce 80 mg/dzień. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. 31% pacjentów (n=129) otrzymywało uprzednio 1 linię leczenia (tylko leczenie z zastosowaniem TKI EGFR), zaś 69% pacjentów (n=282) otrzymało uprzednio 2 lub więcej linii leczenia. W publikacji Ahn 2018 data odcięcia to 1 listopada 2016 r. dla punktów końcowych ocenianych wg RECIST (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); dla przeżycia całkowitego (OS) i bezpieczeństwa data odcięcia to 1 maj 2018 r.

Cao 2019 – prospektywne badanie obserwacyjne. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym (stadium IIIB) lub przerzutowym (stadium IV) NDRP z potwierdzoną mutacją T790M, niepodlegających leczeniu chirurgicznemu lub radioterapii, z progresją choroby po EGFR TKI ± dodatkowe linie leczenia. Do badania włączono 74 pacjentów, z czego wszyscy byli w IV stadium raka gruczołowego płuca, a 25,6% miało przerzuty do mózgu. Wszyscy pacjenci stosowali uprzednio EGFR TKI, a 83,8% badanych otrzymało co najmniej 3 linie leczenia.

Badanie TREM (publikacja Eide 2020) - wieloośrodkowe, prospektywne badanie jednoramienne 2 fazy. Do badania włączono pacjentów z zaawansowanym NDRP (IIIB i IV) bez względu na obecność mutacji T790M w genie kodującym EGFR. OZM podawano w dawce 80 mg raz dziennie. OZM zastosowano jako leczenie drugiego i trzeciego rzutu odpowiednio u 45% i 34% pacjentów. Przed włączeniem leczenia OZM, u 22% pacjentów zastosowano co najmniej 3 linie leczenia. Do badania włączono 199 pacjentów, (charakterystyka populacji ogólnej: mediana wieku 66 lat; gruczolakorak 99%; obecność mutacji T790M 60%; stan sprawności wg ECOG 2 - 15%; NDRP w stopniu 4 - 99,0%; przerzuty do mózgu 24%).

Opis i charakterystyka badań i retrospektywnych (EXPLORE, Mu 2019, Schmid 2019, Nakashima 2019, Oh 2019 i Kishikawa 2020) zamieszczono łącznie z wynikami w rozdziale 3.1.3.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki badań prospektywnych: AURAex + AURA 2 (publikacja Ahn 2018), **Cao 2019** i **TREM** (publikacja Eide 2020).

1. Badania AURAex + AURA 2 (publikacja Ahn 2018)

Spośród 411 pacjentów objętych analizą, 282 chorych otrzymało OZM w co najmniej III linii.

Skuteczność

Przeżycie całkowite (ocena BICR, data odcięcia data odcięcia 01.05.2018):

- Mediana OS w populacji ogólnej wyniosła 26,8 miesięcy [95%CI: 24,0; 29,1 mies.];
- Subpopulacja „OZM w II linii”: mediana OS=26,5 miesięcy [95%CI: 24,0; 31,7 mies.];
- Subpopulacja „OZM ≥III linii”: mediana OS=26,8 miesięcy [95%CI: 22,1; 29,9 mies.];
- Odsetek pacjentów żyjących po 12 miesiącach, 24 miesiącach oraz 36 miesiącach były podobne między grupą chorych w II linii vs. ≥III linii:
 - 12 mies.: 83% [95% CI: 75%;88%] vs 78% [95% CI: 73%;83%];
 - 24 mies.: 59% [95% CI: 50%;67%] vs 53% [95% CI: 47%;59%];
 - 36 mies.: 37% [95% CI: 29%;46%] vs 37% [95% CI: 32%;43%].

Przeżycie wolne od progresji (ocena BICR, data odcięcia data odcięcia 01.11.2016):

Mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 9,9 miesięcy [95%CI: 9,5; 12,3 mies.].

Odpowiedź na leczenie (ocena BICR, data odcięcia data odcięcia 01.11.2016):

Odsetek badanych z obiektywną odpowiedzią na leczenie ORR wyniósł 66% [95%CI: 61%; 70%].

