



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tagrisso (ozymertynib)
we wskazaniu:
rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8)
z obecnością mutacji c.2316C>A

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

Nr: OT.422.45.2020

Data ukończenia: 20.05.2020 r.

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).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

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

RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
SD	choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i>)
T790M	mutacja T790M w genie EGFR
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	14
2.3. Oceniana technologia	15
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	16
3.1. Przegląd Agencji.....	16
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	16
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	17
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	17
3.2. Dodatkowe informacje.....	19
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	20
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	21
6. Konkurencyjność cenowa	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	25
8. Piśmiennictwo.....	26
9. Załączniki	28
9.1. Kryteria włączenia do programu lekowego.....	28
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji.....	28

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.04.2020 r., znak PLD.4530.996.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 28.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: **lek przeznaczony do stosowania w ramach I linii leczenia (pacjent nieleczony wcześniej systemowo); mutacja w genie EGFR: p.Pro772His (c.2316C>A).**

W dniu 07.05.2020 r. Agencja zwróciła się do Ministerstwa Zdrowia z prośbą o przedstawienie informacji dotyczącej eksonu, w którym występuje mutacja EGFR oraz przedstawienie przeciwwskazań, do zastosowanie aktualnie refundowanych technologii medycznych. W odpowiedzi na powyższą prośbę, MZ w dniu 08.05.2020 r. pismem znak PLD. 4530.996.2020.2.AK przekazało następujące dane:

„Zgodnie z informacją dotyczącą przedmiotowej mutacji zawartą we wniosku oraz zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej Instytutu Sangera, <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=171658692>, przedmiotowa mutacja obecna jest w eksonie 20.

Jednocześnie, zgodnie z informacją zawartą we wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku Tagrisso, będącym podstawą zlecenia, u pacjenta nie jest zasadne zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, a zgodnie z danymi literaturowymi, zastosowanie ozymertynibu jest postępowaniem z wyboru w przypadku stwierdzenia rzadkich mutacji w genie EGFR.”

Aktualnie w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) w leczeniu chorych z NDRP z mutacją EGFR w ramach I linii finansowane są: erlotynib, gefitynib oraz afatynib. Na podstawie informacji otrzymanych przez AOTMiT nie można jednoznacznie wskazać, czy pacjent kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym. Warto zaznaczyć, że mutacja w eksonie 20 nie stanowi kryterium wyłączenia z w/w programu lekowego (patrz Załącznik 9.1.).

Agencja zwróciła się z pytaniem do ekspertów klinicznych, czy występująca u chorego mutacja stanowi przeciwwskazanie do zastosowania TKI I lub II generacji (erlotynib, gefitynib, afatynib):

- **Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski:** *“Bardzo niewielka częstość w/w mutacji w genie EGFR nie pozwala ocenić – w sposób przekonujący – wrażliwości na inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR I lub II generacji. Doświadczenia – związane z innymi mutacjami rzadko występującymi – mogą pośrednio świadczyć o pewnej wrażliwości na afatynib.”*

Problem zdrowotny

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

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

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

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

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. dotyczących stosowania ozymertynibu w populacji chorych z NDRP z mutacją w genie EGFR p.Pro772His (c.2316C>A) w eksonie 20.

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

Cel i metodyka badania Fang 2019:

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

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

Wyniki:

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

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

Wnioski:

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

Cel i metodyka badania Veggel B 2019:

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

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

Wyniki

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

Wnioski

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

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso jest szersze niż wskazanie, którego dotyczy niniejsze opracowanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako

pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Według prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego relacja korzyści do ryzyka stosowania leku nie jest możliwa do oszacowania ze względu na brak danych odnośnie wartości ozymertynibu w danej sytuacji.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, opinię eksperta oraz informacje wskazane w zleceniu MZ, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

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

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: < 5 pacjentów (prof. M. Krzakowski). Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDACTED] PLN brutto.

