



**Opinia nr 53/2020**

**z dnia 22 maja 2020 r.**

**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku  
Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy  
płuca (ICD-10: C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R  
w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii  
lekowych**

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z otrzymanym zleceniem oceniana technologia miałaby być zastosowana w ramach pierwszej linii leczenia systemowego u pacjentów z rakiem płuca o płaskonabłonkowym typie histologicznym, z mutacją L858R znajdującą się w eksonie 21 genu kodującego EGFR.

W ramach analizy skuteczności klinicznej w populacji zgodnej ze zleceniem odnaleziono jeden opis przypadku. Czas obserwacji był krótki i wynosił jedynie trzy tygodnie. Opis uzyskanych efektów jest niewystarczający, aby rzetelnie ocenić wpływ terapii na stan kliniczny pacjenta.

Płaskonabłonkowy rak płuca nie jest chorobą rzadką. Mimo to brak jest odpowiedniej jakości dowodów naukowych, które wykazywałyby skuteczność terapii ozymertynibem w populacji zgodnej ze zleceniem.

Opinie ekspertów klinicznych również wskazują na fakt, że efektów terapii ozymertynibem nie można przełożyć na populację osób z płaskonabłonkowym rakiem płuca.



## Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.).

Wraz ze zleceniem przekazano wniosek, w który zostały zawarte dodatkowe informacje odnoszące się do stanu klinicznego i stanowią kryteria opisujące populację docelową:

- brak dotychczasowego leczenia systemowego;
- obecność przerzutów do kości, w związku z którą zastosowano radioterapię.

Ze względu na fakt, że ww. zlecenie dotyczy leczenia I linii i dostępne są technologie refundowane we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C34.8 (chemioterapia) Agencja zwróciła się do MZ o wyjaśnienie odnośnie możliwości zastosowania chemioterapii w przypadku pacjenta, którego dotyczy wniosek, na podstawie którego zostało sformułowane zlecenie. Ponadto, mając na uwadze opinię jednego z ankietowanych ekspertów, w której wskazuje się zasadność stosowania ozymertynibu, jeżeli był on dotychczas stosowany i stwierdzono jego skuteczność na podstawie obiektywnej oceny badań obrazowych, poproszono MZ o informację w tej sprawie. W odpowiedzi MZ przekazano, że na podstawie złożonego wniosku nie jest możliwe stwierdzenie czy u pacjenta wdrożono już leczenie ozymertynibem, natomiast nie stosowano dotychczas żadnej formy chemioterapii. Ponadto wskazano, że rozpoznany typ nowotworu (rak płaskonabłonkowy) nie pozwala na zakwalifikowanie pacjenta do programu lekowego z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej: afatynibu, gefitynibu lub erlotynibu.

Mając na uwadze powyższe informacje oraz fakt, że zlecenie dotyczy oceny zasadności finansowania ozymertynibu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, tzn. w sytuacji, w której wyczerpano możliwość stosowania terapii refundowanych ze środków publicznych, uznano, że w przypadku rozpatrywanej populacji docelowej nie ma możliwości zastosowania chemioterapii

## Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych). Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Rak płaskonabłonkowy jest zaliczany do raków niedrobnokomórkowych (NDRP), czyli zmian nowotworowych stanowiących około 80-85% wszystkich raków płuca oraz względnie mało podatnych na chemioterapię. Występowanie raka płaskonabłonkowego jest bardzo silnie związane z ekspozycją na dym tytoniowy. Częstsze jest u mężczyzn. Zmiany zwykle występują w dużych oskrzelach (przywnękowo). Często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym.

Mutacje w genie kodującym receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej i u około 30-40% chorych pochodzących ze wschodniej Azji. Najczęściej diagnozowaną mutacją genu kodującego 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 kodującym EGFR. Od rodzaju mutacji zależy poziom aktywacji kinazy tyrozynowej (KT), konformacja jej cząsteczki, a także skuteczność stosowanych w leczeniu raka płuca inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (IKT EGFR), takich ozymertynib.

## Alternatywne technologie medyczne

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają w I linii leczenia chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie EGFR stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR – we wszystkich wymieniane są: erlotynib, gefitynib, afatynib i ozymertynib. Wytyczne NCCN i ESMO wskazują również dakomitynib, przy czym jest on rekomendowany przez ESMO z niższą siłą zaleceń niż pozostałe inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR.