Bezpieczeństwo:

Ogółem do najczęściej obserwowanych AE należały: wysypka (42%), biegunka (39%), suchość skóry (32%) i zanokcica (32%). Zdarzenia te były przeważnie 1 lub 2 stopnia. Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia, potencjalnie związane z leczeniem, odnotowano u 65 pacjentów (16%), w tym głównie zmniejszoną liczbę neutrofilów (2%), neutropenia (2%), zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (1%), leukopenia (1%) i anemia (1%).

2. Badanie Cao 2019

Skuteczność

Przeżycie całkowite OS:

- Mediana OS w populacji ogólnej wyniosła 12,0 miesięcy (95%CI: 8,8; 15,1);

Przeżycie wolne od progresji PFS:

- Mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 9,0 miesięcy (95%CI: 6,7; 11,2);

Odpowiedź na leczenie:

- Większość badanych (62,1%) uzyskała częściową odpowiedź na leczenie; Całkowita remisja wystąpiła u 5,4% chorych;
- Odsetek chorych z całkowitą i częściową odpowiedzią (CR+PR) wyniósł 67.5% (95%CI 56.9; 78.1%); zaś odsetek chorych, u których uzyskano kontrolę choroby DCR (CR+PR+SD) wyniósł 79.8% (95% CI 70.7;88.9%),

Bezpieczeństwo:

Najczęstszymi AE związanymi z leczeniem były: nudności (25,8%), biegunka (16,2%) oraz zmniejszenie apetytu (20,2%). Wśród AE ≥3 stopnia najczęściej występowała biegunka (2,7%) oraz neutropenia (2,7%).

3. Badanie TREM (publikacja Eide 2020)

Skuteczność

Wyniki przedstawiono tylko dla subpopulacji pacjentów z obecnością mutacji T790M. Mediana PFS wyniosła 10,8 mies., natomiast mediana OS wyniosła 22,5 mies.

W publikacji nie zamieszczono danych dotyczących bezpieczeństwa.

Wyniki badań retrospektywnych: EXPLORE (publikacje Auliac 2019, Auliac 2019a), **Mu 2019, Schmid 2019, Nakashima 2019, Oh 2019 i Kishikawa 2020.**

