



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.422.41.2020

Data ukończenia: 13.05.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” 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: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców AstraZeneca AB, Roche Registration GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB oraz Roche Registration GmbH 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, Roche Registration GmbH.

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
ALK	receptor kinazy tyrozynowej (ang. anaplastic lymphoma kinase)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. Confidence Interval)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTH	chemioterapia
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor)
EGF-TKI	Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	ang. Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
HR	iloraz hazardów (ang. Hazard Ratio)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IKT EGFR	inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR
ILD	śródmiąższowa choroba płuc
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.)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
MedDRA	ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność grupy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDPR	niedrobnokomórkowe raki płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSCLC	ang. non-small-cell lung carcinoma
OS	przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OZM	ozymertynib
PFS	przeżycie bez progresji (ang. progression free survival),
PS	stan sprawności (ang. Performance Status)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. Randomized Clinical Trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RR	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
RT	radioterapia
SAF	ang. safety analysis set
SCLC	ang. small-cell lung carcinoma
SRE	ang. skeletal-related event
SRS	radioterapia stereotaktyczna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	13
2.3. Oceniana technologia.....	14
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	15
3.1.3. Opis przypadku Shoji 2020.....	17
3.1.4. Wyniki badania FLAURA, analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych	17
3.1.5. Dodatkowe informacje	29
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	31
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	32
6. Konkurencyjność cenowa	36
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	37
8. Piśmiennictwo	38
9. Załączniki.....	39
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	39
9.2. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ..	42

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23 kwietnia 2020 r., znak PLD.4530.988.2020.AK (data wpływu do Agencji 23.04.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie 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). Na podstawie dodatkowych informacji do zlecenia MZ populację docelową określono jako chorych, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego oraz po zastosowaniu radioterapii w związku z obecnością przerzutów do kości. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ we wniosku stanowiącym podstawę wskazanego zlecenia nie ma informacji o możliwości zastosowania refundowanej chemioterapii. Ze względu na charakter oceny (zastosowanie leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, czyli w sytuacji, w której wyczerpano technologie refundowane) uznano, że w przypadku populacji docelowej nie można zastosować chemioterapii.

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych). Główna klasyfikacja obejmuje podział na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) i drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Raki niedrobnokomórkowe (80–85%) są względnie mało podatne na chemioterapię i dzielą się na: gruczolakoraki (ok. 30%), raki płaskonabłonkowe (ok. 40%) oraz raki wielkokomórkowe.

W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca 5 lat przeżywa ~10% chorych (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.

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)** określa się je jako mutacje aktywujące.

W przypadku chorych z czystym typem płaskonabłonkowym częstość występowania mutacji EGFR jest bardzo mała i wynosi < 4%. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2020, badanie w kierunku mutacji EGFR przeprowadza się głównie u pacjentów z przerzutowym NDRP niepłaskonabłonkowym lub NDRP NOS (ang. not other specified). Rzadko u chorych z mutacją EGFR stwierdza się mieszany płaskonabłonkowy typ histologiczny. Za zasadne uznaje się przeprowadzenie badań w kierunku mutacji EGFR w przypadku wybranych pacjentów z przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym, jeżeli są to osoby nigdy niepalące, w przypadku których badanie histologiczne przeprowadzono na niewielkim wycinku lub stwierdzono mieszany typ histologiczny. Wytyczne ESMO 2019 natomiast zalecają wykonywanie badań molekularnych u chorych z rakiem płaskonabłonkowym, jeśli są to osoby nigdy niepalące, osoby, które od dawna nie palą lub palą < 15 paczek papierosów rocznie.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Eksperti kliniczni, prof. Krzakowski i prof. Krawczyk wskazali, że rozpatrywane wskazanie może być związane z takimi następstwami, jak: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden opis przypadku (Shoji 2020) dotyczący zastosowania ozymertynibu u pacjenta o charakterystyce zgodnej z populacją docelową niniejszego raportu, tzn. w I linii leczenia u chorego z rakiem płaskonabłonkowym płuca oraz mutacją w genie EGFR L858R. U pacjenta, którego wyniki przedstawiono w ramach publikacji Shoji 2020 również wystąpiły przerzuty do kości, w związku z którymi zastosowano radioterapię.

Po radioterapii przerzutów nowotworowych w kościach, pacjent rozpoczął 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.

Badanie FLAURA

Ze względu na fakt, że lek Tagrisso jest zarejestrowany w I linii leczenia NDRP z aktywującymi mutacjami w genie EGFR bez zawężenia do konkretnych typów histologicznych, zweryfikowano główne badanie rejestracyjne 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. Ponadto, pacjenci z mutacją L858R stanowili 37% chorych w obu ramionach badania. W związku z tym zwrócono się do ekspertów klinicznych z pytaniami odnośnie możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ozymertynibu w populacji docelowej na podstawie badania FLAURA. Z opinii prof. Krawczyka wynika, że możliwe jest wykorzystanie wyników badania FLAURA do wnioskowania na temat skuteczności ozymertynibu w przypadku pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca. W opinii prof. Kieszko wyników badania FLAURA nie można przełożyć na populację docelową ocenianą w niniejszym raporcie, zdaniem prof. Krzakowskiego zaś możliwa jest jedynie próba ekstrapolacji wyników tego badania.

Z uwagi na powyższe oraz fakt, że EMA dokonując rejestracji leku Tagrisso na podstawie wyników badania FLAURA nie wprowadziła ograniczeń wskazania rejestracyjnego pod względem typu histologicznego nowotworu, ograniczeń takich nie zawierają również wytyczne kliniczne, zdecydowano w niniejszym raporcie dodatkowo przedstawić wyniki badania FLAURA. Badanie FLAURA oraz odnaleziona metaanaliza sieciowa Holleman 2019 posłużyły ponadto do przedstawienia oceny skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych – gefitynibu, erlotynibu i afatynibu. Należy mieć na uwadze, że podobnie jak w przypadku badania FLAURA wyniki przeglądu Holleman 2019 odnoszą się głównie do populacji z rakiem gruczolowym płuca (we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu, dla których dostępne były informacje odnośnie typu histologicznego nowotworu zdecydowaną większość badanych stanowili chorzy z gruczolakorakiem).

Badanie FLAURA to wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie randomizowane III fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu i standardowych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR – EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib – wspólne ramię badania) w przypadku pacjentów z rakiem gruczolowym płuca i mutacją aktywującą EGFR – 37% chorych w obu grupach miało mutację L858R.

W populacji ogółem w grupie leczonej OZM odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 20% w porównaniu do grupy leczonej standardowymi EGFR-TKI.

W zakresie oceny objawów choroby i jakości życia przez pacjenta za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13 za kluczowe parametry uznano: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, obniżenie apetytu, zmęczenie. W grupie leczonej OZM odnotowano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu odczuwania bólu w klatce piersiowej w porównaniu do grupy leczonej standardowymi EGFR-TKI, jednak różnica ta nie była istotna klinicznie. Autorzy publikacji uznali również zmiany względem początku badania zaobserwowane w poszczególnych ramionach za nieistotne klinicznie (w obu ramionach doszło jednak do poprawy wyników). Analiza post-hoc wykazała istotną statystycznie poprawę funkcjonowania emocjonalnego i społecznego w grupie leczonej OZM w porównaniu do grupy leczonej standardowymi EGFR-TKI. Funkcjonowanie poznawcze pozostawało stabilne w ramieniu OZM, ale uległy pogorszeniu w ramieniu standardowych EGFR-TKI. Wszystkie te różnice nie uzyskały istotności klinicznej.

Stosowanie ozymertynibu względem standardowych EGFR-TKI w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania wiązało się z istotnie statystyczną redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 54% w grupie ozymertynibu.

W subpopulacji chorych z mutacją L858R nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym. Odnotowano natomiast istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu o 49% w grupie ozymertynibu. Wyniki dla oceny jakości życia i objawów choroby przez pacjenta nie były dostępne dla tej subpopulacji.

Stosowania ozymertynibu względem standardowych EGFR-TKI wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem oraz prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, w analizowanym okresie obserwacji. Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zarówno w grupie OZM, jak i w grupie komparatorów ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 27% pacjentów. Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaobserwowano u 98% pacjentów włączonych do badania. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. występowały u 42% pacjentów leczonych ozymertynibem i u 47% pacjentów w grupie komparatorów. W grupie OZM odnotowano istotne statystycznie rzadsze występowanie zdarzeń ogółem: wysypki lub trądziku oraz zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej. Natomiast istotnie statystycznie częściej w grupie OZM występowały: zapalenie jamy ustnej, objawy nerkowe, anemia, duszności, gorączka, zapalenie nosogardzieli, wydłużenie odstępu QT

w badaniu elektrokardiograficznym oraz bóle mięśniowo-szkieletowe. W przypadku zdarzeń niepożądanych 3 stopnia w grupie OZM rzadziej występowały: trądzik lub wysypka oraz zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej.

Metaanaliza sieciowa Holleman 2019

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, w tym: afatynibu, erlotynibu, gefitynibu i ozymertynibu stosowanych w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie EGFR (delecją w eksonie 19 lub mutacją L858R w eksonie 21).

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stosowanie ozymertynibu było związane z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu w porównaniu do gefitynibu, erlotynibu i afatynibu, odpowiednio o 37%, 36% i 28%. Ponadto ozymertynib związany był z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem progresji lub zgonu, odpowiednio o 58%, 51% i 52%. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic między ozymertynibem a komparatorami w zakresie odsetka obiektywnej odpowiedzi wg kryteriów RECIST 1.1.

W ramach metaanalizy sieciowej Holleman 2019 stworzono również ranking prawdopodobieństwa zakwalifikowania porównywanych interwencji jako najlepszej pod względem poszczególnych punktów końcowych. Ozymertynib wykazał najwyższe prawdopodobieństwo największej skuteczności w zakresie OS (85%) i PFS (99%). W przypadku ORR ozymertynib wykazał się prawdopodobieństwem bycia najskuteczniejszą interwencją w wysokości 46%, na równi z afatynibem.

W ramach analizy bezpieczeństwa dokonano metaanalizy sieciowej w zakresie szansy wystąpienia dwóch zdarzeń uznawanych za najczęstsze w przypadku stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR: biegunki i wysypki. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między ozymertynibem a gefitynibem, erlotynibem i afatynibem.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z faktem, że rozpatrywane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Tagrisso należy uznać, że może mieć tu zastosowanie ocena relacji korzyści do ryzyka zastosowania dokonana przez EMA. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Tagrisso został uznany za pozytywny, co potwierdzają opinie ekspertów.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Wszystkie przedstawione wytyczne kliniczne (polskie PTOK z 2019 r., europejskie ESMO z 2019 r. oraz amerykańskie NCCN z 2020 r.) 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 z niższą siłą zaleceń niż pozostałe inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR przez ESMO.

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. Jednak populacja docelowa rozpatrywana w niniejszym raporcie nie kwalifikuje się do ww. programu lekowego ze względu na zdiagnozowany typ histologiczny (rak płaskonabłonkowy). Dakomitynib nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu. Z tego względu istnieją wątpliwości odnośnie jego rzeczywistej dostępności na rynku polskim.

Eksperti kliniczni wskazali, że technologią, którą można zastosować w Polsce w przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym i mutacją EGFR jest chemioterapia. Jak już wskazano, w opracowaniu przyjęto, że w ocenianej populacji nie można zastosować chemioterapii – z tego względu, jak również z uwagi na fakt, że jest to technologia refundowana, a ocena dotyczy zastosowania leku w przypadku wyczerpania opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych, nie jest ona rozpatrywana jako potencjalny komparator.

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

Konkurencyjność cenowa

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

Jako technologie alternatywne przyjęto inne inhibitory EGFR-TKI: erlotynib, gefitynib i afatynib. Tylko w przypadku gefitynibu dostępne były dane o rzeczywistym koszcie tego leku z komunikatu DGL. Dane dla pozostałych leków zaczerpnięto z obwieszczenia MZ, dla erlotynibu zaś dodatkowo przedstawiono wariant na podstawie ceny podanej w zleceniu MZ dot. zasadności finansowania tego leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej nr BIP 145/2019.