Uwagi dodatkowe

W ramach analizy problemu zdrowotnego oraz przeprowadzonego wyszukiwania, nie odnaleziono informacji na temat mutacji występującej u pacjenta z niniejszego wniosku. W związku z powyższym wnioskowanie odnośnie związku między obecnością danej mutacji a wpływem na skuteczność leczenia ozymertynibem i innymi TKI EGFR jest ograniczone. Potwierdza to także opinia eksperta prof. Krzakowskiego (patrz rozdz. 3.2.).

Rejestracja przez EMA produktu leczniczego Tagrisso w leczeniu I linii NDRP została oparta na badaniu FLAURA, porównującym skuteczność ozymertynibu do TKI EGFR I generacji (erlotynibu/gefitynibu). Do badania FLAURA kwalifikowano chorych z potwierdzoną obecnością **jednej z dwóch najczęściej występujących mutacji w genie kodującym EGFR: Exdel19 - delecja w eksonie 19 lub L858R - substytucja w eksonie 21 L858R.**

W trakcie oceny leku Tagrisso, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) w dokumencie EMA/396618/2018 uznał, że stosowanie produktu Tagrisso **nie powinno być ograniczone** do mutacji Ex19del lub L858R. Stwierdzono, że nie jest spodziewana mniejsza skuteczność ozymertynibu w przypadku innych mutacji. W dokumencie zwrócono uwagę, że inne leki z grupy TKI EGFR nie posiadają ograniczeń do stosowania w określonych mutacjach EGFR, pomimo niewielu danych klinicznych lub ich braku w przypadku rzadkich mutacji

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.04.2020 r., znak PLD.4530.996.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 28.04.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: **lek przeznaczony do stosowania w ramach I linii leczenia (pacjent nieleczony wcześniej systemowo); mutacja w genie EGFR: p.Pro772His (c.2316C>A).**

W dniu 07.05.2020 r. Agencja zwróciła się do Ministerstwa Zdrowia z prośbą o przedstawienie informacji dotyczącej eksonu, w którym występuje mutacja EGFR oraz przedstawienie przeciwwskazań, do zastosowanie aktualnie refundowanych technologii medycznych. W odpowiedzi na powyższą prośbę, MZ w dniu 08.05.2020 r. pismem znak PLD. 4530.996.2020.2.AK przekazało następujące dane:

„Zgodnie z informacją dotyczącą przedmiotowej mutacji zawartą we wniosku oraz zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej Instytutu Sangera, <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/mutation/overview?id=171658692>, przedmiotowa mutacja obecna jest w eksonie 20.

Jednocześnie, zgodnie z informacją zawartą we wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku Tagrisso, będącym podstawą zlecenia, u pacjenta nie jest zasadne zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, a zgodnie z danymi literaturowymi, zastosowanie ozymertynibu jest postępowaniem z wyboru w przypadku stwierdzenia rzadkich mutacji w genie EGFR.”

Aktualnie w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) w leczeniu chorych z NDRP z mutacją EGFR w ramach I linii finansowane są: erlotynib, gefitynib oraz afatynib. Na podstawie informacji otrzymanych przez AOTMiT nie można jednoznacznie wskazać, czy pacjent kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym. Warto zaznaczyć, że mutacja w eksonie 20 nie stanowi kryterium wyłączenia z w/w programu lekowego (patrz Załącznik 9.1.).

Agencja zwróciła się z pytaniem do ekspertów klinicznych, czy występująca u chorego mutacja stanowi przeciwwskazanie do zastosowania TKI I lub II generacji (erlotynib, gefitynib, afatynib):

- **Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski:** *“Bardzo niewielka częstość w/w mutacji w genie EGFR nie pozwala ocenić – w sposób przekonujący – wrażliwości na inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR I lub II generacji. Doświadczenia – związane z innymi mutacjami rzadko występującymi – mogą pośrednio świadczyć o pewnej wrażliwości na afatynib.”*

Informacje na temat działania TKI I i II generacji wobec mutacji w eksonie 20 na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego:

Wobec guzów NDRP z insercjami w eksonie 20 obserwowano ograniczoną aktywność kliniczną i niekliniczną afatynibu (ChPL Giotrif), natomiast insercje w eksonie 20 związane są z mechanizmami oporności na gefitynib (ChPL Iressa). Ponadto w ChPL Giotrif (afatynib) przedstawiono następujące informacje: „U pacjentów z guzami z insercjami w eksonie 20 (N=23) potwierdzony ORR wynosił 8,7%, a mediana trwania odpowiedzi wynosiła 7,1 miesiąca.” W ChPL Tarceva (erlotynib) nie podano informacji na temat działania leku wobec mutacji w eksonie 20¹.