Tabela 8. Charakterystyka i wyniki badań retrospektywnych

Badanie	Metodyka	Populacja	Wyniki
EXPLORE T790M (GFPC 01-2016) Auliac 2019a	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne Ozymertynib stosowany był w dawce 80 mg/dobę.	Badanie EXPLORE T790M (GFPC 01-2016). Populację badaną stanowili chorzy, uczestniczący w programie wczesnego dostępu do leczenia (ang. early access program) w okresie 07.04.2015 – 28.07.2016 z zaawansowanym NDRP z mutacją T790M EGFR. W kryterium kwalifikacji nie określono liczby wcześniejszych linii leczenia, warunkiem jednak było uprzednie stosowanie EGFR TKI 1. lub 2. generacji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Udział był jednak dozwolony, jeśli leczenie drugiego rzutu chemioterapią nie było możliwe. Do analizy włączono 205 chorych, w tym rak gruczołowy stanowił 97,5%. Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 2, a 82% pacjentów otrzymało ≥ 2 linie. W ramach pierwszej linii leczenia chemioterapię stosowało 38,5% badanych, zaś EGFR TKI 61,5% chorych (w tym gefitynib 52,4%, erlotynib 44,4%, afatynib 3,2%).	Mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 12,4 miesiąca (95%CI: 10,1; 15,1). Wśród chorych stosujących OZM w II linii oraz $\geq III$ linii mediana PFS wyniosła odpowiednio 12,6 mies. (95% CI: 6,7;17,5) i 12,4 mies. (95%CI: 9,7;15,3), p=0,95. Mediana OS w populacji ogólnej wyniosła 20,5 miesiąca (95%CI: 16,9; 24,3). Wśród chorych stosujących OZM w II linii oraz $\geq III$ linii mediana OS wyniosła odpowiednio 17,5 mies. (95% CI: 11,6; 27,8) i 21,7 mies. (95% CI: 17,3–24,3), p=0,45. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa.
EXPLORE T790M (GFPC 01-2016) Auliac 2019	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne Ozymertynib stosowany był w dawce 80 mg/dobę.	Badanie EXPLORE T790M (GFPC 01-2016) analiza dla subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku. Populację badaną stanowili chorzy, uczestniczący w programie wczesnego dostępu do leczenia (ang. early access program) w okresie 07.04.2015 – 28.07.2016 z zaawansowanym NDRP z mutacją T790M EGFR. Do badania włączono 43 pacjentów, charakterystyka pacjentów: średni wiek 84,6 lat; gruczolakorak 100%; stan sprawności wg ECOG w chwili rozpoczęcia leczenia OZM ≥ 2 - 42,4%; NDRP w stopniu 4 - 93,0%; przerzuty do mózgu 16,3%. OZM zastosowano jako leczenie drugiego i trzeciego (i kolejnego) rzutu odpowiednio u 41,9% i 58,1% pacjentów. Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem leczenia OZM otrzymali EGRF TKI 1 lub 2 generacji.	<u>Skuteczność</u> Mediana PFS wyniosła 17,5 mies., nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w medianie PFS pomiędzy pacjentami otrzymujących OZM w ramach 2 i ≥ 3 linii leczenia (odpowiednio 17,1 i 18,6 miesięcy; p = 0,9). Mediana OS wyniosła 22,8 mies., nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w medianie OS pomiędzy pacjentami otrzymujących OZM w ramach 2 i ≥ 3 linii leczenia (odpowiednio 27,8 i 22,8 miesięcy; p = 0,9). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa.

Mu 2019	<p>Wieloośrodkowe badanie retrospektywne</p> <p>OZM podawany w okresie marzec 2017 – lipiec 2018</p> <p>Brak danych odnośnie dawkowania OZM</p>	<p>pacjenci z zaawansowanym NDRP (IIIB i IV) z obecną mutacją w genie kodującym EGFR.</p> <p>Do badania włączono 94 pacjentów, charakterystyka pacjentów: mediana wieku 59 lat; gruczolakorak 97,9%; obecność mutacji T790M 81,9%; stan sprawności wg ECOG 2 – 7,4%; NDRP w stopniu 4 – brak danych%; przerzuty do mózgu 48%.</p> <p>OZM zastosowano jako leczenie drugiego i trzeciego (i kolejnego) rzutu odpowiednio u 60% i 40% pacjentów.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Odsetek jednorocznych przeżyć wyniósł 66,3%, mediana OS nie osiągnięta.</p> <p>Mediana PFS wyniosła 8,6 mies., 8,5 mies. i 9,1 mies. odpowiednio w populacji ogólnej, w populacji leczonej OZM w ramach 2 linii i w populacji leczonej OZM w ramach 3 i kolejnych. Mediana PFS w populacji T790M+ wyniosła 8,6 mies.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi była wysypka (30,9%), zmęczenie (29,8%) i zapalenie jamy ustnej (25,5%). Większość zdarzeń niepożądanych miały stopień nasilenia 1 lub 2. Zaobserwowano 11 zdarzeń w stopniu 3. Nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane stopnia 4. ani zgony związane z AE.</p>
Schmid 2019	<p>Wieloośrodkowe badanie retrospektywne</p> <p>Brak danych odnośnie dawkowania</p> <p>Ozymertynib podawany w okresie styczeń 2015 – grudzień 2017.</p>	<p>Do badania włączono chorych z zaawansowanym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.</p> <p>Włączono 50 pacjentów, charakterystyka pacjentów: mediana wieku 62 lat; gruczolakorak %; obecność mutacji T790M 96%; stan sprawności wg ECOG 2 – 10%; NDRP w stopniu 4 – 94%.</p> <p>OZM zastosowano jako leczenie drugiego i trzeciego rzutu odpowiednio u 44% i 34% pacjentów.</p> <p>Przed leczeniem OZM co najmniej 3 linie leczenia miało 22%.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Mediana PFS wyniosła 12.1 mies. a mediana OS wyniosła 28.0 mies.</p> <p>Brak danych dotyczących bezpieczeństwa.</p>
Nakashima 2019	<p>Wieloośrodkowe badanie retrospektywne</p> <p>Ozymertynib w dawce 80 mg/dzień w okresie marzec 2016 – luty 2017.</p>	<p>Do analizy włączano chorych z NDRP z mutacją T790M EGFR, w stanie sprawności 2-4 wg ECOG.</p> <p>Włączono 30 pacjentów z rakiem gruczolowym, w tym 19/30 (63%) z przerzutami do OUN. Mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 2 (1-11). Najczęściej stosowanym uprzednio EGFR-TKI był gefitynib (n=17) oraz erlotynib (n=17), zaś afatynib otrzymywało 6 chorych.</p>	<p><u>Skuteczność</u> Mediana OS nie została osiągnięta. Mediana PFS wyniosła 8,2 miesiąca.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u> Do najczęściej występujących hematologicznych AE należały: anemia (n=6) leukocytopenia (n=6) i trombocytopenia (n=5) – wszystkie 1. lub 2. stopnia. Wśród niehematologicznych AE najczęściej raportowano suchość skóry (n=12) oraz wysypkę (n=11). Odnotowano trzy zdarzenia 3. stopnia: anoreksję, podwyższenie ALT/AST oraz nudności.</p>