W przypadku technologii alternatywnych koszt 3-miesięcznej terapii erlotynibem (Tarceva) to 25 855,20 PLN brutto zgodnie z Obwieszczeniem MZ i [REDAKTED] brutto według ceny podanej we wskazanym wyżej zleceniu MZ. Koszt 3-miesięcznej terapii Giotrifem (afatynib) i gefitynibem wynosi odpowiednio 26 790,75 PLN brutto i 4 050,00 PLN brutto.

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

Na podstawie opinii eksperckiej przyjęto, że liczebność populacji docelowej wyniesie maksymalnie 10 chorych rocznie.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 10 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDAKTED] PLN brutto. Koszty analogicznej terapii z zastosowaniem technologii alternatywnych znajdują się w granicach [REDAKTED].

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23 kwietnia 2020 r., znak PLD.4530.988.2020.AK (data wpływu do Agencji 23.04.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Tagrisso, ozymertynib 80 mg, 30 tabl. we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Wraz ze zleceniem przekazano dodatkowe informacje dot. pacjenta, dla którego złożono wniosek w powyższym wskazaniu:

- 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 prof. Krzakowskiego, w której wskazuje on 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.

Lek Tagrisso był już wielokrotnie oceniany przez Agencję w różnych typach niedrobnokomórkowego raka płuca:

- rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej: negatywna opinia Rady Przejrzystości nr 84/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 r. i negatywna opinia Agencji – ocena dotyczyła chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego;
- rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34.8) – mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGA w eksonie 20) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej: warunkowo pozytywna opinia Rady Przejrzystości nr 72/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 r. oraz warunkowo pozytywna opinia Agencji nr 35/2020 z dnia 8 kwietnia 2020 r.;
- rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) – z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: warunkowo pozytywna opinia Rady Przejrzystości nr 71/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 r. oraz warunkowo pozytywna opinia Agencji nr 34/2020 z dnia 8 kwietnia 2020 r.;
- rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: warunkowo pozytywna opinia Rady Przejrzystości nr 318/2019 z dnia 7 października 2019 r. oraz pozytywna opinia Agencji nr 81/2019 z dnia 8 października 2019 r.;
- w ramach programu lekowego: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34.0) – I linia leczenia chorych z mutacją genu EGFR: warunkowo pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2019 z dnia 13 maja 2019 r. i warunkowo pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019 r. – kod ICD-10 w zaproponowanym programie nie odpowiada wskazanemu w rozpatrywanym zleceniu MZ;

- leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0) w ramach programu lekowego – II linia leczenia pacjentów z mutacją aktywującą w genie kodującym EGFR: negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2017 z 22 maja 2017 r. oraz negatywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 30/2017 z dnia 26 maja 2017 r. – zaproponowany program nie obejmował chorych z rakiem płaskonabłonkowym.

W obecnej chwili trwają natomiast oceny ozymertynibu: w raku gruczołowym płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia oraz w raku gruczołowym płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A. Obie dotyczą zastosowania leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Na podstawie powyższych informacji należy uznać, że zastosowanie ozymertynibu w rozpatrywanej w niniejszym raporcie populacji docelowej nie było dotychczas oceniane przez Agencję.

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 o następujących typach histologicznych: rak gruczołowy, rak wielkokomórkowy lub rak niedrobnokomórkowy z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego lub rak niedrobnokomórkowy NOS (rak nieokreślony, ang. not otherwise specified) **w leczeniu drugiej linii** (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu, z mutacją 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%.

Klasyfikacja

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

- gruczołorak (~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 gruczołoraku.

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 mięsakiowy, nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczołowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego

Mutacje w genie 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. Zgodnie z opinią prof. Kieszko: *mutacje genu EGFR występują u niewielu pacjentów chorujących na raka płaskonabłonkowego płuca. Po dokładnej ocenie histopatologicznej materiału biologicznego często okazuje się że mamy do czynienia z mieszanym rakiem płaskonabłonkowym i gruczołowym*. Również prof. Krzawkowski oraz prof. Krawczyk podkreślili bardzo rzadkie przypadki mutacji EGFR w przypadku chorych z płaskonabłonkowym raku płuca.

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)** – określa się je jako mutacje aktywujące. 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.

Epidemiologia

Rak płuca stanowi w Polsce około 20% i 10% wszystkich nowotworów odpowiednio u mężczyzn i kobiet (w ostatnich latach — około 15 000 i 7 000 zachorowań rocznie).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2017 r. odnotowano 13 798 zachorowań na nowotwór płuca u mężczyzn i 7 747 w przypadku kobiet.

W przypadku chorych z czystym typem płaskonabłonkowym częstość występowania mutacji EGFR jest bardzo mała i wynosi < 4%. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2020, badanie w kierunku mutacji EGFR przeprowadza się głównie u pacjentów z przerzutowym NDRP niepłaskonabłonkowym lub NDRP NOS. Rzadko u chorych z mutacją EGFR stwierdza się mieszany płaskonabłonkowy typ histologiczny. Za zasadne uznaje się przeprowadzenie badań w kierunku mutacji EGFR w przypadku wybranych pacjentów z przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym, jeżeli są to osoby nigdy niepalące, w przypadku których badanie histologiczne przeprowadzono na niewielkim wycinku lub stwierdzono mieszany typ histologiczny. Częstość mutacji EGFR u chorych z rakiem gruczołowo-płaskonabłonkowym wydaje się być podobna, jak w przypadku pacjentów z rakiem gruczołowym. Należy mieć zaś na uwadze, że w przypadku niewielkich wycinków pobranych do badań rozróżnienie typu płaskonabłonkowego od gruczołowego jest utrudnione. Wytyczne ESMO 2019 natomiast zalecają wykonywanie badań molekularnych u chorych z rakiem płaskonabłonkowym, jeśli są to osoby nigdy niepalące, osoby, które od dawna nie palą lub palą < 15 paczek papierosów rocznie.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych (prof. Kieszko, prof. Krawczyk) w związku z zapisami programu lekowego B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34), do leczenia celowanego nowotworów z mutacją EGFR nie są kwalifikowani chorzy z płaskonabłonkowym typem histologicznym, co dodatkowo przyczynia się do faktu, że w Polsce rzadko rozpoznaje się pacjentów o charakterystyce zgodnej z populacją docelową.

Rokowanie

W Polsce ogółem ok. 13,5% chorych na raka płuca przeżywa 5 lat od rozpoznania.

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

Źródła: PTOK 2019, NCCN 2020, OT.422.26.2020, Lopes 2015

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje pochodzące z opinii ekspertów ankietowanych przez Agencję. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr hab. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Przedwczesny zgon	X	-	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	-	X
Niezdolność do pracy	X	-	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	-	X
Obniżenie jakości życia	X	X	X
Uzasadnienie	<p>Wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca.</p>	<p>Ozymertynib wyróżnia się spośród innych IKT EGFR najlepszym profilem bezpieczeństwa, ale mogą wystąpić biegunki i trądzikopodobne zmiany skórne.</p>	<p>Ozymertynib jest jak dotąd najskuteczniejszą opcją leczenia chorych na NDRP z mutacjami w genie EGFR. Mediana przeżycia bez progresji u chorych na NDRP z mutacjami w genie EGFR wynosi 18,9 miesiąca w przypadku stosowania ozymertynibu i 10,2 miesiąca w przypadku stosowania IKT EGFR starszych generacji (erlotynibu lub gefitynibu). Należy zaznaczyć, że mediana czasu wolnego od progresji u chorych na NDRP z mutacjami w genie EGFR otrzymujących chemioterapię zazwyczaj nie przekracza 6 miesięcy. Jednocześnie stosowanie ozymertynibu w związku ze znikomymi działaniami ubocznymi oraz szybką odpowiedzią na leczenie wiąże się z istotną poprawą jakości życia chorych.</p>

Należy zauważyć, że w swojej odpowiedzi prof. Kieszko odniósł się prawdopodobnie do następstw stosowania ozymertynibu, nie zaś do następstw choroby/stanu zdrowia (zaawansowany rak płaskonabłonkowy z mutacją EGFR).

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenia MZ, ChPL Tagrisso]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Tagrisso (ozymertyn b), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065*
Wnioskowane wskazania	<ul style="list-style-type: none"> Rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21)
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt leczniczy TAGRISSO w monoterapii jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR); leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.
Wnioskowane dawkowanie	1 tabletkę 80 mg na dobę
Droga podania	Doustne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: ChPL Tagrisso (dostęp 06.05.2020 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 zarejestrowane dla leku Tagrisso jest szersze niż wskazanie, którego dotyczy niniejsze opracowanie. Zgodnie z zapisami ChPL skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, z mutacjami w genie kodującym EGFR oceniono w oparciu o badanie FLAURA (główne badanie rejestracyjne w wymienionym wskazaniu). W opinii prof. Pawła Krawczyka *Badanie kliniczne FLAURA było ukierunkowane na chorych, u których mutacje w genie EGFR występują najczęściej, czyli na chorych na raka gruczołowego. Dlatego liczba chorych włączonych do badania z innymi typami patomorfologicznymi NDRP była znikoma. Z licznych opisów przypadków i z naszego własnego doświadczenia wynika, że skuteczność IKT EGFR nie jest związana z typem histologicznego NDRP, ale z obecności mutacji w genie EGFR. Należy jednak zauważyć, że nie wszyscy eksperci kliniczni są zgodni, co do możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ozymertynibu w przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym. W opinii prof. Kieszko wyników badania FLAURA nie można przełożyć na populację docelową ocenianą w niniejszym raporcie, zdaniem prof. Krzakowskiego zaś możliwa jest jedynie próba ekstrapolacji wyników tego badania.*

Produkt leczniczy Tagrisso zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie EMA jest objęty dodatkowym monitorowaniem.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.05.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym płuca z mutacją w genie EGFR w postaci mutacji L858R w eksonie 21	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	ozymertynib w dawce 80 mg/dzień	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niepełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jedynie opis przypadku Shoji 2020 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.

Ze względu na fakt, że lek Tagrisso jest zarejestrowany w 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), analitycy Agencji zweryfikowali główne badanie rejestracyjne 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. Ponadto, pacjenci z mutacją L858R stanowili 37% chorych w obu ramionach badania. W związku z tym zwrócono się do ekspertów klinicznych z pytaniami odnośnie możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ozymertynibu w populacji docelowej na podstawie badania FLAURA. Pytania i odpowiedzi ekspertów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych na temat możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania ozymertynibu w populacji docelowej na podstawie badań przeprowadzonych w populacji o innym typie histologicznym i innym typie mutacji w genie EGFR