Afatynib, erlotynib i gefitynib są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) w leczeniu chorych z NDRP z mutacją EGFR w I linii. Warto zaznaczyć, że populacja docelowa nie kwalifikuje się do ww. programu lekowego ze względu na zdiagnozowany typ histologiczny (rak płaskonabłonkowy). Leki te, podobnie jak ozymertynib, są zarejestrowane w I linii leczenia pacjentów z NDRP i obecną mutacją aktywującą EGFR bez ograniczeń pod względem typu histologicznego nowotworu.

Dakomitynib nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu. Z tego względu istnieją wątpliwości odnośnie jego rzeczywistej dostępności na rynku polskim.

Wniosek dotyczy populacji, w której nie można zastosować chemioterapii – z tego względu, jak również z uwagi na fakt, że jest to technologia refundowana, nie jest ona rozpatrywana jako potencjalny komparator.

Mając na uwadze powyższe, za technologie alternatywne przyjęto: erlotynib, gefitynib i afatynib.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. *Tyrosine Kinase Inhibitor*, TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptors*, EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI. W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib charakteryzuje się dużą siłą oddziaływania i aktywnością hamującą wobec EGFR w odniesieniu do szeregu istotnych z klinicznego punktu widzenia linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacjami w genie kodującym EGFR warunkującymi wrażliwość oraz z mutacją T790M.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Tagrisso w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia lub do radioterapii bądź z uogólnionym NDRP, w obu przypadkach z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego z powodu choroby zaawansowanej zostały wykazane w kontrolowanym badaniu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (FLAURA). W badaniu konieczne było pobranie od pacjentów materiału z guza dla stwierdzenia obecności jednej z dwóch najczęściej występujących mutacji w genie kodującym EGFR, co do których wiadomo, że wiążą się z wrażliwością na leczenie IKT EGFR (Exdel19 lub L858R), co stwierdzano w badaniu wykonywanym lokalnie lub centralnie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania produktu leczniczego obejmują przy monoterapii:

- 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 wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do opracowania następujące dowody naukowe:

- Shoji 2020 – opis przypadku dotyczący zastosowania ozymertynibu w populacji docelowej, tj. w I linii leczenia u chorych z płaskonabłonkowym rakiem płuca i mutacją w genie EGFR L858R w eksonie 21.

Dodatkowo ze względu na fakt, że lek Tagrisso jest zarejestrowany we wskazaniu szerszym, tj. w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym EGFR, dokonano analizy głównego badania rejestracyjnego FLAURA pod kątem uczestnictwa populacji docelowej rozpatrywanej w niniejszym raporcie. Zgodnie z kryteriami włączenia w badaniu FLAURA uczestniczyli jedynie pacjenci z gruczolakorakiem lub mieszanym typem histologicznym nowotworu, w którym dominującym typem był gruczolakorak, czyli typami histologicznymi nowotworu, które nie wskazują na zgodność z typem histologicznym nowotworu w populacji docelowej. W związku z powyższym badanie to nie stanowi podstawy do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ozymertynibu w populacji opisanej jako docelowa.

### Skuteczność

#### Shoji 2020

W publikacji Shoji 2020 zawarto opis przypadku 63-letniego pacjenta z historią używania tytoniu na poziomie 45 paczolat. Został on skierowany do szpitala w grudniu 2018 r. z powodu niekompletnego porażenia nóg. Badanie tomografii komputerowej ujawniło zmianę w obrębie płuc i przerzuty nowotworu do kości. Przeprowadzono dekompresję kanału kręgowego (ang. *posterior spinal decompression*). Badanie histopatologiczne guzów kości i biopsja materiału pobranego za pomocą ultrasonografii wewnątrzskrzelowej potwierdziło obecność raka płaskonabłonkowego płuc. Ostateczna diagnoza wskazała na obecność raka płaskonabłonkowego płuc w IV stopniu zaawansowania z mutacją EGFR L858R. Po radioterapii przerzutów nowotworowych w kościach, pacjent rozpoczął w styczniu 2019 r. terapię ozymertynibem (w dawce 80 mg/dzień). Trzy tygodnie po rozpoczęciu terapii ozymertynibem, przeprowadzona tomografia komputerowa ujawniła częściową odpowiedź na leczenie w postaci redukcji rozmiaru pierwotnej zmiany.

### Bezpieczeństwo

#### Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

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)”.