Oh 2019	Badanie retrospektywne Ozymertynib w dawce 80 mg/dzień w okresie luty 2016 - czerwiec 2017.	Do badania kwalifikowano pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NRDP (stadium IIIB lub IV); z mutacją aktywującą EGFR, jak delecja w eksonie 19 lub L858R w eksonie 21; z progresją po leczeniu co najmniej jednym TKI EGFR I lub II generacji; z potwierdzoną obecnością mutacji T790M; Do analizy włączono 23 chorych. Wszyscy pacjenci mieli typ gruczołowy raka płuca. Mediana wieku w badanej grupie wyniosła 59 lat. Odsetek chorych, którzy otrzymali uprzednio 2 linie oraz ≥ 3 linie leczenia był taki sam i wyniósł 30,4%.	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> Mediana PFS w analizowanej kohorcie wyniosła 7,4 miesiąca. Mediana OS nie została osiągnięta. <u>Bezpieczeństwo:</u> 22 pacjentów (95,7%) zgłosiło co najmniej jedno AE, w tym wśród 16 chorych (69,6%) były to AE potencjalnie związane z leczeniem. Do najczęściej obserwowanych AE ≥ 3 stopnia, niezależnie od przyczyny, były: anemia (13%) i spadek liczby neutrofilów (8,7%). Odnosnie AE ≥ 3 stopnia związanych z leczeniem, odnotowano jeden przypadek zapalenia płuc, w wyniku którego przerwano stosowanie OZM i wdrożono leczenie kortykosteroidami.
Kishikawa 2020	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne OZM podawane 80 mg raz dziennie w okresie maj 2016 - marzec 2018	Pacjenci z zaawansowanym NRDP (IIIB i IV) z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR. Do badania włączono 56 pacjentów, charakterystyka Pacjentów: mediana wieku 69,5 lat; gruczolakorak 98,2%; obecność mutacji T790M 60%; stan sprawności wg ECOG 2 – 12,5%; NRDP w stopniu 4 – 73,2%; przerzuty do mózgu 35,7%. OZM zastosowano jako leczenie drugiego i trzeciego rzutu odpowiednio u 33,9% i 26,8% pacjentów. Przed leczeniem OZM co najmniej 3 linie leczenia miało 39,3%.	<u>Skuteczność</u> Mediana PFS wyniosła 11,0 mies., nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w medianie PFS pomiędzy pacjentami otrzymujących OZM w ramach 2 i 3 linii leczenia (odpowiednio 14,5 i 11 miesięcy; $p = 0,327$). Mediana OS wyniosła 24,1 mies. <u>Bezpieczeństwo</u> 50 pacjentów (89,3%) zgłosiło co najmniej jedno działanie niepożądane, 15 pacjentów (26,8%) zgłosiło zdarzenia niepożądane powyżej 3 stopnia. Zaobserwowano neutropenię 4. stopnia u jednego pacjenta. Poważne działanie niepożądane ≥ 3 . stopnia to niedokrwistość ($n = 3$), toksyczność skórna ($n = 3$), zapalenie jamy ustnej ($n = 2$), leukopenia ($n = 2$), neutropenia ($n = 2$) i wzrost aminotransferazy asparaginianowej / alaninowej ($n = 2$).