¹ [ChPL Giotrif](#) (dostęp: 14.05.2020), [ChPL Iressa](#) (dostęp: 14.05.2020), [ChPL Tarceva](#) (dostęp: 14.05.2020)

W Agencji oceniano niniejszy produktu leczniczy Tagrisso (ozymertynib):

- W 2020 roku we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) - mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 95/2020]. Ocena w toku.
- w 2020 roku we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34.8) - mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 66/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 84/2020, RPA 36/2020].
- **w 2020 roku dwa zlecenia we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - z mutacją w genie EGFR (ekson 20)**, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 65/2020, 58/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 71/2020 72/2020, RPA 34/2020 i 35/2020].
- w 2019 roku we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) - rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 206/2019]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 318/2019, RPA 81/2019].
- w 2019 roku we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), w ramach programu lekowego: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) AWA Nr: OT.4331.7.2019 [AOTMiT BIP 53/2019]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 39/2019, RPA 37/2019].
- w 2017 roku we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0) AWA Nr: OT.4331.7.2017 [AOTMiT BIP 037/2017]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 48/2017, RPA 30/2017].

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

2.1. Problem zdrowotny

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

Definicja

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

Typy histologiczne raka płuca

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

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność

do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość. Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na:

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

Źródło: AWA OT.4331.7.2019

Klasyfikacja

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

- **gruczolakorak (~40%)** – najczęściej w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc). W mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet.
- **płaskonabłonkowy (~30%)** – bardzo silnie związany z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w mięszu płucnym
- **rak wielkokomórkowy** – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku.

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

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

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

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

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

Typy		Odmiany
Rak płaskonabłonkowy		- brodawkowy - jasnokomórkowy - z drobnych komórek - podstawnokomórkowy
Raki gruczołowe (wg IASLC 2011)	- zmiana przedinwazyjna <ul style="list-style-type: none"> • nietypowa hiperplazja gruczołowa • gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) - gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania lepidic, pęcherzykowego, brodawkowego, mikrobrodawkowego, litego z wytwarzaniem śluzu) - inne postacie gruczolakoraka	- syngnetowatokomórkowy
Rak wielkokomórkowy		- z cechami neuroendokrynności - mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności - podstawnokomórkowy - rak limfoepitelioidalny - jasnokomórkowy - z fenotypem prążkowanokomórkowym
Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy		
Rak drobnokomórkowy		- złożony

Typy	Odmiany
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego	- pleomorficzny - wrzecionowatokomórkowy - olbrzymiokomórkowy - mięsakorak - blastoma płuc
Rakowiaki	- typowy - atypowy
Raki z gruczołów typu śliniankowego	- śluzowo-naskórkowy - gruczołowo-torbielowaty - inne
Raki niesklasyfikowane	

źródło: AWA OT.4331.7.2019

EGFR

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

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

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

Źródło: AWA OT.4331.7.2019; Krawczyk 2014

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

Ekson genu EGFR	Kodon genu EGFR	Mutacja	Substytucje nukleotydowe	Szacowana częstość występowania wśród mutacji EGFR (%)
18.	E709	p.E709K	c.2125G>A	1
		p.E709A	c.2126A>C	
		p.E709G	c.2126A>G	
		p.E709V	c.2126A>T	
		p.E709D	c.2127A>C	
		p.E709Q	c.2127A>T	
	G719	p.G719S	c.2155G>A	2–5
		p.G719A	c.2156G>C	
		p.G719C	c.2155G>T	
		p.G719D	c.2156G>A	
19.	K739	Insercje 18-pz		1
	I740			
	P741			
	V742			
	A743			
	I744			
	E746	Delecje (pz)		45