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. Zaprzeszanie stosowania produktu leczniczego z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 4,3% pacjentów.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

W związku z faktem, że rozpatrywane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Tagrisso, ocenę relacji korzyści do ryzyka zaczerpnięto z dokumentu EPAR.

#### *Ograniczenia analizy*

Dowody naukowe odnalezione dla populacji w pełni zgodnej ze zleceniem to opis przypadku, co ogranicza możliwość szerszego wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Badanie rejestracyjne FLAURA obejmuje populację pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie EGFR, jednak o innym typie histologicznym niż w treści zlecenia. Ankietowani eksperci nie wyrazili jednomyślnego poparcia dla przełożenia wyników wspomnianego badania na populację docelową ze zlecenia.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Porównanie skuteczności technologii alternatywnych względem ozymertynibu zostało przedstawione w badaniu FLAURA, przy czym należy mieć na względzie, że nie odnoszą się one do populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym.

#### Badanie FLAURA

W ramach publikacji Holleman 2019 przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pięciu inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR: ozymertynibu, afatynibu, dakomitymibu, erlotynibu i gefitynibu stosowanych w I linii leczenia NDRP z mutacją w genie EGFR. Poniżej przedstawiono analizę wyników porównania ozymertynibu z afatynibem, erlotynibem i gefitynibem. Należy mieć na uwadze, że podobnie jak w przypadku badania FLAURA wyniki przeglądu Holleman 2019 odnoszą się głównie do populacji z rakiem gruczołowym płuca – we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu, dla których dostępne były informacje odnośnie typu histologicznego nowotworu zdecydowaną większość badanych stanowili chorzy z gruczolakorakiem. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stosowanie ozymertynibu było związane z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu w porównaniu do gefitynibu (o 37%), erlotynibu (o 36%) i afatynibu (o 28%); ryzykiem progresji lub zgonu w porównaniu do gefitynibu (o 58%), erlotynibu (o 51%) i afatynibu (o 52%).

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt stosowania leku Tagrisso oszacowano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ oraz zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. Wnioskowana postać produktu leczniczego Tagrisso jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, jednak kryteria kwalifikacji do ww. programu lekowego nie uwzględniają ocenianego wskazania. Zalecana dawka wg ChPL Tagrisso wynosi 80 mg raz na dobę.

Zgodnie ze zleceniem MZ, oceniana terapia (okres 3 miesięcy) wymaga zastosowania 90 tabletek po 80 mg leku Tagrisso. Koszt jednego opakowania zawierającego 30 tabletek po 80 mg na podstawie zlecenia wynosi [REDACTED], natomiast koszt 3-miesięcznej terapii podany w zleceniu to

█ dla jednego pacjenta. Koszt 3-miesięcznej terapii na podstawie Obwieszczenia MZ wynosi 78 246,00 PLN brutto dla jednego pacjenta.

Jako technologie alternatywne przyjęto erlotynib, gefitynib oraz afatynib wskazane przez odnalezione wytyczne praktyki klinicznej. Podobnie jak Tagrisso, leki te są refundowane w ramach programu lekowego B.6, zatem koszt komparatorów przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ. W przypadku gefitynibu wykorzystano cenę pochodzącą z Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lutego 2020 r. (przyjęto średni koszt z ostatnich dostępnych 6 miesięcy, tzn. za okres od września 2019 do lutego 2020). W przypadku erlotynibu natomiast możliwe było dodatkowo wykorzystanie ceny ze zlecenia MZ do oceny zasadności finansowania leku Tarceva we wskazaniu: III i kolejna linia leczenia gruczolaka płuca (EGFR dodatni) (ICD-10: C34.8) w populacji pacjentów dorosłych – nr BIP 145/2019, lipiec 2019 r. Należy zauważyć, że zarówno gefitynib, jak i erlotynib posiadają inne odpowiedniki zarejestrowane do stosowania na rynku polskim, które nie są jednak objęte refundacją i nie odnaleziono informacji o ich cenach i dostępności.

Zgodnie z treścią ChPL Tarceva (erlotynib) zalecana dawka dobową produktu Tarceva (erlotynib) wynosi 150 mg dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Zgodnie z ChPL Giotrif (afatynib) zalecana dawka dobową wynosi 40 mg raz na dobę. Zgodnie z ChPL Iressa (gefitynib) zalecana dawka to jedna tabletkę 250 mg raz na dobę.