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Stanowisko Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „Rejestracja badania III fazy AURA3 (Mok i wsp. N Engl J Med. 2017; 376: 629-640) zakładało porównanie wartości ozymertynibu i chemioterapii 2-lekowej (pochodna platyny i pemetreksed) u chorych z progresją nowotworu po wcześniejszym stosowaniu inhibitora EGFR stosowanego w I linii leczenia, a więc oceniało wartość ozymertynibu w II linii leczenia. W badaniu uczestniczyło łącznie 419 chorych – 279 chorych otrzymywało ozymertynib i 140 chemioterapię. Spośród chorych leczonych ozymertynibem zaledwie 1 chory otrzymał wcześniej 2 linie leczenia, co nie pozwala określić wartości ozymertynibu stosowanego w III linii leczenia (obecny wniosek dotyczy zastosowania ozymertynibu w III linii leczenia). Dodatkowo – w przypadku wniosku chory w ramach II linii leczenia nie otrzymał pochodnej platyny z pemetreksedem, co jest zalecane (zastosowano cisplatinę i winorelbinę, co nie jest postępowaniem optymalnym)”.

Informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa - Badania u pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR

Dane opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy TAGRISSO u 1142 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w EGFR. Pacjenci przyjmowali TAGRISSO w dawce 80 mg na dobę w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3 (FLAURA w leczeniu pierwszej linii i AURA3, tylko druga linia leczenia), w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex oraz AURA2 - druga lub dalsza linia leczenia) i w jednym badaniu 1 fazy (AURA1, pierwsza lub dalsza linia leczenia). Większość działań niepożądanych 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 80mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 2,1% pacjentów. Zaprzeszczenie 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 jakimkolwiek objawami klinicznie czynnejILD 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.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

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.

Charakterystykę badań rejestracyjnych na podstawie, których dopuszczono produkt Tagrisso do stosowania u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR, opisano w rozdziale „2.3.Oceniana technologia”.

Tabela 9. Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii	„Określenie relacji korzyści wobec ryzyka jest trudne z powodu podstaw naukowych dla stosowania ozymertynibu w wskazaniu wnioskowanym”

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 05.05.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Zgodnie ze zleceniem MZ, przy opisie wytycznych skupiono się na leczeniu w ramach III linii chorych z NDRP z mutacją T790M w genie kodującym EGFR. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/dla_lekarzy/aktualne_zalecenia_i_standardy
- ogólnoeuropejskie: European Society For Medical Oncology <https://www.esmo.org/guidelines>