Pytanie	Prof. dr hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Uniwersytet Medyczny w Lublinie	Dr hab. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
<p>Proszę ocenić, czy istnieje możliwość wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w płaskonabłonkowym raku płuca z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21) na podstawie badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z innym typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca (szczególnie na podstawie badania FLAURA, w którym u 98-99% pacjentów stwierdzono gruczolakoraka).</p>	<p><i>Badanie kliniczne FLAURA było ukierunkowane na chorych, u których mutacje w genie EGFR występują najczęściej, czyli na chorych na raka gruczolakowatego. Dlatego liczba chorych włączonych do badania z innymi typami patomorfologicznymi NDRP była znikoma. Z licznych opisów przypadków i z naszego własnego doświadczenia wynika, że skuteczność IKT EGFR nie jest związana z typem histologicznego NDRP, ale z obecnością mutacji w genie EGFR. Mutacja Leu858Arg należy do najczęstszych mutacji aktywujących w genie EGFR i w przypadku jej obecności u chorych na NDRP, odpowiedź na leczenie notuje się u 70% chorych, a leczenie to jest znacznie bardziej bezpieczne niż w przypadku zastosowania chemioterapii. W związku z tym uznaję za zasadne próbę podjęcia leczenia ozymertynibem zamiast chemioterapią 1. linii u chorych na płaskonabłonkowego NDRP z mutacją Leu858Arg w genie EGFR.</i></p>	<p><i>Z uwagi na niewielką liczbę przypadków nie można wyciągnąć wniosków z badania FLAURA na temat bezpieczeństwa i skuteczności leczenia ozymertynibem raka płaskonabłonkowego.</i></p>	<p><i>Nie – mutacje w genie EGFR u chorych na raka płaskonabłonkowego płuca są niezwykle rzadkie, co tłumaczy kryterium kwalifikowania chorych do cytowanego badania i brak danych na temat skuteczności ozymertynibu w wymienionym wskazaniu.</i></p>
<p>Jak na możliwość wnioskowania o skuteczności ocenianej interwencji w populacji docelowej wpływa fakt, że mutację L858R stwierdzono u ok. 30-40% chorych uczestniczących we wskazanym badaniu?</p>	<p><i>Brak jest danych dotyczących częstości występowania mutacji Leu858Arg genu EGFR u chorych na raka płaskonabłonkowego płuca. Zacytowana w tym punkcie informacja dotyczy o częstości występowania mutacji Leu858Arg u chorych na raka gruczolakowatego, u których najczęstszą mutacją w genie EGFR są delecje w eksonie 19. Wśród chorych na raka gruczolakowatego wydaje się, że pacjenci z delecjami w eksonie 19 genu EGFR odnoszą nieznacznie większą korzyść z terapii IKT EGFR niż chorzy z substytucją Leu858Arg w eksonie 21 genu EGFR. Nie mniej jednak w obu grupach chorych odpowiedź na leczenie IKT EGFR jest znacznie częstsza niż odpowiedź na chemioterapię. Notuje się także w obu grupach znamienne przedłużenie czasu życia bez progresji oraz poprawę jakości życia w przypadku stosowania IKT EGFR zamiast chemioterapii. Spodziewana długość życia chorych z mutacjami w genie EGFR</i></p>	<p><i>Mutacja L858R w egsonie 21 jest drugą najczęstszą mutacją w genie EGFR w badaniu FLAURA. Na tej podstawie trudno wnioskować o skuteczności ocenianej interwencji.</i></p>	<p><i>Substytucję w 21.eksonie genu EGFR – jak również delecję w eksonie 19. – stwierdzano u chorych na raka gruczolakowatego. Nie dostrzegam możliwości wnioskowania na podstawie wyników FLAURA, a jedynie możliwa jest ekstrapolacja wartości z raka gruczolakowatego.</i></p>

Pytanie	Prof. dr hab. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Uniwersytet Medyczny w Lublinie	Dr hab. Robert Kieszko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
	<i>leczonych ozymertynibem przekracza 3 lata.</i>		

Z opinii prof. Krawczyka wynika, że możliwe jest wykorzystanie wyników badania FLAURA do wnioskowania na temat skuteczności ozymertynibu w przypadku pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca. W opinii prof. Kieszko wyników badania FLAURA nie można przełożyć na populację docelową ocenianą w niniejszym raporcie, zdaniem prof. Krzakowskiego zaś możliwa jest jedynie próba ekstrapolacji wyników tego badania.

Z uwagi na powyższe oraz fakt, że EMA dokonując rejestracji leku Tagrisso na podstawie wyników badania FLAURA nie wprowadziła ograniczeń wskazania rejestracyjnego pod względem typu histologicznego nowotworu, ograniczeń takich nie zawierają również wytyczne kliniczne, zdecydowano w niniejszym raporcie dodatkowo przedstawić wyniki badania FLAURA.

Badanie FLAURA oraz odnaleziona meta analiza sieciowa Holleman 2019 posłużą ponadto do przedstawienia oceny skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych – gefitynibu, erlotynibu i afatynibu.

Ograniczenia analizy

- w ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedynie pojedynczy opis przypadku dotyczący zastosowania ozymertynibu w populacji docelowej.

Ograniczenia dotyczące badania FLAURA zostały opisane w rozdziale 3.1.4.

3.1.3. Opis przypadku Shoji 2020

W publikacji Shoji 2020 zawarto opis przypadku 63-letniego pacjenta. 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.

3.1.4. Wyniki badania FLAURA, analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych

Badanie FLAURA

Tabela 5. Skrócona charakterystyka dodatkowego badania włączonego do przeglądu – odnalezionego w ramach przeglądu niesystematycznego.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
FLAURA Soria 2018; Ramalingam 2020; Leigh 2020; Planchard 2019; EPAR 2018 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> AstraZeneca	Randomizowane wieloośrodkowe (132 ośrodki kliniczne w 29 państwach), podwójnie zaślepienie badanie III fazy. <ul style="list-style-type: none"> hipoteza: <i>superiority</i> okres obserwacji: publikacja Soria 2018 – data odcięcia 12 czerwca 2017 – mediana czasu trwania leczenia w grupie badanej 16,2 miesiąca vs w grupie kontrolnej 11,5 miesiąca; publikacja Ramalingam 2020 – data odcięcia 25 czerwca 2019 - mediana czasu trwania leczenia w 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca, potwierdzony badaniem patomorfologicznym gruczolakorak płuca, pacjenci z mieszanym typem histologicznym mogli zostać włączeni do badania, jeżeli dominującym typem histologicznym jest gruczolakorak brak wcześniejszego leczenia zaawansowanego stadium 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> <ul style="list-style-type: none"> czas przeżycia wolny od progresji – definiowany jako czas od randomizacji do zdarzenia w postaci progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny przy braku progresji, niezależnie od wycofania się z badania lub rozpoczęcia leczenia inną terapią przeciwnowotworową

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>grupie badanej 20,7 miesiąca vs w grupie kontrolnej 11,5 miesiąca, w momencie analizy przypisaną w ramach randomizacji interwencję przyjmowało 22% chorych w grupie badanej i 5% w grupie kontrolnej; okres obserwacji – grupa badana 35,8 mies., grupa kontrolna: 27,0 mies. (w obu ramionach możliwa była obserwacja wszystkich chorych przez min. 43 mies.)</p> <p>publikacja Leighl 2020 – wyniki analizy jakości życia pacjentów z badania FLAURA za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-LC13;</p> <p>publikacja Planchard 2019 - analiza eksploracyjna,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ✓ ozymertynib 80 mg/raz na dobę, ✓ gefityn b 250 mg/raz na dobę, ✓ erlotynib 150 mg/raz na dobę. ▪ Zmiana leczenia (ang. cross-over) z gefitynibu lub erlotynibu na stosowanie ozymertyn bu (bez zamaskowania, open-label) po potwierdzeniu progresji choroby przez niezależny komitet centralny oraz udokumentowania obecności mutacji T790M po progresji choroby. Zastosowanie innej terapii przeciwnowotworowej nie było dozwolone przed zmianą leczenia na niezamaskowane stosowanie ozymertynibu. <p>U 55 (43%) chorych stosujących standardowe EGFR-TKI rozpoczęło leczenie ozymertynibem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 48 w ramach zmiany leczenia w badaniu (ang. crossover) ✓ 7 poza badaniem klinicznych, w ramach terapii drugiej linii) 	<p>choroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kwalifikowanie do leczenia pierwszego rzutu przy zastosowaniu gefityn bu lub erlotynibu, ▪ lokalnie lub centralnie potwierdzona mutacja w genie EGFR (delecja w eksonie 19 (Ex19del) lub mutacja L858R), dopuszczalna obecność innych mutacji EGFR, ▪ stabilny stan w przypadku chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego neurologicznie, ▪ co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania klinicznego, konieczność zakończenia jakiegokolwiek leczenia lub terapia glikokortykosteroidami <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa badana: ozymertynib, N=279; (N=104 (37%) pacjentów z mutacją L858R) ▪ Grupa kontrolna: N= 277; (N=103 (37%) pacjentów z mutacją L858R) <p>gefityn b N=183 erlotynib, N=94</p>	<p>przed wystąpieniem progresji (ang. progression-free survival; PFS),</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas przeżycia całkowitego, OS (ang. overall survival), ▪ jakość życia, ▪ profil bezpieczeństwa.

Źródło: AWA nr OT.4331.7.2019; Ramalingam 2020, Soria 2018

Ograniczenia badania FLAURA

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

- Głównym ograniczeniem badania FLAURA w kontekście rozpatrywanego w niniejszym raporcie problemu decyzyjnego jest brak uczestnictwa pacjentów z płaskonabłonkowym typem histologicznym niedrobnokomórkowego raka płuca. Jednak zgodnie z opinią prof. Krawczyka *Badanie kliniczne FLAURA było ukierunkowane na chorych, u których mutacje w genie EGFR występują najczęściej, czyli na chorych na raka gruczołowego. Dlatego liczba chorych włączonych do badania z innymi typami patomorfologicznymi NDRP była znikoma. Z licznych opisów przypadków i z naszego własnego doświadczenia wynika, że skuteczność IKT EGFR nie jest związana z typem histologicznego NDRP, ale z obecności mutacji w genie EGFR. Należy jednak zauważyć, że nie wszyscy eksperci kliniczni są zgodni, co do możliwości wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ozymertynibu w przypadku pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym na podstawie wyników wskazanego badania. W opinii prof. Kieszko wyników badania FLAURA nie można przełożyć na populację docelową ocenianą w niniejszym raporcie, zdaniem prof. Krzakowskiego zaś możliwa jest jedynie próba ekstrapolacji wyników tego badania.*

Zdanie ekspertów są również podzielone co do możliwej względnej skuteczności inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w populacji z typem płaskonabłonkowym nowotworu w porównaniu do chorych z rakiem gruczołowym. W opinii prof. Krawczyka: *Z licznych opisów przypadków i z naszego własnego doświadczenia wynika, że skuteczność IKT EGFR nie jest związana z typem histologicznego NDRP, ale z obecności mutacji w genie EGFR.* Ponadto prof. Krawczyk wskazał również, że w badaniach dla inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR wzięli udział pojedynczy chorzy z płaskonabłonkowym typem histologicznym nowotworu. *Korzyść z leczenia IKT EGFR u takich chorych nie była mniejsza niż korzyść z tego leczenia odnoszona przez chorych na inne typy NDRP z mutacjami w genie EGFR. Te obserwacje zostały potwierdzone w seriach opisów przypadków. Na tej podstawie zostały opracowane zalecenia NCCN i ESMO dotyczące testowania chorych na płaskonabłonkowego raka płuca na obecność mutacji w genie EGFR oraz zasad leczenia takich chorych z obecną mutacją w tym genie.* Jednocześnie zaś prof. Kieszko uważa, że w przypadku chorych z płaskonabłonkowym rakiem płuca korzyści kliniczne są *mniej spektakularne niż w przypadku leczenia inhibitorami kinazy tyrozyny EGFR (IKT EGFR) w przypadku raka gruczołowego z mutacją genu EGFR*, wskazując przy tym na publikację Joshi 2017.

Badanie Joshi 2017 jest retrospektywnym, jednoośrodkowym badaniem obserwacyjnym, w którym analizowano dane pacjentów z prospektywnie prowadzonej bazy. Jego celem była analiza częstości występowania i znaczenia klinicznego mutacji EGFR wśród pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca. Do badania włączono 639 chorych, z czego 29 (4,5%) ze stwierdzoną mutacją EGFR (13 pacjentów z mutacją w eksonie 21). Spośród tych chorych 19 przyjmowało inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib lub gefitynib) na pewnym etapie leczenia – 7/19 (36,8%) w I linii leczenia (ze względu na brak możliwości zakwalifikowania do leczenia dwuskładnikową chemioterapią opartą na związku platyny). W publikacji Joshi 2017 dokonano porównania wyników osiągniętych przez pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca z mutacją EGFR z chorymi z gruczolakorakiem płuca i mutacją EGFR leczonych w tym samym ośrodku, których wyniki analizowano w osobnym badaniu. Autorzy publikacji stwierdzili możliwy mniejszy efekt stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w przypadku chorych z rakiem płaskonabłonkowym w porównaniu do gruczolakoraka, m.in. zaobserwowano krótszą medianę OS w populacji z rakiem płaskonabłonkowym przyjmującej inhibitory kinazy tyrozynowej: 13,48 mies. (95% CI: 7,4 – 19,4) vs 21 mies. (95% CI: 12,4 – 25,6) w przypadku chorych z gruczolakorakiem. Analitycy Agencji zweryfikowali publikację, do której odwołuje się badanie Joshi 2017, w której przedstawiono wyniki dla populacji z gruczolakorakiem (Noronha 2013) – należy zauważyć, że w tej kohorcie znaczna większość – 92/111 (82,9%) chorych stosowała inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR w I linii leczenia. Powyższe porównanie obejmuje więc chorych, w przypadku których terapia celowana została wdrożona na różnych etapach leczenia, co może mieć wpływ na obserwowane różnice.