Ekson genu <i>EGFR</i>	Kodon genu <i>EGFR</i>	Mutacja	Substytucje nukleotydowe	Szacowana częstość występowania wśród mutacji <i>EGFR</i> (%)
	L747	9		
	R748	12		
	E749	15		
	A750	18		
	T751	24		
	S752			
	P753			
20.	S768	Insercje (pz)		4–10
	V769			
	D770			
	N771			
	P772			
	H773			
	V774			
	S768	p.S768I	c.2303G>T	1–2
	T790	p.T790M	c.2369C>T	2
	21.	L858	p.L858R	c.2573T>G
p.L858M			c.2572C>A	2–5
L861			p.L861Q	
		p.L861R	c.2582T>G	

Źródło: Krawczyk 2014; pz — pary zasad

Etiologia i patogenez

Dominującym czynnikiem etiologicznym w rozwoju raka płuca są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Czynne palenie tytoniu jest przyczyną ok. 90% zachorowań. Zaprzestanie palenia powoduje stopniowe, lecz trwające nawet do kilkunastu lat, zmniejszanie się ryzyka zachorowania, które jednakże nigdy nie powraca do poziomu charakterystycznego dla osób, które nigdy nie paliły. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy także osób narażonych na działanie dymu tytoniowego wskutek biernego palenia. Szacuje się, że biernie palenie jest przyczyną ok. 33% zachorowań na raka płuca u osób niepalących, lecz mieszkających z palaczami tytoniu i około 25% zachorowań wśród pozostałych osób niepalących.

Inne czynniki, takie jak predyspozycje genetyczne, czy narażenie na radon, azbest, przemysłowe zanieczyszczenia powietrza, metale ciężkie, promieniowanie jonizujące, czy też niektóre substancje chemiczne mają znacznie mniejsze znaczenie w etiologii raka płuca. Część spośród wymienionych czynników może nasilać działanie rakotwórcze substancji zawartych w dymie tytoniowym.

Rak płuca rozwija się prawdopodobnie z komórki macierzystej zdolnej do wielokierunkowego różnicowania. W normalnych warunkach różnicuje się ona w kierunku komórek wyściełających drogi oddechowe, pneumocytów I lub II typu. Rozwój raka płuca jest związany z zaburzeniami molekularnymi, a w szczególności z mutacjami protoonkogenów i genów supresorowych.

Źródło: AWA OT.4331.7.2019

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę 31% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 15,9% u kobiet. Poniżej w tabelach przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań i zgonów na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2015-2016.

Tabela 3. Zachorowalność na raka płuca w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	15 705	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681
Kobiety	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322
Ogółem	20 315	20 045	20 232	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003

Tabela 4. Umieralność na raka płuc w Polsce do 2014 roku, dane KRN (ICD10: C34)

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Mężczyźni	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827
Kobiety	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349
Ogółem	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628	23 176

Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu raka płuca w Polsce w 2014 roku wynosiły u mężczyzn 49,76/100 000, u kobiet 17,99 na 100 000.

Źródło: AOTMiT AWA OT.4351.7.2017

Rokowanie

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

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

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

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

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Uzasadnienie	„Wszystkie – wymienione – sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu”

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065*
Wnioskowane wskazanie	Rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A Dodatkowe informacje: lek przeznaczony do stosowania w ramach I linii leczenia (pacjent nieleczony wcześniej systemowo); mutacja w genie EGFR: p.Pro772His (c.2316C>A) w eksonie 20
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy TAGRISSO w monoterapii jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR). ▪ leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.
Wnioskowane dawkowanie	1 tabletką 80 mg raz na dobę
Droga podania	Doustne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: ChPL Tagrisso (dostęp 05.05.2020 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:

Rejestracja przez EMA produktu leczniczego Tagrisso w leczeniu I linii NDRP została oparta na badaniu FLAURA, porównującym skuteczność ozymertynibu do TKI EGFR I generacji (erlotynibu/gefitynibu). Do badania FLAURA kwalifikowano chorych z potwierdzoną obecnością **jednej z dwóch najczęściej występujących mutacji w genie kodującym EGFR: Exdel19 - delecja w eksonie 19 lub L858R - substytucja w eksonie 21 L858R.**

W trakcie oceny leku Tagrisso, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) w dokumencie EMA/396618/2018 uznał, że stosowanie produktu Tagrisso **nie powinno być ograniczone** do mutacji Ex19del lub L858R. Stwierdzono, że nie jest spodziewana mniejsza skuteczność ozymertynibu w przypadku innych mutacji. W dokumencie zwrócono uwagę, że inne leki z grupy TKI EGFR nie posiadają ograniczeń do stosowania w określonych mutacjach EGFR, pomimo niewielu danych klinicznych lub ich braku w przypadku rzadkich mutacji².

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tagrisso-h-c-4124-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf (dostęp: 08.05.2020)

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania leku Tagrisso we wskazaniu **rak gruczołowy płuca z mutacją p.Pro772His (c.2316C>A) w genie EGFR (ekson 20)** wykorzystano strategię wyszukiwania, sporządzoną na potrzeby raportu Agencji nr OT.422.22.2020 w ramach wniosków o RDTL w zbliżonych do niniejszego wskazaniach, tj. rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu, rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE -c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGA w eksonie 20)³.

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

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Komentarz
Populacja (P)	Chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacją w genie EGFR p.Pro772His (c.2316C>A) w eksonie 20	Wskazany w zleceniu rak gruczołowy jest jednym z typów NDRP. W obawie przed pominięciem dowodów, zdecydowano na etapie wyszukiwania zdefiniować populację szerszej – jako chorzy z NDRP. Selekcji badań dotyczących chorych z mutacją w genie EGFR w eksonie 20 dokonywano na etapie przeglądu abstraktów i publikacji pełnotekstowych. Ponadto w przypadku, gdy nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości dotyczących populacji wyłącznie z rakiem gruczołowym, uwzględniano badania obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z NDRP, wśród których znajdowali się chorzy z typem rak gruczołowy. W przypadku braku publikacji odnoszących się do wskazanej w zleceniu mutacji, dopuszczono możliwość włączenia badań odnoszących się do innych mutacji w eksonie 20.
Interwencja (I)	Ozymertyn b (produkt leczniczy Tagrisso), w monoterapii, w dawce 80 mg na dobę, w ramach leczenia pierwszej linii	-
Komparator (C)	Dowolny	-
Punkty końcowe (O)	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Rodzaj badania (S)	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; badania eksperymentalne z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	W przypadku braku dowodu wysokiej jakości danych, włączano dowody niższej jakości.
Inne	Publikacje pełnotekstowe, w języku polskim lub angielskim	-

³ Zlecenie nr [58/2020](#) oraz nr [65/2020](#) w BIP AOTMiT

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. dotyczących stosowania ozymertynibu w populacji chorych z NDRP z mutacją w genie EGFR p.Pro772His (c.2316C>A) w eksonie 20.

W związku z powyższym przedstawiono wyniki raportu Agencji nr OT.422.22.2020, dla populacji szerszej niż oceniania – chorych z różnymi mutacjami EGFR w eksonie 20.

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

Fang 2019

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

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

Veggel B 2019

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

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

Ograniczenia jakości badań

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

W ramach analizy problemu zdrowotnego oraz przeprowadzonego wyszukiwania, nie odnaleziono informacji na temat mutacji występującej u pacjenta z niniejszego wniosku. W związku z powyższym wnioskowanie odnośnie związku między obecnością danej mutacji a wpływem na skuteczność leczenia ozymertynibem i innymi TKI EGFR jest ograniczone. Potwierdza to także opinia eksperta prof. Krzakowskiego (patrz rozdz. 3.2.).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Fang 2019:

Wyniki:

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

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wyniki pacjentów leczonych OZM z publikacji Fang 2019.