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne za pomocą wyszukiwarki internetowej.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej: polskie PTOK 2019, europejskie ESMO 2019 oraz międzynarodowe IASLC 2016. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2014 (aktualizacja 2019)	<p><u>Leczenie systemowego NDRP w stopniu IV</u></p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. U chorych na uogólnionego NDRP wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</p> <p>Chorzy na NDRP 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>Druga linia leczenie systemowego NDRP w stopniu IV</u></p> <p>W drugiej linii leczenia należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu* u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotyn b w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii inhibitorami PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</p> <p>U chorych na uogólnionego NDRP z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii (I, A).</p> <p><i>*U chorych z mutacją genu EGFR, u których w ramach pierwszej linii leczenia stosowano jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, erlotynib lub gefitynib) i po okresie remisji doszło do progresji choroby, należy wykonać badanie w kierunku obecności mutacji T790 w eksonie 20. genu EGFR (biopsja płynna lub ponowne pobranie materiału tkankowego) [69]. U chorych z obecnością tej mutacji wykazano w badaniu III fazy wyższą skuteczność ozymertynibu nad chemioterapią — mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosły odpowiednio 10 i 4 miesiące.</i></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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2019	<p><u>Druga linia leczenia NDRP z mutacją w genie EGFR :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nowotwory z potwierdzoną opornością na EGFR TKI, nie leczone wcześniej ozymertynibem, powinny zostać przebadane na obecność mutacji T790M w genie EGFR [I, A] • płynną biopsję można zastosować jako początkowy test wykrywający mutację T790M, a jeśli wynik testu jest ujemny, należy powtórzyć biopsję, jeśli jest to wykonalne [II, A] • Osimertinib jest standardową terapią dla pacjentów, z pozytywnym testem na obecność mutacji T790M [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4] • chemioterapia (CTH) oparta o pochodne platyny jest standardową terapią u pacjentów z brakiem mutacji T790M [I, A] • skojarzenie atezolizumabu z karboplatiną, bewacyzumabem i pklitakselem powinno być rozważane u pacjentów z mutacją w genie EGFR, w stanie zdrowia 0-1 i przy braku przeciwwskazań do immunoterapii, jeśli celowane terapie zostały wyczerpane [III, A, brak rejestracji EMA]. <p><i>Poziomy dowód: 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><u>Druga linia leczenia</u></p> <p>TKI EGFR TKI 3 generacji (ozymertynib) są rekomendowane u pacjentów z mutacją T790M po progresji po leczeniu EGFR TKI I i II generacji.</p> <p>Miejscowe leczenie pozaczaszkowych przerzutów można rozważyć indywidualnie dla każdego przypadku.</p>

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

Zgodnie z przytoczonymi powyżej rekomendacjami klinicznymi (ESMO 2019, IASLC 2016 i PTOK 2019) ozymertynib jest zalecany jako leczenie drugiej linii u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR uprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji. Warto zaznaczyć, że pacjent, którego dotyczy wniosek miałby otrzymać ozymertynib w ramach trzeciej linii leczenia (otrzymał już EGFR TKI I generacji: erlotynib; CHT: cisplatyna+winorelbina).

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie precyzuje postępowania w trzeciej i dalszych liniach leczenia u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie EGFR.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: chemioterapię jednofarmakową: pemetreksed lub docetaksel.

Prof. Maciej Krzakowski: „U chorych z rozpoznaniem zaawansowanego (przerzuty w narządach odległych) gruczolakoraka płuca i mutacją oporności T790M w eksonie 20. genu EGFR, u których – po wcześniejszym zastosowaniu jednego z inhibitorów EGFR I lub II generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) oraz chemioterapii 2-lekowej z cisplatyną można rozważyć zastosowanie chemioterapii 1-lekowej (pemetreksed lub docetaksel) lub leczenia objawowego (w tym – paliatywna radioterapia zmian kostnych)”.

Docetaksel i pemetreksed jest finansowany ze środków publicznych w ramach załącznika C do obwieszczenia MZ. Docetaksel jest finansowany we wskazaniu ogólnym C34, natomiast pemetreksed jest finansowany w gruczolakoraku płuca lub wielkokomórkowym raku płuca, lub niedrobnokomórkowym raku płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii).

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, w tym jednoznaczne umiejscowienie terapii jednofarmakowej pemetreksed lub docetaksel w wytycznych PTOK w ramach 2 linii leczenia, można stwierdzić, że w ocenianym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej (rozumianej jako aktywne leczenie) dla ocenianej technologii lekowej.

6. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano nier refundowanej alternatywnej technologii możliwej do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu tj.: leczenie w ramach 3 linii leczenia uogólnionego NDRP z mutacją T790M w genie EGFR.

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

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.