- Pacjenci z mutacją L858R stanowili 37% wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu FLAURA.
- W badaniu FLAURA możliwe było zjawisko cross-over, tj. zmiana leczenia z gefitynibu lub erlotynibu na stosowanie ozymertynibu (bez zamaskowania, open-label) po potwierdzeniu progresji choroby przez niezależny komitet centralny oraz udokumentowania obecności mutacji T790M po progresji choroby. W przypadku 43% chorych z ramienia komparatora doszło do zmiany leczenia na ozymertynib (w przypadku 7 pacjentów poza badaniem klinicznym, w ramach terapii II linii), co może wpływać na obserwowane różnice w OS.
- Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii raportowane w grupie kontrolnej badania FLAURA przedstawiono łącznie dla obu preparatów EGFR-TKI tj. gefitynibu i erlotynibu.

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

Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie FLAURA

Kategoria	Ocena	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane; randomizacja ze stratyfikacją.

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

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

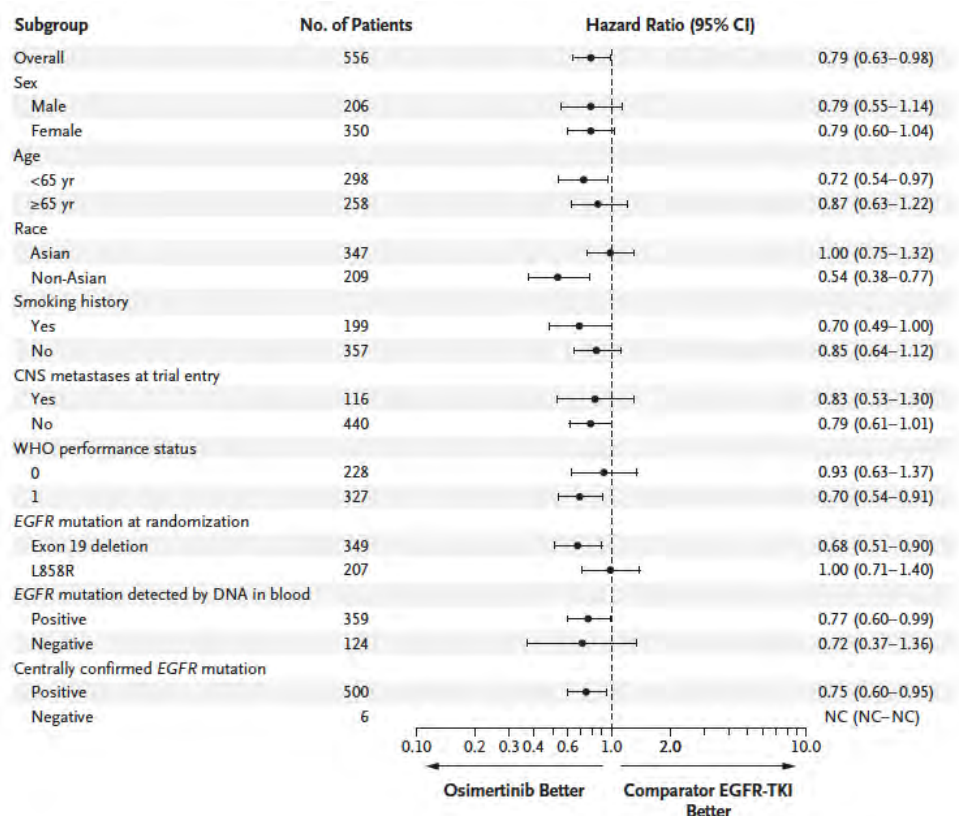
Wyniki dot. skuteczności

Przeżycie całkowite

W publikacji Ramalingam 2020 przedstawiono zaktualizowane dane dla OS z badania FLAURA (data odcięcia 25 czerwca 2019 r.) w tym dane dotyczące predefiniowanej subpopulacji pacjentów z mutacją L858R (należy zaznaczyć, że przeprowadzona w badaniu randomizacja podlegała stratyfikacji m.in. ze względu na typ mutacji EGFR).

W populacji ogółem w grupie leczonej OZM odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu do grupy leczonej standardowymi EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib), HR=0,80 (95,05% CI: 0,64; 1,00), p=0,046 (predefiniowany próg istotności statystycznej dla wartości p ze względu na przeprowadzenie analizy wstępnej w ramach publikacji Soria 2018 wynosił 0,0495, z tego powodu przedstawiono przedział ufności 95,05%). Jednocześnie na wykresie *forest plot* (poniżej) w publikacji Ramalingam 2020 przedstawiono nieco inne dane: HR=0,79 (95% CI: 0,63; 0,98), co nie wpływa jednak na wnioskowanie o istotności statystycznej wyniku i wielkości efektu. Mediana przeżycia w grupie ozymertynibu wyniosła 38,6 mies. (95% CI: 34,5; 41,8), natomiast w grupie standardowych EGFR-TKI – 31,8 mies. (95% CI: 26,6; 36,0).

W subpopulacji pacjentów z mutacją L858R w grupie leczonej OZM odnotowano brak istotnej statystycznie różnicy w OS w porównaniu z standardowymi EGFR-TKI, HR=1,00 (95% CI: 0,71; 1,40).



Rysunek 2. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite OS – analiza podgrup (publikacja Ramalingam 2020)

Ocena wyników leczenia przez pacjenta (ang. patient reported outcomes)

Wyniki dotyczące obciążenia objawami choroby/jakości życia zostały przedstawione w publikacji Leighl 2020. Parametry te oceniano za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) – specyficznym dla raka płuca (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30). W obu przypadkach zakres punktacji wynosił od 0 do 100, a im większa ilość punktów tym większe obciążenie chorobą. Różnica wynosząca ≥ 10 punktów była określana jako klinicznie istotna. W badaniu predefiniowano kluczowe parametry: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, obniżenie apetytu, zmęczenie. W publikacji Leighl 2020 nie były dostępne wyniki dla subpopulacji z mutacją L858R.

W grupie leczonej OZM odnotowano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu odczuwania bólu w klatce piersiowej w porównaniu do grupy leczonej standardowymi EGFR-TKI, jednak różnica ta nie była istotna klinicznie, różnica zmiany $-2,96$ (95% CI: $-5,47$; $-0,45$), $p=0,021$.

Autorzy publikacji uznali również zmiany względem początku badania zaobserwowane w poszczególnych ramionach za nieistotne klinicznie (w obu ramionach doszło jednak do poprawy wyników).

Analiza post-hoc wykazała istotną statystycznie poprawę funkcjonowania emocjonalnego ($8,79$ vs $4,91$; $p=0,004$) i społecznego ($7,66$ vs $1,74$; $p < 0,001$) w grupie leczonej OZM w porównaniu do grupy leczonej standardowymi EGFR-TKI. Funkcjonowanie poznawcze pozostawało stabilne w ramieniu OZM, ale uległy pogorszeniu w ramieniu standardowych EGFR-TKI ($0,03$ vs $-3,91$; $p=0,005$).

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności – kluczowe parametry wpływające na jakość życia od rozpoczęcia do zakończenia leczenia (publikacja Leighl 2020) przy użyciu modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed models repeated measures, MMRM)

Punkt końcowy	Interwencja	Średnia zmiana [95% CI]	Różnica zmian [95% CI]	Wartość p
QLQ-LC13				
Kaszel	OZM	$-10,14$ ($-12,12$; $-8,16$)	$-1,96$ ($-4,83$, $0,91$)	0,180
	EGFR-TKI	$-8,18$ ($-10,25$; $-6,10$)		
Duszność	OZM	$-3,19$ ($-4,92$; $-1,47$)	$-1,99$ ($-4,45$; $0,47$)	0,113

Punkt końcowy	Interwencja	Średnia zmiana [95% CI]	Różnica zmian [95% CI]	Wartość p
	EGFR-TKI	-1,20 (-2,95; 0,54)		
Ból w klatce piersiowej	OZM	-6,84 (-8,58; -5,10)	-2,96 (-5,47; -0,45)	0,021
	EGFR-TKI	-3,88 (-5,69; -2,07)		
QLQ-C30				
Zmęczenie	OZM	-3,30 (-5,45; -1,16)	0,01 (-3,22; 3,25)	0,993
	EGFR-TKI	-3,32 (-5,68; -0,95)		
Obniżenie apetytu	OZM	-5,81 (-8,24; -3,39)	-1,46 (-5,08; 2,15)	0,427
	EGFR-TKI	-4,35 (-7,04; -1,66)		

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

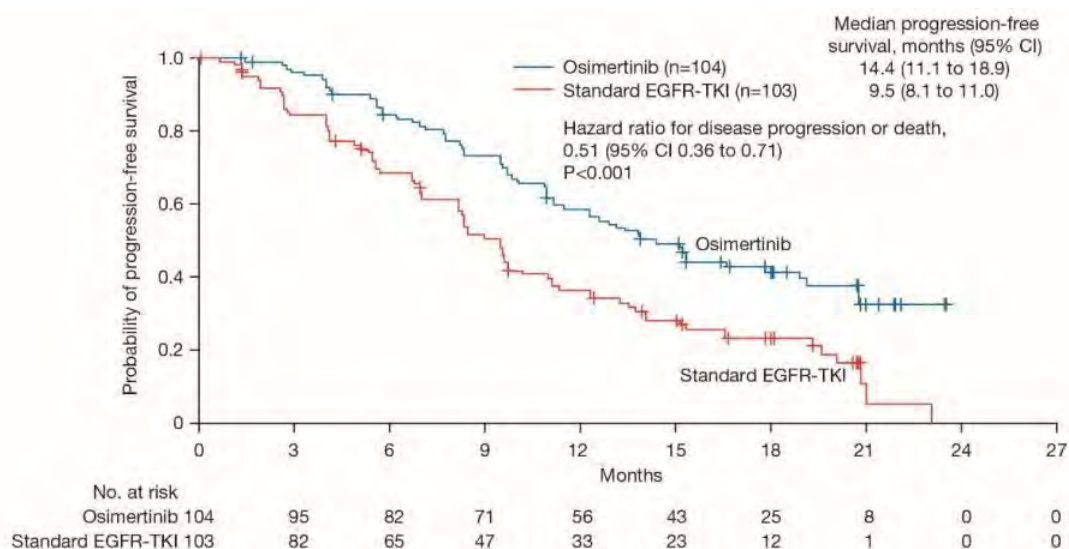
Stosowanie ozymertynibu względem standardowych EGFR-TKI (erlotynib, gefitynib) w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania, wiązało się z istotnie statystyczną redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 54% w grupie ozymertynibu. W grupie ozymertynibu zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 8,7 miesiąca w porównaniu do Standardowych EGFR-TKI. Na podstawie krzywej Kaplana-Meiera zaobserwowano różnicę między grupami w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji w 6. tygodniu trwania badania. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez niezależny komitet centralny były zgodne z wynikami analizy parametru PFS uzyskanymi przez badaczy w populacji FAS: 17,7 vs 9,7 miesiąca; HR=0,45; 95% CI: 0,36; 0,57; p<0,001.

W subpopulacji pacjentów z mutacją L858R odnotowano istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie leczonej OZM w porównaniu do standardowych EGFR-TKI; HR=0,51 95% CI: 0,36; 0,71. Wyniki dla tej subpopulacji przedstawiono na wykresie Kaplana-Meiera poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności – czas przeżycia wolnego od progresji choroby PFS – ocena badacza (publikacja Soria 2018)

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (95% CI)	HR [95% CI] OZM vs EGFR-TKI	Wartość p
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	W populacji FAS				
	OZM	279	18,9 [15,2; 21,4]	0,46 [0,37; 0,57]	<0,001
	EGFR-TKI	277	10,2 [9,6; 11,1]		
	Subpopulacja pacjentów z mutacją L858R				
	OZM	104	14,4 [11,1; 18,9]	0,51 [0,36; 0,71]	<0,001
	EGFR-TKI	103	9,5 [8,1; 11,0]		

FAS - populacja objęta pełną analizą (ang. full analysis set). Źródło: AWA nr OT.4331.7.2019; Soria 2018



Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności – czas przeżycia wolnego od progresji choroby PFS – analiza podgrup (publikacja Soria 2018)

Analiza eksploracyjna badania FLAURA (publikacja Planchard 2019)

W momencie odcięcia 12 czerwca 2017 r., 138 pacjentów (49%) i 213 pacjentów (77%) przerwało leczenie lub zmarło odpowiednio w ramieniu ozymertynibu i w ramieniu standardowych EGFR-TKI. Mediana czasu do przerwania leczenia I linii w badaniu wyniosła 20,8 miesiąca (95% CI: 17,2; 24,1) w ramieniu ozymertynibu i 11,5 miesiąca (95% CI: 10,3; 12,8) w ramieniu standardowych EGFR-TKI. Spośród pacjentów, którzy przerwali leczenie, 82 z 138 (59%) w ramieniu ozymertynibu i 129 z 213 (61%) w ramieniu standardowych EGFR-TKI rozpoczęło terapię drugiego rzutu. W ramach terapii II linii pacjenci w badaniu FLAURA otrzymywali chemioterapię, ozymertynib, inne EGFR-TKI, inne leczenie celowane. Odsetki poszczególnych terapii różniły się pomiędzy ramionami.