Pacjent	Wiek [lata]	Wcześniejsze leczenie systemowe	Wcześniejsze leczenie TKI EGFR	Rodzaj mutacji	Odpowiedź na leczenie	PFS [miesiące]
1	63	NIE	NIE	EGFR p.A767_V769dup	PR	6,0
2	59	TAK	NIE	EGFR p.S768_D770dup	PR (leczenie trwa)	14,6
3	69	NIE	NIE	EGFR p.N771	SD	4,9
4	70	TAK	Afatyn b	EGFR p.S768_D770dup	SD (leczenie trwa)	11,2
5	63	TAK	NIE	EGFR p.D770_N771insG	PR	6,4
6	65	NIE	Gefitynib	EGFR p.A763_Y764insFQEA, T90M	PR	5,1

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

Wnioski:

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

Veggel B 2019

Wyniki

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Wyniki pacjentów leczonych OZM z publikacji Veggel B 2019.

Pacjent	Rodzaj mutacji	Odpowiedź na leczenie	PFS [miesiące]
1	p.(His773_Val774delinsLeuMet)	PR	8,3
2	p.(His773delinsTyrAsnProTyr)	SD	3,6
3	p.(Asn771delinsThrHis)	PD	1,2
4	p.(His773_Val774insAlaHis)	SD	6,5
5	p.(Gly779Phe)	SD	2,7
6	p.(Ala767_Val769dup)	SD	8,3
7	p.(Asn771_His773dup)	SD	17,3
8	p.(Ser768_Asp770dup)	SD	3,8
9	p.(Asn771_Pro772insHis)	SD	11,4
10	p.(Asn771_Pro772insArgHis)	SD	9,3
11	p.(Asn771delinsGlyTyr)	SD	12,6
12	p.(Asn771_His773dup)	SD	7,9
13	p.(Ser768_Val769delinsIleLeu)	SD	2,6
14	p.(Ala767_Val769dup)	SD	4,0
15	p.(His773_Val774delinsLeuMet)	SD	3,2
16	p.(His773_Val774insAlaHis)	SD	1,7
17	p.(Val769_Asp770insGlyGly)	SD	3,7
18	p.(Asn771delinsGlyHis)	SD	3,0
19	p.(Val769_Asp770insSerPheLeu)	PD	1,7
20	p.(Ala767_Val769dup)	PD	3,1
21	p.(Ala767_Val769dup)	PD	0,7

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

Wnioski

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

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski:

„Wskazana przez wnioskodawcę mutacja (c.2316C>A) występuje w eksonie 20 genu EGFR i jest niezwykle rzadko stwierdzaną nieprawidłowością genetyczną o nieznanym potencjale aktywującym (podatność na inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR – w wymienionej mutacji była opisywana kazuistycznie). Dodatkowo – wydaje się, że białko p.Pro772His nie jest związane z wymienioną przez wnioskodawcę mutacją. Przedstawienie opinii wymaga uściślenia przez wnioskodawcę związku białka p.Pro772His z wskazaną mutacją. (...)

Ocena nie jest możliwa (...) (brak danych na temat wartości ozymertynibu w wymienionej sytuacji).”

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Tagrisso należą: biegunka, zapalenie jamy ustnej, wysypka, zanokcica, suchość skóry, świąd, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

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

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

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso jest szersze niż wskazanie, którego dotyczy niniejsze opracowanie. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

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

Według prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego relacja korzyści do ryzyka stosowania leku nie jest możliwa do oszacowania ze względu na brak danych odnośnie wartości ozymertynibu w danej sytuacji.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

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

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

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne za pomocą wyszukiwarki internetowej.