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące (90 dni) dla jednego chorego:

- Tagrisso (ozymertynib)
  - według Obwieszczenia MZ: 78 246,00 PLN brutto
  - według ocenianego zlecenia MZ: █
- Tarceva (erlotynib)
  - według Obwieszczenia MZ: 25 855,20 PLN brutto
  - według danych z innego zlecenia MZ (BIP 145/2019): █
- Giotrif (afatynib)
  - według Obwieszczenia MZ: 26 790,75 PLN brutto
- gefitynib
  - według komunikatu DGL: 4 050,00 PLN brutto

Koszt obliczony na podstawie danych z wniosku dołączonego do zlecenia MZ jest █ koszt wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ oraz █ koszt zastosowania każdej z technologii alternatywnych.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Na podstawie odpowiedzi uzyskanych od ankietowanych ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej należy przyjąć na poziomie maksymalnym około 10 chorych rocznie.

Koszt brutto terapii trwającej 3 miesiące dla populacji o wielkości 10 chorych:

- Tagrisso (ozymertynib)
  - według Obwieszczenia MZ: 782 460,00 PLN brutto
  - według ocenianego zlecenia MZ: █
- Tarceva (erlotynib)

- według Obwieszczenia MZ: 258 552,0 PLN brutto
- według danych z innego zlecenia MZ (BIP 145/2019): ██████████
- Giotrif (afatynib)
  - według Obwieszczenia MZ: 267 907,50 PLN brutto
- gefitynib
  - według komunikatu DGL: 40 500,00 PLN brutto

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 10 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████. Koszty analogicznej terapii z zastosowaniem technologii alternatywnych są ██████████.

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 liczby pacjentów.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

W toku prac analitycznych w celu wskazania alternatywy dla ocenianej technologii lekowej odnaleziono następujące wytyczne kliniczne:

- PTOK 2019 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska)
- NCCN 2020 – National Comprehensive Cancer Network (Stany Zjednoczone)
- ESMO 2019 – European Society for Medical Oncology (Europa)

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w poszczególnych eksonach. Rekomendowaną przez wytyczne ESMO 2019 opcją I linii leczenia chorych z NDRP z mutacją EGFR są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR I lub II generacji (TKI EGFR), tj. afatynib, gefitynib, erlotynib. Wytyczne te wskazują też na możliwość zastosowania ozymertynibu. Wszystkim tym lekom przypisano taki sam poziom zaleceń (IA: I – dowody oparte o jedno duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane). Wytyczne ESMO 2019 wskazują również na możliwość zastosowania innego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR – dakomitynibu, jednak z niższą siłą zaleceń (IB: I – jak wyżej; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane). Wytyczne polskie nie wskazały preferowanego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR. Lekiem preferowanym przez wytyczne NCCN 2020 w I linii leczenia, również w przypadku raka płaskonabłonkowego jest ozymertynib (kategoria I). Ten sam poziom zaleceń przypisano również innym inhibitorom kinazy tyrozynowej EGFR: erlotynibowi, gefitynibowi, afatynibowi i dakomitynibowi.

Wytyczne ESMO 2019 w przypadku raka płaskonabłonkowego rekomendują m.in. zastosowanie chemioterapii 2-lekowej z udziałem pochodnej platyny z dodatkiem trzeciej generacji cytostatyków (gemcytabina, winorelbina i taksany). Należy mieć jednak na względzie, że wszystkie wytyczne wskazują jako I linię leczenia u chorych z mutacją EGFR leczenie celowane w postaci inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR.

W przypadku pacjentów z mutacją EGFR według wytycznych NCCN i ESMO można rozważyć leczenie erlotynibem i bewacyzumabem. Należy zwrócić uwagę na niższą siłę tych zaleceń w porównaniu z TKI w monoterapii. Przede wszystkim jednak zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Avastin bewacyzumab jest zarejestrowany do stosowania u chorych z rakiem niepłaskonabłonkowym.

Stosowanie leku u chorych z rakiem płaskonabłonkowym wiąże się z ryzykiem krwotoków płucnych. Z tego względu uznano, że opcja ta jest nieodpowiednia dla populacji docelowej.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.04.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.988.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.), Opinii Rady Przejrzystości nr 116/2020 z dnia 18 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) oraz opracowania nr OT.422.41.2020 pn. „Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 13.05.2020 r.