W publikacji Planchard 2019 przedstawiono wyniki PFS2, definiowanego jako czas od randomizacji do najwcześniejszego zdarzenia kolejnej progresji (związanego z progresją występującego po pierwszej odnotowanej progresji). Mediana PFS2 nie została osiągnięta (95% CI: 23,7; niemożliwe do oszacowania) w ramieniu ozymertynibu, natomiast w grupie pacjentów stosujących standardowy EGFR TKI wyniosła 20,0 mies. (95% CI: 18,2; niemożliwe do oszacowania) – HR=0,58; 95% CI: 0,44; 0,78, p=0,0004.

W publikacji Planchard 2019 nie były dostępne wyniki dla subpopulacji z mutacją L858R.

Wyniki dot. bezpieczeństwa

W badaniu FLAURA analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę losowo przydzielonego leku SAF (ang. safety analysis set, N=556). Poniżej opisano najbardziej aktualne wyniki przedstawione w publikacji Ramalingam 2020.

Zdarzenia niepożądane ogółem

U 98% pacjentów włączonych do badania wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. występowały u 42% pacjentów leczonych ozymertynibem i u 47% pacjentów w grupie komparatorów.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (Ramalingam 2020)

Zdarzenie niepożądane	Ozymertynib (N = 279)	Komparator EGFR-TKI (N = 277)	RR [95% CI]
Ogółem			
Biegunka	167 (60%)	162 (58%)	1,02 (95% CI: 0,89; 1,18)
Wysypka lub trądzik	164 (59%)	219 (79%)	0,74 (95% CI: 0,66; 0,83)
Efekt paznokci	108 (39%)	95 (34%)	1,13 (95% CI: 0,91; 1,41)

Zdarzenie niepożądane	Ozymertynib (N = 279)	Komparator EGFR-TKI (N = 277)	RR [95% CI]
Suchość skóra	106 (38%)	102 (37%)	1,03 (95% CI: 0,83; 1,28)
Zapalenie jamy ustnej	82 (29%)	60 (22%)	1,36 (95% CI: 1,02; 1,81)
Zmniejszony apetyt	66 (24%)	58 (21%)	1,13 (95% CI: 0,83; 1,54)
Kaszel	60 (22%)	50 (18%)	1,19 (95% CI: 0,85; 1,67)
Nudności	55 (20%)	55 (20%)	0,99 (95% CI: 0,71; 1,39)
Zaparcia	51 (18%)	39 (14%)	1,3 (95% CI: 0,89; 1,9)
Świąd	50 (18%)	44 (16%)	1,13 (95% CI: 0,78; 1,63)
Objawy nerkowe	50 (18%)	32 (12%)	1,55 (95% CI: 1,03; 2,34)
Zmęczenie	45 (16%)	35 (13%)	1,28 (95% CI: 0,85; 1,92)
Anemia	44 (16%)	27 (10%)	1,62 (95% CI: 1,03; 2,54)
Duszność	42 (15%)	22 (8%)	1,9 (95% CI: 1,16; 3,09)
Wymioty	41 (15%)	32 (12%)	1,27 (95% CI: 0,83; 1,96)
Ból głowy	39 (14%)	25 (9%)	1,55 (95% CI: 0,96; 2,49)
Ból pleców	36 (13%)	29 (10%)	1,23 (95% CI: 0,78; 1,95)
Infekcje górnych dróg oddechowych	36 (13%)	23 (8%)	1,55 (95% CI: 0,95; 2,55)
Gorączka	32 (11%)	12 (4%)	2,65 (95% CI: 1,39; 5,03)
Bezsenna	31 (11%)	21 (8%)	1,47 (95% CI: 0,86; 2,49)
Zapalenie nosogardzieli	31 (11%)	16 (6%)	1,92 (95% CI: 1,08; 3,44)
Wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG	28 (10%)	12 (4%)	2,32 (95% CI: 1,2; 4,46)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	28 (10%)	69 (25%)	0,4 (95% CI: 0,27; 0,6)
Ból mięśniowo-szkieletowy	28 (10%)	14 (5%)	1,99 (95% CI: 1,07; 3,69)
Łysienie	22 (8%)	35 (13%)	0,62 (95% CI: 0,38; 1,04)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	19 (7%)	74 (27%)	0,25 (95% CI: 0,16; 0,41)
Zdarzenie niepożądane 3 stopnia			
Biegunka	7 (3%)	7 (3%)	0,99 (95% CI: 0,35; 2,79)
Wysypka lub trądzik	3 (1%)	20 (7%)	0,15 (95% CI: 0,04; 0,5)
Efekt paznokci	2 (1%)	2 (1%)	0,99 (95% CI: 0,14; 7)
Suchość skóra	1 (<1%)	3 (1%)	0,33 (95% CI: 0,03; 3,16)
Zmniejszony apetyt	7 (3%)	5 (2%)	1,39 (95% CI: 0,45; 4,33)
Objawy nerkowe	3 (1%)	1 (<1%)	2,98 (95% CI: 0,31; 28,46)
Zmęczenie	3 (1%)	2 (1%)	1,49 (95% CI: 0,25; 8,84)
Anemia	7 (3%)	3 (1%)	2,32 (95% CI: 0,61; 8,87)
Duszność	2 (1%)	3 (1%)	0,66 (95% CI: 0,11; 3,93)
Wymioty	0	4 (1%)	0,11 (95% CI: 0,01; 2,04)
Ból głowy	2 (1%)	0	4,96 (95% CI: 0,24; 102,93)

Zdarzenie niepożądane	Ozymertynib (N = 279)	Komparator EGFR-TKI (N = 277)	RR [95% CI]
Zwiększony QT interwał	4 (1%)	2 (1%)	1,99 (95% CI: 0,37; 10,75)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	2 (1%)	12 (4%)	0,17 (95% CI: 0,04; 0,73)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	2 (1%)	21 (8%)	0,09 (95% CI: 0,02; 0,4)

W wyniku porównania bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem standardowych EGFR-TKI w grupie OZM odnotowano istotnie statystycznie rzadsze występowanie zdarzeń ogółem: wysypki lub trądziku oraz zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej. Natomiast istotnie statystycznie częściej w grupie OZM występowały: zapalenie jamy ustnej, objawy nerkowe, anemia, duszności, gorączka, zapalenie nosogardzieli, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym oraz bóle mięśniowo-szkieletowe. W przypadku zdarzeń niepożądanych 3 stopnia w grupie OZM rzadziej występowały: trądzik lub wysypka oraz zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej.

W ramieniu ozymertynibu odnotowano 2 zdarzenia 4 stopnia: zapalenie jamy ustnej i objawy nerkowe oraz jedno zdarzenie 5 stopnia – objawy nerkowe. W grupie kontrolnej w przypadku 4 chorych stwierdzono zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej 4 stopnia i jedno zdarzenie 5 stopnia – biegunkę.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W wyniku porównania bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem standardowych EGFR-TKI zaobserwowano brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w analizowanym okresie obserwacji. Zarówno w grupie OZM jak i w grupie komparatorów ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 27% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem i prowadzące do zaprzestania leczenia

Stosowania ozymertynibu względem standardowych EGFR-TKI wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem oraz prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu, w analizowanym okresie obserwacji.

Śmiertelne zdarzenia niepożądane odnotowano u 9 pacjentów (3%) w grupie ozymertynibu oraz u 10 pacjentów (4%) leczonych komparatorami, z czego żaden ze zgonów w grupie ozymertynibu oraz nie zostały uznane przez badaczy za związane z leczeniem. W grupie komparatorów za związane z leczeniem uznano 2 zgony.

W grupie ozymertynibu czasowe odstawienie leku wystąpiło u 120 pacjentów (43%), zmniejszenie dawki u 14 (5%) i trwałe przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u 41 (15%). W grupie komparatorów było to odpowiednio: 113 (41%), 10 (4%) i 50 (18%).

Metaanaliza sieciowa Holleman 2019

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: afatynibu, dakomitymibu, erlotynibu, gefitynibu i ozymertynibu stosowanych w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie EGFR (delecją w eksonie 19 lub mutacją L858R w eksonie 21). W ramach niniejszego opracowania ograniczono się do analizy 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). Podstawowe informacje o przeglądzie Holleman 2019 zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 10. Krótka charakterystyka metodyki i wyników przeglądu Holleman 2019

Badanie	Metodyka	Informacje o włączonych badaniach
Holleman 2019 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji Jeden z autorów zgłosił	<u>Populacja:</u> • pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie EGFR.	<u>Włączone badania:</u> • ozymertynib: 1 RCT – FLAURA; • gefitynib: 8 badań RCT – NEJ002, WJTOG3405,

Badanie	Metodyka	Informacje o włączonych badaniach
potencjalny konflikt interesów.	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR. <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inny inh bitor kinazy tyrozynowej EGFR lub standardowa chemioterapia (dwuskładnikowa chemioterapia oparta o związki platyny). <p><u>Punkty końcowe oceniane w badaniach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny; • przeżycie bez progresji (PFS, ang. progression free survival), definiowane jako czas od randomizacji do progresji zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny; • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate), definiowanej jako wystąpienie odpowiedzi całkowitej lub częściowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; • zdarzenia niepożądane, ze szczególnym uwzględnieniem wysypki i biegunki jako najczęstszych zdarzeń związanych ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR. <p><u>Rodzaj badań:</u></p> <p>RCT fazy IIB/III</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Pubmed, Embase, Cochrane Library</p> <p><u>Data odcięcia wyszukiwania:</u> luty 2018 r.</p> <p>Syntezę danych wykonano za pomocą metaanalizy sieciowej metodą Bayesa z wykorzystaniem modelu efektów stałych.</p>	<p>IPASS, First-SIGNAL, Lux-Lung 6, CTONG0901, ARCHER1050, and FLAURA;</p> <ul style="list-style-type: none"> • erlotyn b: 4 RCT – OPTIMAL, EURTAC, ENSURE, and CTONG0901*; • afatynib: 3 RCT – Lux-Lung 3, Lux-Lung 6, and Lux-Lung 7; • dakomitynib: 1 RCT – ARCHER1050. <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>W publikacji Holleman 2019 nie przedstawiono danych dotyczących okresu obserwacji we włączonych badaniach. W dyskusji autorzy publikacji zamieścili jedynie uwagę, że okresy obserwacji różniły się między badaniami, co może mieć wpływ na obserwowane wartości HR.</p> <p><u>Liczba pacjentów:**</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ozymertynib 80 mg/dzień: 279 • gefitynib 250 mg/dzień: 870 + 277 pacjentów z badania FLAURA*; • erlotyn b 150 mg/dzień: 406 + 277 pacjentów z badania FLAURA*; • afatynib 40 mg/dzień: 632. <p>W przeglądzie Holleman 2019 nie podano danych odnośnie liczby pacjentów z poszczególnymi mutacjami w genie EGFR w poszczególnych badaniach. Nie podano również informacji o ewentualnym udziale pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym. We wszystkich badaniach, dla których dostępne były informacje odnośnie typu histologicznego nowotworu zdecydowaną większość badanych (90-100%) stanowili chorzy z gruczolakorakiem.</p>

*autorzy publikacji Holleman 2019 nie wskazali na badanie FLAURA, w którym w ramieniu komparatora pacjenci przyjmowali gefitynib lub erlotynib. Zgodnie zaś z informacją podaną w ww. publikacji, w przeglądzie wyniki dla porównania ozymertynib vs gefitynib/erlotyn b z badania FLAURA przypisywano w niezmięnionej wartości zarówno dla porównania ozymertynib vs gefitynib, jak i ozymertynib vs erlotyn b.