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

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2014 (aktualizacja 2019)	<p>U 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 <i>EGFR</i> powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A).</p> <p>U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV</p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważyć 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 (erlotyn b, gefityn b) lub II generacji (afatynib) i III generacji (ozymertynib), inhibitor ALK (kryzotynib) i inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab).</p> <p>Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu. U chorych z aktywującymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie. W wyborze leczenia należy uwzględnić wiek i stan sprawności chorych oraz obecność współwystępujących chorób. W przypadku raków niepłaskonabłonkowych należy określić ewentualną obecność pierwotnych mutacji (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność) w eksonach 18.–21. Genu <i>EGFR</i>, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów <i>ALK</i> i <i>ROS1</i>.</p> <p>Pierwsza linia leczenia systemowego:</p> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <p>Paliatywną CHT u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego można zastosować pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO); ▪ należyjiej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; ▪ nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego; ▪ odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego; ▪ możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>). <p>Chorzy, którzy nie spełniają wszystkich wymienionych wyżej warunków, mogą - w zależności od indywidualnej sytuacji - otrzymać leczenie objawowe lub paliatywną RT. Paliatywna RT, niezależnie od obecności zmian w innych narządach, jest metodą z wyboru u chorych z uciążliwymi dolegliwościami związanymi z szerzeniem się nowotworu w klatce piersiowej.</p> <p>Leczenie ukierunkowane molekularnie</p> <p>Liczne badania z randomizacją i ich metaanalizy wskazują, że u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie <i>EGFR</i> zastosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej (erlotynib - 150 mg dziennie lub gefitynib - 250 mg dziennie) lub drugiej generacji (afatynib - 40 mg</p>

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

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

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

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję, jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazali: chemioterapię 2-lekową z udziałem pochodnej platyny (prof. Krzakowski).

Według wytycznych klinicznych w I linii leczenia NDRP z mutacją w genie EGFR, poza wnioskowaną technologią, można zastosować: afatynib, gefitynib, erlotynib. Warto zauważyć, że afatynib, gefitynib oraz erlotynib są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.6 Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34) w leczeniu chorych z NDRP z mutacją EGFR w ramach I linii. Chemioterapia oparta na pochodnej platyny także jest aktualnie finansowana w omawianym wskazaniu. Ponadto, z informacji otrzymanych od MZ wynika, że istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania. W związku z powyższym w/w technologii nie stanowią technologii alternatywnej dla wnioskowanego leku.

Dodatkowo wytyczne ESMO 2018 wskazują na możliwość zastosowania innego TKI EGFR II generacji – dakomitynibu. Dakomitynib nie jest obecnie finansowany w Polsce. Jednakże zgodnie z jego mechanizmem działania „Dakomitynib jest inhibitorem ludzkich receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (HER) (EGFR/HER1, HER2 i HER4) wykazującym aktywność wobec zmienionego molekularnie genu EGFR z delecjami w eksonie 19 lub substytucją L858R w eksonie 21⁴. Podsumowując, dakomitynib należy do tej samej grupy terapeutycznej i ma ten sam mechanizm działania (TKI EGFR II generacji), co substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu, tj. (afatynib, gefitynib, erlotynib). Wytyczne kliniczne ESMO 2019 zalecają stosowanie tych leków na równi, nie wskazując możliwości ich sekwencyjnego stosowania. Nie został on także wskazany przez eksperta. W związku z powyższym w opinii analityków także nie stanowi on technologii alternatywnej.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz informacje wskazane przez MZ, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

⁴ ChPL Vizimpro https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: 14.05.2020)

6. Konkurencyjność cenowa

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

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

Tabela 11. Ceny i koszty produktu leczniczego Tagrisso

Produkt leczniczy	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
Tagrisso (ozymertynib)	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	■■■■■ [^]	■■■■■ (brutto)*

[^] cena podana w zleceniu MZ jest ■■■■■ cenie hurtowej brutto z Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.; * zgodnie z wnioskiem w ramach 3-miesięcznej terapii wnioskuje się o 3 opakowania leku.

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

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

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: < 5 pacjentów (prof. M. Krzakowski).

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

Źródła danych	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii Tagrisso w populacji docelowej [PLN] na 5 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ PLN brutto.

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

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

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Fang 2019	Fang W. et al. EGFR exon 20 insertion mutations and response to osimertinib in non-small-cell lung cancer. <i>BMC Cancer</i> (2019) 19:595.
Van Veggel 2019	Van Veggel B. et al. Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> . 2020 Mar;141:9-13.