Tabela 11. Ceny i koszty produktu leczniczego Tagrisso

Produkt leczniczy	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
Ozymertynib [^]	26 082	78 246
Ozymertynib [*]	■	■

[^]cena na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.; ^{*}cena na podstawie zlecenia MZ – cena netto wynosząca 72 222,21 zgodnie z wnioskiem dotyczy 3-miesięcznej terapii/ 3 opakowań leku.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ■ PLN brutto. Koszt ten jest ■ od kosztu na podstawie Obwieszczenia MZ.

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

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie około 100 pacjentów. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie kosztu ozymertynibu dla 100 pacjentów przy założeniu 3 miesięcznego okresu stosowania.

Tabela 12. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto 3 miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] na 100 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020	7 824 600

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ PLN 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

- AURAext+AURA2 (Ahn 2018) Ahn Myung-Ju et al. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer*. 2019 Mar 15;125(6):892-901.
- EXPLORE (Auliac 2019) Auliac J B et al. Real-life efficacy of osimertinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M mutation. *Lung Cancer*. 2019 Jan;127:96-102.
- EXPLORE Auliac 2019a Auliac J B et al. Real-Life Efficacy of Osimertinib in Pretreated Octogenarian Patients with T790M-Mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Targeted Oncology* (2019) 14:307–314
- Cao 2019 Cao Y et al. Effectiveness and safety of osimertinib in patients with metastatic EGFR T790M-positive NSCLC: An observational real-world study. *PLoS One*. 2019 Aug 23;14(8):e0221575.
- Oh 2019 Oh DK, Ji WJ, Kim WS, Choi C-M, Yoon S-K, Rho JK, et al. (2019) Efficacy, safety, and resistance profile of osimertinib in T790M mutation-positive non-small cell lung cancer in real-world practice. *PLoS ONE* 14(1): e0210225.
- TREM (Eide 2020) Eide I.J.Z. et al. Osimertinib in T790M-positive and -negative patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (the TREM-study). *Lung Cancer* 143 (2020) 27–35
- Kishikawa 2020 Kishikawa T. et al. Osimertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor: A retrospective multicenter study of its real-world efficacy and safety in advanced/recurrent non-small cell lung carcinoma. *Thoracic Cancer* 11 (2020) 935–942.
- Mu 2019 Mu Y. et al. Real-World Data Of Osimertinib In Patients With Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. *Cancer Management and Research* 2019;11 9243–9251
- Nakashima 2019 Nakashima K et al. Osimertinib for patients with EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer and a poor performance status. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2019, 1–5
- Schmid 2019 Schmid S. et al. Patterns of progression on osimertinib in EGFR T790M positive NSCLC: A Swiss cohort study. *Lung Cancer* 130 (2019) 149–155.

Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2018 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
- PTOK 2013 (aktualizacja 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/>
- IASLC 2016 Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 11 No. 7: 946-963

Pozostałe publikacje

- ChPL Tagrisso (ozymertynib) Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (ozymertynib) (dostęp 05.05.2020 r.)
- ChPL Tarceva (erlotynib) Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva (erlotynib) (dostęp 14.05.2020 r.)
- ChPL Vizimpro (dakomitynib) Charakterystyka Produktu Leczniczego Vizimpro (dakomitynib) (dostęp 14.05.2020 r.)
- ChPL Giotrif (afatynib) Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif (afatynib) (dostęp 14.05.2020 r.)
- ChPL Iressa (gefitynib) Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa (gefitynib) (dostęp 14.05.2020 r.)
- ChPL Tagrisso (ozymertynib) Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (ozymertynib) (dostęp 14.05.2020 r.)
- ChPL Tarceva (erlotynib) Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva (erlotynib) (dostęp 14.05.2020 r.)
- Raport nr OT.422.76.2019 Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) - rozszerzenie do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – zlecenie nr [206/2019](#) w BIP AOTMiT
- 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/nowotwory_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
- RPA 81/2019
Opinia nr 81/2019z dnia 8 października 2019r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (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 318/2019z dnia 7 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (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 37/2019z dnia 14 maja 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

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. 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 osimertin b[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