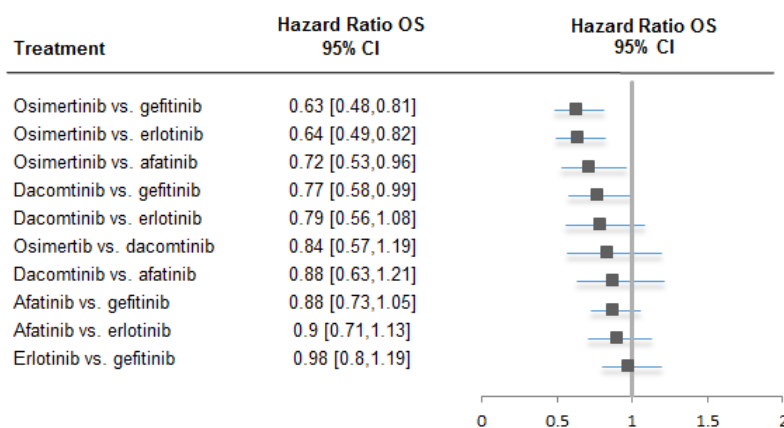
**dane oszacowane przez analityków Agencji na informacji zawartych w publikacji Holleman 2019

Przeżycie całkowite

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stosowanie ozymertynibu było związane z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu w porównaniu do gefitynibu, erlotynibu i afatynibu, odpowiednio o 37%, 36% i 28%.

Należy zauważyć, że w ramach analizy, której wyniki przedstawiono w publikacji Holleman 2019 wykorzystano wyniki OS dot. ozymertynibu pochodzące z publikacji Soria 2018. Obecnie dostępne są już bardziej dojrzałe wyniki w tym zakresie (publikacja Ramalingam 2020).

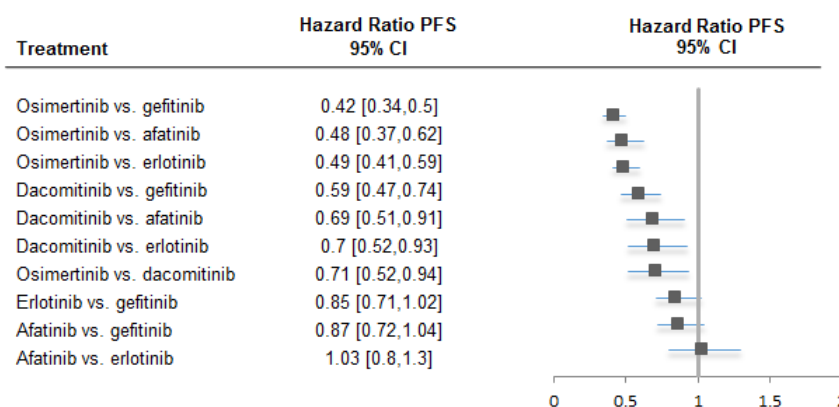
Szczegółowe wyniki w zakresie opisanych wyżej porównań przedstawia poniższy wykres *forest plot*.



Rysunek 2. Wyniki metaanalizy sieciowej Holleman 2019 w zakresie przeżycia całkowitego

Przeżycie bez progresji

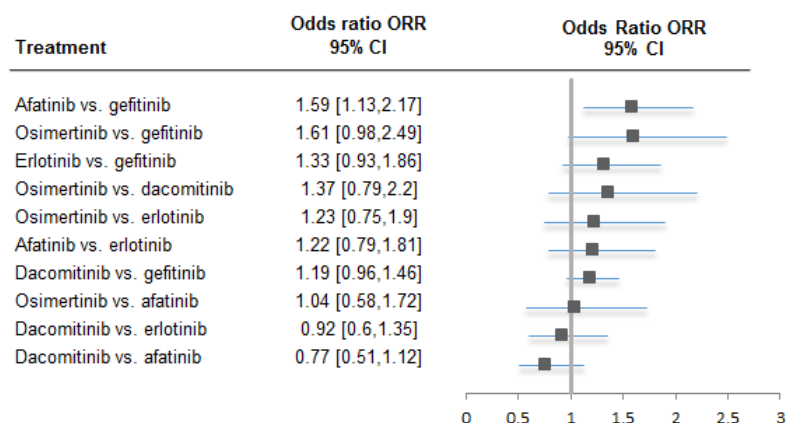
Według wyników metaanalizy sieciowej Holleman 2019 ozymertynib związany był z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem progresji lub zgonu w porównaniu do gefitynibu, erlotynibu i afatynibu, odpowiednio o 58%, 51% i 52%. Szczegóły przedstawiono poniżej.



Rysunek 3. Wyniki metaanalizy sieciowej Holleman 2019 w zakresie przeżycia bez progresji

Odpowiedź na leczenie

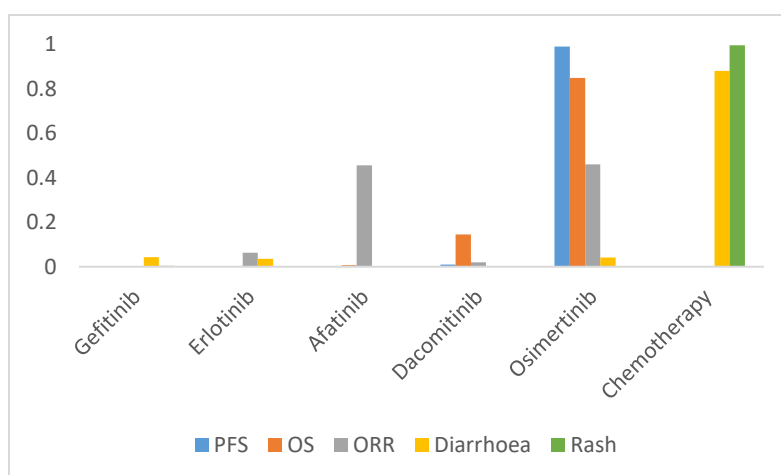
Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej Holleman 2019 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między ozymertynibem a gefitynibem, erlotynibem i afatynibem w zakresie odsetka obiektywnej odpowiedzi wg kryteriów RECIST 1.1. W każdym przypadku jednak wyniki sugerują wyższą szansę wystąpienia obiektywnej odpowiedzi w przypadku stosowania ozymertynibu. Szczegóły przedstawia poniższy wykres.



Rysunek 4. Wyniki metaanalizy sieciowej Holleman 2019 w zakresie odsetka obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1

Ranking interwencji

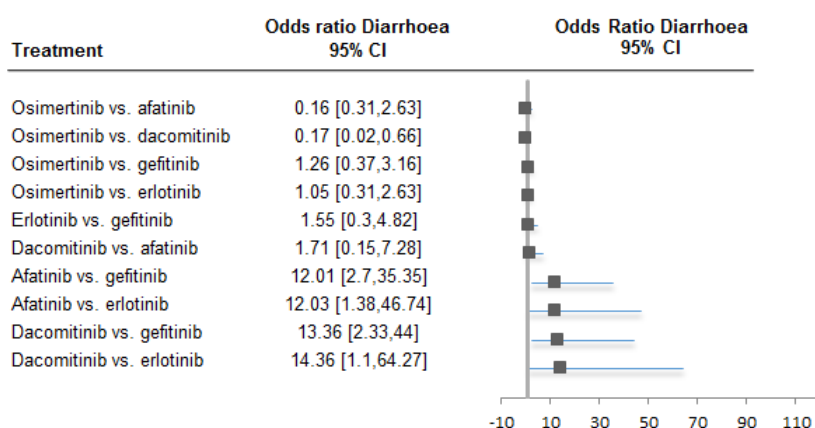
W ramach metaanalizy sieciowej Holleman 2019 stworzono również ranking prawdopodobieństwa zakwalifikowania porównywanych interwencji jako najlepszej pod względem poszczególnych punktów końcowych. Ozymertynib wykazał najwyższe prawdopodobieństwo największej skuteczności w zakresie OS (85%) i PFS (99%). W przypadku ORR ozymertynib wykazał się prawdopodobieństwem bycia najsukuteczniejszą interwencją w wysokości 46%, na równi z afatynibem.



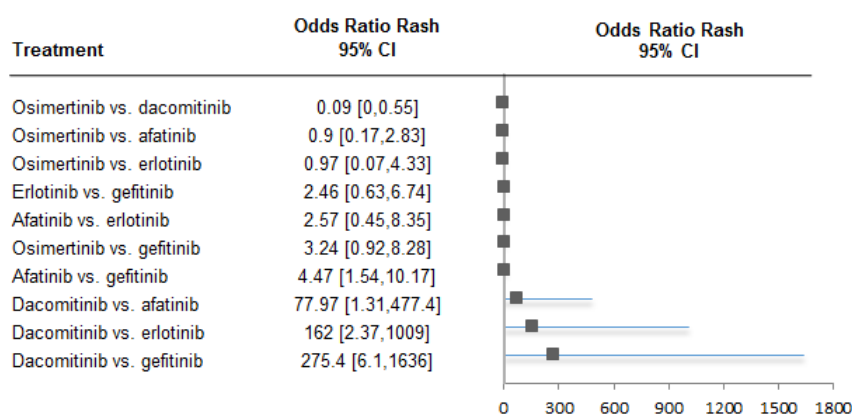
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo zakwalifikowania jako najlepsza interwencja zależenia od punktu końcowego na podstawie meta analizy sieciowej Holleman 2019

Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa dokonano metaanalizy sieciowej w zakresie szansy wystąpienia dwóch zdarzeń uznawanych za najczęstsze w przypadku stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR: biegunki i wysypki. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między ozymertynibem a gefitynibem, erlotynibem i afatynibem. Szczegóły przedstawiono na poniższych wykresach.



Rysunek 6. Wyniki metaanalizy sieciowej Holleman 2019 w zakresie częstości występowania biegunki



Rysunek 7. Wyniki metaanalizy sieciowej Holleman 2019 w zakresie częstości występowania wysypki

3.1.5. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. M. Krzakowski podkreślił, że pomimo iż skuteczność leczenia anty-EGFR (w tym ozymertynibu) nie była oceniana w prospektywnych badaniach klinicznych z losowym doбором chorych w I linii leczenia NDRP, to nie można wykluczyć skuteczności takiego leczenia wśród ocenianej populacji. Wg eksperta, czynnikiem który należy rozważyć przy doborze odpowiedniego leczenia w ocenianym przypadku, jest skuteczność dotychczasowego leczenia pacjenta ozymertynibem.

Prof. P. Krawczyk, powołując się na opublikowane wytyczne kliniczne, zwraca uwagę, że choć w badaniach klinicznych u chorych na NDRP brało udział niewielu pacjentów z płaskonabłonkowym typem nowotworu i mutacją w genie EGFR, to *korzyść z leczenia IKT EGFR u takich chorych nie była mniejsza niż korzyść z tego leczenia odnoszona przez chorych na inne typy NDRP z mutacjami w genie EGFR*, a potwierdzenie tych obserwacji można odnaleźć w opisach przypadków.

Natomiast wg prof. R. Kieszko, który powołuje się na badanie Joshi 2017, skuteczność ozymertynibu jest większa niż w przypadku zastosowania chemioterapii, aczkolwiek nie tak duża jak w przypadku leczenia inhibitorami kinazy tyrozyny EGFR raka gruczołowego z mutacją genu EGFR. Wyniki i metodykę badania Joshi 2017 opisano w rozdziale 3.1.4.

Informacje na podstawie ChPL

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

Tabela 11. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych FLAURA i AURA^a

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często
Zaburzenia oka	Zapalenie rogówki	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki Podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Suchość skóry	Bardzo często
	Zanokcica	Bardzo często
	Świąd	Bardzo często
	Zespół Stevensa- Johnsona	Rzadko
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT	Niezbyt często
Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby leukocytów	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby limfocytów	Bardzo często
	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Bardzo często

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

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

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono alertów dot. bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu.

4. 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.