Rekomendacje kliniczne

ESMO 2018	Planchard D. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee
PTOK 2013 (aktualizacja 2019)	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Aktualizacja na dzień 17.05.2019. http://onkologia.zalecenia.med.pl/
IASLC 2016	Management of EGFR Mutation–Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> Vol. 11 No. 7: 946-963

Pozostałe publikacje

ChPL Tagrisso (ozymertynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (ozymertynib) (dostęp 05.05.2020 r.)
ChPL Tarceva (erlotynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva (erlotynib) (dostęp 14.05.2020 r.)
ChPL Vizimpro (dakomitynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vizimpro (dakomitynib) (dostęp 14.05.2020 r.)
ChPL Giotrif (afatynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif (afatynib) (dostęp 14.05.2020 r.)
ChPL Iressa (gefitynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa (gefitynib) (dostęp 14.05.2020 r.)
ChPL Tarceva (erlotynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva (erlotynib) (dostęp 14.05.2020 r.)
Krawczyk 2014	Krawczyk P., Kałakucka K. Aktualizacja danych dotyczących skuteczności odwracalnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR u chorych na NDRP z mutacjami aktywującymi genu EGFR z uwzględnieniem częstych i rzadkich mutacji. <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 2014; 64, 6: 504–510. https://journals.viamedica.pl/nowodwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0087/34074
Krawczyk 2014	Krawczyk P. Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2014; 10, 3: 131–137
Raport nr OT.420.22.2020	Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniach: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu, rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE -c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGAA w eksonie 20) - Zlecenie nr 58/2020 oraz nr 65/2020 w BIP AOTMiT
RPA 81/2019	Opinia nr 81/2019z dnia 8 października 2019r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (nr w BIP 206/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/206/REK/Rdtl_81_2019_Tagrisso.pdf
SRP 318/2019	Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2019z dnia 7 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego (nr w BIP 206/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/206/ORP/u_40_407_191007_o_318_tagriss_o_ozymertynib_rdtl_zacz.pdf

- RPA 37/2019 Rekomendacja nr37/2019z dnia14maja 2019r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (nr w BIP 53/2019)
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/053/REK/RP_37_2019_Tagrisso.pdf
- SRP 39/2019 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (nr w BIP 53/2019)
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/053/SRP/u_18_169_190513_s_39_tagrisso_osimertinium_w_ref_zacz.pdf
- RPA 30/2017 Rekomendacja nr 30/2017 z dnia 26 maja 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł., Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 80 mg, 30 tabl. powł., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0) (nr w BIP 037/2017)
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/REK/RP_Tagrisso_%2030_2017.pdf
- SRP 48/2017 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2017 z dnia 22 maja 2017 roku w sprawie oceny leku TAGRISSO (ozymertynib) kod EAN: 5000456012058, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu(ICD-10 C 34.0)” (nr w BIP 037/2017)
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/SRP/U_20_167_170522_stanowisko_4_8_TAGRISSO_40mg_art_35.pdf
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/SRP/U_20_168_170522_stanowisko_4_9_TAGRISSO_80mg_art_35.pdf

9. Załączniki

9.1. Kryteria włączenia do programu lekowego

Tabela 13. Kryteria kwalifikowania do programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34.0)” – pierwsza linia leczenia.

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

9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 24.03.2020 r.)

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

#13	Search osimertinib[Title/Abstract]	846
#12	Search "osimertinib" [Supplementary Concept]	389
#10	Search ("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR (((non small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]) AND ((cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract])	73037
#9	Search (((non small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]) AND ((cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract])	60843
#8	Search (cancer[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]	2038352
#7	Search carcinoma[Title/Abstract]	593863
#6	Search cancer[Title/Abstract]	1676284
#5	Search lung[Title/Abstract]	598967
#4	Search cell[Title/Abstract]	3334619
#3	Search non small[Title/Abstract]	62358
#2	Search "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	51616

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 24.03.2020 r.)

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

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 24.03.2020 r.)

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