Udowodniono, że ozymertynib przedłuża okres przeżycia wolnego od progresji w klinicznie istotny sposób w porównaniu z erlotynibem lub gefitynibem, co może przełożyć się na dłuższy czas przeżycia (ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA nie uwzględnia wyników przedstawionych w publikacji Ramalignam 2020). Skuteczność obserwowano niezależnie od przerzutów do OUN i we wszystkich innych podgrupach. Profil bezpieczeństwa i tolerancja ozymertynibu wydają się podobne do innych TKI EGFR (erlotynib i gefitynib), z mniejszą częstością ciężkich działań niepożądanych (CTCAE \geq stopnia 3).

Uważa się, że wyniki badania FLAURA wykazują istotną klinicznie i znaczącą przewagę nad obecnymi standardami leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z NSCLC i mutacją EGFR.

Prof. Maciej Krzakowski: *Ozymertynib jest lekiem anty-EGFR o korzystnym profilu tolerancji (działania nieporządane nie są częste), co powoduje korzystną relację.*

Prof. Paweł Krawczyk: *Ozymertynib w 1. linii leczenia u chorych na NDRP z mutacjami aktywującymi w genie EGFR (bez względu na typ histologiczny NDRP) jest najskuteczniejszym z dostępnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR. Jest to również terapia stosunkowo bezpieczna. W chwili obecnej w większości krajów UE możliwe jest zastosowanie ozymertynibu w 1. linii leczenia zamiast IKT EGFR starszych generacji (erlotynib, gefitynib, afatynib), a zwłaszcza zamiast standardowej chemioterapii u chorych na NDRP z mutacjami w genie EGFR.*

Prof. Robert Kieszko: *Profil bezpieczeństwa powyższej technologii medycznej jest lepszy niż w przypadku chemioterapii.*

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 29.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było określenie rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów chorych na raka płaskonabłonkowego płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8). Skupiono się na leczeniu I linii chorych z płaskonabłonkowym NSCLC z mutacją EGFR (ze szczególnym uwzględnieniem mutacji L858R) oraz z obecnością przerzutów do kości. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): https://ptok.pl/strona_glowna
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/>

Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Treść rekomendacji
PTOK 2019 (Polska) (brak informacji o konfliktach interesów)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w nowotworach płuca i opłucnej oraz śródpiersia</p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. W Polsce obecnie dostępne są inhibitory EGFR I (erlotynib, gefitynib) lub II generacji (afatynib) i III generacji (ozymertynib), inhibitor ALK (kryzotynib) i inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab).</p> <p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</p> <p>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie EGFR powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A). W wytycznych nie wskazano preferowanego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR. Ich skuteczność określono jako podobną, wskazano natomiast na różnice w profilu działań niepożądanych (np. częstsze występowanie biegunek po zastosowaniu afatynibu lub nieprawidłowości w zakresie wskaźników czynności wątroby związane z gefitynibem).</p> <p>U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</p> <p>U chorych na uogólnionego nie drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).</p> <p>Paliatywna RT, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej (objawy zespołu żyły głównej górnej, duszność obturacyjna, krwioplucie, dysfagia, ból). Napromienianie jest również przydatne u chorych z bolesnymi lub groźącymi złamaniami przerzutami w kościach i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).</p> <p><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> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
ESMO 2019 (Europa) (część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów)	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca</p> <p>Wybór strategii terapeutycznej powinien uwzględniać charakterystykę histologiczną i molekularną, wiek, stopień sprawności, schorzenia współistniejące oraz preferencje pacjenta.</p> <p>Pacjenci z płaskonabłonkowym SCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemioterapia 2-lekowa z udziałem pochodnej platyny z dodatkiem trzeciej generacji cytostatyków (gemcytabina, winorelbina, taksany) jest rekomendowana dla pacjentów z zaawansowanym SCC bez poważnych chorób współistniejących i PS 0-2. [I, A];

	<ul style="list-style-type: none"> - Skojarzenie necitumumabu z cisplatyną/gemcytabiną nie zostało uznane za standard w leczeniu przerzutowego SCC i jego zastosowanie należy poddać uważnej ocenie [I, C]; - Skojarzenie pembrolizumabu i karboplatyny z paklitakselem lub nabpaklitakselem stanowi standardowy wybór w przypadku pacjentów przerzutowym SCC [I, A]; - Zastosowanie atezolizumabu z karboplatyną i nabpaklitakselem jest opcją terapeutyczną w przerzutowym SCC [I, B]; - Również inne skojarzenia chemioterapii opartej na związku platyny i leku z grupy inhibitorów anty-PD-L1 będą bardziej skuteczne od standardowej chemioterapii opartej na związku platyny i w przypadku braku przeciwwskazań powinno być preferowane u pacjentów z PS 0-1 i ekspresją PD-L1 < 50%; - Nivolumab i ipilimumab stanowią opcję terapeutyczną u chorych z dużym obciążeniem mutacjami (wysoki wskaźnik TMB), jednak nie są zarejestrowane przez EMA [I, A] <p>Pacjenci z mutacją genu EGFR – I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekomendowaną opcją leczenia I linii jest erlotynib, gefitynib lub afatynib [I, A] lub dakomitynib [I, B]. Żaden z tych czterech EGFR TKI nie jest preferowany nad pozostałymi [IV, C]; - Ozymertynib w I linii jest aktualnie uważany za opcję leczenia dla chorych z aktywnymi mutacjami EGFR [I,A]; - Stosowanie EGFR TKI powinno się rozważyć u wszystkich pacjentów z mutacją EGFR, niezależnie od parametrów klinicznych, w tym stanu sprawności pacjenta, płci, ekspozycji na tytoń, histologii i linii leczenia [I, A]; - Erlotynib + bewacyzumab stanowią opcję leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z mutacją EGFR [II, B]; - Ramucirumab z erlotynibem wykazują wydłużenie PFS względem erlotynibu oraz placebo, ale dane są nadal niedojrzałe, a terapia nie jest zarejestrowana przez EMA [II, B]; - Dodanie karboplatyny i pemetreksedu do gefitynibu stanowi opcję pierwszego rzutu u pacjentów z guzami z mutacją EGFR, ale terapia nie jest zatwierdzona przez EMA [I, B]. <p>Przerzuty do kości</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kwas zoledronowy zmniejsza ryzyko SRE (złamania patologiczne, radioterapia/operacja związana z układem kostnym lub zespół ucisku rdzenia kręgowego) [II, B] i jest zalecany w przypadku choroby z przerzutami do kości w stadium IV [I, B] - Denosumab jest preferowany nad kwasem zoledronowym w raku płuc w zakresie zapobiegania SRE [II, B] i jest zalecany u wybranych pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc z przerzutami do kości [I, B] - W przypadku nieskomplikowanych bolesnych przerzutów do kości zaleca się leczenie pojedynczą frakcją EBRT, zamiast napromieniania frakcjonowanego. [I, A] <p><i>Poziomy dowódów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Stopnie rekomendacji:</u> 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> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>NCCN 2020 (Stany Zjednoczone) (część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w niedrobnokomórkowym raku płuca</p> <p>W przypadku pacjentów z płaskonabłonkowym NSCLC i obecnością mutacji genu EGFR potwierdzonej przed rozpoczęciem leczenia zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preferowanym lekiem jest ozymertynib (kategoria 1); Innymi opcjami terapeutycznymi są: erlotynib, afatynib, gefitynib, dakomitynib (kategoria 1) lub erlotynib + ramucirumab (kategoria 2A); - W wybranych przypadkach opcją terapeutyczną jest skojarzenie erlotynibu i bewacyzumabu (kategoria 2B). <p>U pacjentów z NSCLC w przypadku przerzutów do kości zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stabilizację ortopedyczną oraz napromienianie wiązką zewnętrzną, jeżeli występuje ryzyko złamania (kategoria 2A); - należy rozważyć zastosowanie bisfosfonianów lub denosumabu (kategoria 2A) <p><i>Kategoria: 1 – w oparciu o dowody wysokiej jakości, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący zasadności zastosowania interwencji; 2A - w oparciu o dowody niższego poziomu wiarygodności, występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący zasadności zastosowania interwencji; 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu wiarygodności, występuje konsensus NCCN dotyczący zasadności zastosowania interwencji; 3 – dowody niezależnie od poziomu dowodów; występuje niezgodność dotycząca zasadności zastosowania interwencji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: NCCN</i></p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; NSCLC – (ang.) non-small-cell lung carcinoma, EGFR TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR; RT – radioterapia, CHT – chemioterapia; SRS – radioterapia stereotaktyczna; SRE – (ang.) skeletal-related event, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PS – (ang. performance status) stan sprawności; TMB – ang. tumour mutational burden, wysokie obciążenie mutacjami

Opis odnalezionych wytycznych

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 NSCLC z mutacją EGFR są inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR I lub II generacji, tj. afatynib, gefitynib, erlotynib. Wytyczne te wskazują też na możliwość zastosowania ozymertynibu. Wszystkim tym lekiem przypisano taki sam poziom zaleceń (IA). Wytyczne ESMO 2019 wskazują również na możliwość zastosowania innego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR – dakomitynibu, jednak z niższą siłą zaleceń (IB). 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 inhibitorami 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.

W przypadku przerzutów do kości wytyczne ESMO 2019 i NCCN 2020 rekomendują stosowanie denosumabu, przy czym ESMO zaleca stosowanie denosumabu nad kwasem zoledronowym. Jest to jednak leczenie stosowane jedynie w celu zapobiegania lub opóźniania powikłań kostnych.

Opinie ekspertów

Prof. Krawczyk w przesłanej opinii zaznaczył, że: *Z uwagi na brak możliwości leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego z mutacjami w genie EGFR za pomocą IKT EGFR w ramach programu lekowego B6, chorzy tacy nie są w Polsce badani (przypis analityka) pod kątem wystąpienia mutacji w tym genie. W ramach przekazanej opinii prof. Krawczyk wskazał następujące interwencje stosowane w ocenianym wskazaniu: chemioterapia z wykorzystaniem związków platyny i winorelbiny oraz pembrolizumab w przypadku ekspresji PD-L1 na ponad 50% komórek nowotworowych. Jednocześnie profesor zauważył: Jest to oczywiście postępowanie błędne wynikające z obostrzeń finansowych – diagnostyka mutacji w genie EGFR jest nieopłacalna u chorych na raka płaskonabłonkowego z uwagi na jej niezmiernie rzadkie występowanie. Chemioterapia u chorych na NDRP z mutacjami w genie EGFR jest zdecydowanie mniej skuteczna od leczenia IKT EGFR, a immunoterapia jest zupełnie nieskuteczna z uwagi na niskie obciążenie mutacjami komórek nowotworowych u chorych z mutacjami kierującymi, w tym u chorych z mutacjami w genie EGFR.*

Konsultant Krajowy prof. Krzakowski w przesłanej opinii wskazuje natomiast obecną praktykę w Polsce w zaawansowanym płaskonabłonkowym raku płuca (I linia leczenia): chemioterapia 2-lekowa z udziałem pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i gemcytabiny, winorelbiny lub paklitakselu. Prof. Krzakowski zaznaczył, że *U części chorych z powodu przeciwwskazań do wielolekowej chemioterapii, stosowana jest monoterapia gemcytabiną i winorelbina. Chorzy na płaskonabłonkowego raka płuca mogą otrzymywać immunoterapię pembrolizumabem podczas I linii leczenia, co dotyczy jedynie osób z wysoką ekspresją PD-L1 (wysoka ekspresja PD-L1 wyklucza uzyskanie korzyści w następstwie leczenia anty-EGFR).*

Konsultant Wojewódzki prof. Robert Kieszko jako jedyną możliwą alternatywną opcję leczenia wskazuje chemioterapię opartą o pochodną platyny, najczęściej w Europie będzie to dublet cisplatyna i navelbine 4 cykle leczenia. Wskazuje przy tym, że *W przypadku zaawansowanego (IV stopień) raka płaskonabłonkowego płuc w przypadku obecności czynnika predykcyjnego – ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworu TC> 50%, można zastosować pembrolizumab w pierwszej linii leczenia. Jednak w powyższej sytuacji mamy do czynienia z obecnością mutacji genu EGFR co wyklucza możliwość zastosowania immunoterapii.*

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

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 z niższą siłą zaleceń niż pozostałe inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR przez ESMO.

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 aktywującą mutacją 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.

Jak wskazano w rozdziale 2 niniejszy raport 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.

6. Konkurencyjność cenowa

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 mies.) wymaga zastosowania 90 tabl. po 80 mg leku Tgarisso. Koszt jednego opakowania zawierającego 30 tabletek po 80 mg na podstawie zlecenia wynosi [redacted] brutto, natomiast koszt 3-miesięcznej terapii podany w zleceniu to [redacted] brutto dla jednego pacjenta. [redacted].

Jako technologie alternatywne przyjęto erlotynib, gefitynib oraz afatynib wskazane przez odnalezione wytyczne praktyki klinicznej. Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 5. Podobnie jak Tagrisso, leki te: erlotynib (produkt leczniczy Tarceva), gefitynib (produkty lecznicze Gefitinib Accord, Gefitinib Alvogen, Gefitinib Genoptim, Gefitinib Glenmark, Gefitinib Krka, Gefitinib Mylan, Gefitinib Sandoz, Iressa) oraz afatynib (produkt leczniczy Giotrif) są refundowane w ramach programu lekowego B.6, zatem koszt komparatorów przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ. Jedynie w przypadku gefitynibu możliwe było wykorzystanie ceny pochodzącej 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 mies., tzn. za okres wrzesień 2019 r. – luty 2020 r.). 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 2020 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.

Porównanie kosztów terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ceny i koszty produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) i technologii alternatywnych

Produkt leczniczy	Źródła danych	Cena leku brutto za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt brutto 3-miesięcznej (90 dni)^{^^} terapii [PLN]
Tagrisso (ozymertynib) tabl. powl., 80 mg, 30 szt.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tarceva (erlotynib) tabl. powl. 150 mg, 30 szt.	Obwieszczenia MZ	8 618,40**	25 855,20
	Zlecenie MZ***	[redacted]	[redacted]
Giotrif (afatynib) tabl. powl., 40 mg, 28 szt.	Obwieszczenie MZ	8 334,90**	26 790,75
gefitynib^	Komunikat DGL	Cena za 1 mg: 0,18	4 050,00

** cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%))

***w przypadku leku Tarceva (erlotynib) wykorzystano dane ze zlecenia MZ o numerze BIP 145/2019

^Komunikat DGL podaje koszt za 1 mg substancji czynnej

^^zgodnie z założeniami na podstawie zlecenia MZ

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku, gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, 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 instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

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

W ramach prac nad niniejszym raportem otrzymano m.in. opinię prof. Krzakowskiego, w której ekspert wskazał liczebność populacji docelowej na poniżej 10 chorych rocznie, zwracając uwagę na incydentalne występowanie mutacji w genie EGFR, w tym substytucji w genie 21. u chorych na płaskonabłonkowego raka płuc. Pozostali eksperci nie przedstawili oszacowań, podkreślili natomiast również, że jest to niezmiernie rzadka sytuacja kliniczna, również ze względu na fakt, że pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym nie są zazwyczaj poddawani badaniom pod kątem obecności mutacji w genie EGFR.

Zgodnie z powyższym w niniejszym opracowaniu przyjęto liczebność populacji docelowej w wysokości 10 pacjentów rocznie. Należy mieć na względzie, że oszacowania te mają charakter maksymalny. Założenia dotyczące dawkowania i przyjętych danych kosztowych są analogiczne do opisanych w rozdziale 6. Wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Oszacowanie kosztów 3 mies. terapii populacji docelowej wg danych eksperta

Produkt leczniczy	Źródła danych	Koszt brutto 3 mies. terapii 10 pacjentów [PLN]
Tagrisso (ozymertynib) tabl. powł., 80 mg, 30 szt.	████████████████████	████████
Tarceva (erlotynib) tabl. powł. 150 mg, 30 szt.	Obwieszczenia MZ	258 552,00
	Zlecenie MZ**	████████
Giotrif (afatynib) tabl. powł., 40 mg, 28 szt.	Obwieszczenie MZ	267 907,50
gefitynib	Komunikat DGL	40 500,00

**w przypadku leku Tarceva (erlotynib) wykorzystano dane ze zlecenia MZ o numerze BIP 145/2019

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

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, istniejącej umowy podziału ryzyka, 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

Holleman 2019	Holleman M. et al. First-line tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis, <i>OncoTargets and Therapy</i> 2019; 12: 1413–1421.
Joshi 2017	Joshi A. et al. EGFR mutation in squamous cell carcinoma of the lung: does it carry the same connotation as in adenocarcinomas?, <i>OncoTargets and Therapy</i> 2017 Mar 28;10:1859-1863
Leighl 2020	Leighl NB. et al. Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFRmutated advanced non-small-cell lung cancer, <i>European Journal of Cancer</i> , 2020 Jan;125:49-57
Noronha 2013	Noronha V. et al. EGFR Mutations in Indian Lung Cancer Patients: Clinical Correlation and Outcome to EGFR Targeted Therapy, <i>PLoS One</i> . 2013 Apr 19;8(4):e61561
Planchard 2019	Planchard D. et al. Postprogression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 2019 Apr 1;25(7):2058-2063
Ramalingam 2020	Ramalingam S.S. et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2020; 382:41-50
Shoji 2020	Shoi S. et al. First-line osimertinib treatment in patients with lung squamous cell carcinoma harboring active epidermal growth factor receptor mutations, <i>Lung Cancer</i> , 2020 Feb;140:113-115
Soria 2018	Soria J. C. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2018; 378:113-125

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2019	2019 Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Ann Oncol</i> (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237
NCCN 2020	2020 Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2020 – February 11, 2020
PTOK 2019	Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, tłumaczenie pracy: Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. <i>Cancer of the lung, pleura and mediastinum. Oncol Clin Pract</i> 2019; 15.

Pozostałe publikacje

ChPL Tagrisso	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso, data ostatniej aktualizacji: 25.02.2020
EPAR 2018	Assessment report. Tagrisso, Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0019, 26 April 2018
Lopes 2015	Lopes G.L. et al., Identifying activating mutations in the EGFR gene: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cancer. <i>J Bras Pneumol</i> . 2015 Jul-Aug;41(4):365-75

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 04.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]	131517
2	Search ((lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract]) OR bronchial[Title/Abstract]	1034589
3	Search ("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) AND (((lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract]) OR bronchial[Title/Abstract])	18170
4	Search ((squamous[Title/Abstract]) OR epidermoid[Title/Abstract]) OR planocellular[Title/Abstract]	143417
5	Search ((cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR carcinomas[Title/Abstract]	2083501
6	Search (((((squamous[Title/Abstract]) OR epidermoid[Title/Abstract]) OR planocellular[Title/Abstract])) AND (((lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract]) OR bronchial[Title/Abstract])) AND (((cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR carcinomas[Title/Abstract]))	20410
7	Search (((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) AND (((lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract]) OR bronchial[Title/Abstract]))) OR (((((squamous[Title/Abstract]) OR epidermoid[Title/Abstract]) OR planocellular[Title/Abstract])) AND (((lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract]) OR bronchial[Title/Abstract])) AND (((cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR carcinomas[Title/Abstract]))	29123
8	Search "osimertinib" [Supplementary Concept]	413
9	Search osimertinib[Title/Abstract]	891
10	Search Tagrisso[Title/Abstract]	18
11	Search AZD9291[Title/Abstract]	170
12	Search mereletinib[Title/Abstract]	2
13	Search (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR osimertinib[Title/Abstract]) OR Tagrisso[Title/Abstract]) OR AZD9291[Title/Abstract]) OR mereletinib[Title/Abstract]	1013
14	Search ((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) AND (((lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract]) OR bronchial[Title/Abstract]))) OR (((((squamous[Title/Abstract]) OR epidermoid[Title/Abstract]) OR planocellular[Title/Abstract])) AND (((lung[Title/Abstract]) OR pulmonary[Title/Abstract]) OR bronchial[Title/Abstract])) AND (((cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR carcinomas[Title/Abstract]))) AND (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR osimertinib[Title/Abstract]) OR Tagrisso[Title/Abstract]) OR AZD9291[Title/Abstract]) OR mereletinib[Title/Abstract]))	25

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 04.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp non small cell lung cancer/	94747
2	non-small cell.ab,kw,ti.	101590
3	non-small-cell.ab,kw,ti.	101590
4	non small cell.ab,kw,ti.	101590
5	2 or 3 or 4	101590
6	lung.ab,kw,ti.	856669
7	pulmonary.ab,kw,ti.	699648
8	bronchial.ab,kw,ti.	103432
9	6 or 7 or 8	1383158
10	cancer.ab,kw,ti.	2412363
11	carcinoma.ab,kw,ti.	791105
12	carcinomas.ab,kw,ti.	153237

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
13	10 or 11 or 12	2880960
14	exp squamous cell carcinoma/	162689
15	9 and 14	26335
16	squamous.ab,kw,ti.	185393
17	epidermoid.ab,kw,ti.	11163
18	planocellular.ab,kw,ti.	147
19	16 or 17 or 18	195326
20	5 or 19	282901
21	9 and 13 and 20	121879
22	1 or 15 or 21	164937
23	exp osimertin b/	3018
24	osimertin b.ab,kw,ti.	1959
25	Tagrisso.ab,kw,ti.	32
26	AZD9291.ab,kw,ti.	348
27	mereletinib.ab,kw,ti.	2
28	23 or 24 or 25 or 26 or 27	3177
29	22 and 28	2653
30	limit 29 to (human and embase)	1581
31	16 or 17 or 18	195326
32	9 and 13 and 31	35319
33	15 or 32	41917
34	28 and 33	152

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 04.05.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cel] explode all trees	2792
#2	(lung):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	67376
#3	(pulmonary):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48832
#4	(bronchial):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8564
#5	#2 OR #3 OR #4	98801
#6	#1 AND #5	547
#7	(squamous):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9683
#8	(epidermoid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	214
#9	(planocellular):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#10	#7 OR #8 OR #9	9806
#11	(cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	151381
#12	(carcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	38661
#13	#11 OR # 12	567332

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	#10 AND #5 AND #13	2800
#15	#6 OR #14	2881
#16	(osimertinib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	196
#17	(Tagrisso):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37
#18	(AZD9291):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	87
#19	(mereletinib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	203
#21	#15 AND #20	29

9.2. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)

Kryteria RECIST stanowią podstawę oceny odpowiedzi na leczenie w terapii guzów litych. W badaniu FLAURA stosowano wersję kryteriów RECIST 1.1. W poniższych tabelach przedstawiono kryteria odpowiedzi zmian mierzalnych, niemierzalnych i odpowiedzi ogólnej.

Tabela 18. Kryteria odpowiedzi – zmiany mierzalne

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
CR – odpowiedź całkowita	Zanik wszystkich zmian mierzalnych. Redukcja wymiaru patologicznych węzłów chłonnych (mierzalnych i niemierzalnych) < 10 mm w osi krótkiej.
PR – odpowiedź częściowa	Redukcja sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej.
PD – progresja choroby	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ względem najmniejszej sumy ww. wymiarów osiągniętej w okresie badania. oraz Bezwzględny wzrost sumy wymiarów musi wynosić ≥ 5 mm. lub Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.
SD – stabilna choroba	Zmiana sumy wymiarów zmian mierzalnych niespełniająca kryteriów PR i PD.

Tabela 19. Kryteria odpowiedzi – zmiany niemierzalne

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
CR – odpowiedź całkowita	Zanik wszystkich zmian niemierzalnych oraz normalizacja poziomu markerów nowotworowych. Wszystkie węzły chłonne muszą mieć wymiary niepatologiczne (< 10 mm w krótkiej osi).
Nie CR/Nie PD	Utrzymywanie się jednej lub większej liczby zmian niemierzalnych i/lub poziomu markerów nowotworowych ponad normę.
PD – progresja choroby	Pojawienie się nowej zmiany i/lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych.

Tabela 20. Kryteria odpowiedzi – odpowiedź ogólna

Rodzaj odpowiedzi	Definicja		
	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Wystąpienie nowej zmiany
CR – odpowiedź całkowita	CR	CR	NIE
PR – odpowiedź częściowa	CR	Nie CR/Nie PD	NIE
	CR	Brak oceny	NIE
	PR	Nie PD lub brak oceny	NIE
SD – stabilna choroba	SD	Nie PD lub brak oceny	NIE
PD – progresja choroby	PD	Każda odpowiedź	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	PD	TAK/NIE
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	TAK
Brak oceny	Brak oceny wszystkich zmian	Nie PD	NIE

Źródło: RECIST 1.1