



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

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

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

Nr: OT.422.60.2020

Data ukończenia: 17.06.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**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

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

---

<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i> )
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>SD</b>	choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i> )
<b>TKI</b>	Inhibitor tyrozynowej kinazy
<b>T790M</b>	mutacja T790M w genie EGFR
<b>Technologia</b>	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

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	14
2.3. Oceniana technologia.....	14
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>17</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	17
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	17
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	17
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	18
3.2. Dodatkowe informacje.....	19
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>20</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>21</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>25</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>26</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>27</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>29</b>
9.1. Kryteria włączenia do programu lekowego .....	29
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	30

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.05.2020 r., znak PLD.4530.995.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 25.05.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: **mutacja T790M w genie EGFR; I linia leczenia.**

**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 inhibitory tyrozynowej kinazy 1. i 2. generacji: erlotynib, gefitynib oraz afatynib.**

Obecność mutacji T790M nie stanowi kryterium wyłączenia z w/w programu lekowego. Jednakże mutacja ta jest związana z mechanizmem oporności na leczenie TKI EGFR starszych generacji (patrz rozdz. 2.1. Problem zdrowotny).

**Produkt leczniczy Tagrisso jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD 10 C34)” w populacji chorych z mutacją T790M w genie EGFR po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem, tj. w II linii leczenia.**

## Problem zdrowotny

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

Substytucja T790M genu *EGFR* jest związana z niską wrażliwością komórek nowotworowych na działanie odwracalnych TKI EGFR i przypuszcza się, że jej obecność jest odpowiedzialna za większość progresji obserwowanych w trakcie terapii tymi lekami. Pierwotnie, przed leczeniem TKI EGFR mutację tą wykrywa się u 1–5% chorych na NDRP. Natomiast u chorych progresujących po początkowo skutecznej terapii IKT EGFR, obecność tej mutacji stwierdza się u 50–80% chorych.

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 rozlaną długotrwałe przeżycia należą do rzadkości.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez prof. M. Krzakowskiego oraz prof. P. Krawczyka 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 odnaleziono dwie publikacje **Ancevski Hunter 2018** oraz **Ikari 2019** prezentujące opisy odpowiednio trzech oraz jednego przypadku chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, u których zastosowano ozymertynib w ramach I linii leczenia.

## Ancevski Hunter 2018

Opis trzech pacjentów z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, u których zastosowano ozymertynib w I linii leczenia.

### Pacjent 1:

33-letnia kobieta, nigdy nie paląca papierosów, bez raka płuca w wywiadzie rodzinnym, w IV stadium raka gruczołowego płuca. U pacjentki wykryto dwie mutacje w genie EGFR: p.G719A w eksonie 18 oraz p.T790M w eksonie 20. Pacjentka rozpoczęła terapię ozymertynibem w dawce 80 mg na dobę. Trzy tygodnie później ból w klatce piersiowej zmniejszył się. Tomografia komputerowa (CT, computed tomography) wykonana 7 tygodni od rozpoczęcia terapii wykazała zmniejszenie objętości pierwotnego guza w płucu, poprawę w obrębie węzłów chłonnych śródpięcia oraz zanik zmian w wątrobie. Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 pacjentka uzyskała częściową odpowiedź na leczenie z 38% zmniejszeniem sumy wymiarów zmian mierzalnych. Odpowiedź trwa 5 miesięcy.

#### Pacjent 2:

64-letnia kobieta, nigdy nie paląca papierosów (obecność raka płuca w rodzinie). U kobiety zdiagnozowano raka gruczołowego w prawym górnym płacie płuca z obecnością dwóch mutacji: T790M oraz delecji w eksonie 19 (p.L747\_T751del). Pacjentka rozpoczęła leczenie ozymertynibem w dawce 80 mg na dobę. Pomimo opóźnień w kontynuacji leczenia oraz zmniejszenia dawki leku (do 40 mg co drugi dzień), na pierwszym kontrolnym badaniu odnotowano odpowiedź na leczenie (23% zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych), zmniejszenie guza w prawym górnym płacie płuca oraz limfadenopatii. Odpowiedź utrzymuje się przez 8 miesięcy.

#### Pacjent 3:

51-letnia kobieta, skarżąca się na ciągły kaszel, postępującą duszność oraz zmęczenie i paląca w przeszłości przez 10 lat. Badanie CT ujawniło guza wielkości 7,4 cm w prawym górnym płacie płuca, a także obustronne guzki, które były zbyt liczne, aby je policzyć. Biopsja guza wykazała typ gruczołowy nowotworu. U pacjentki występowały dwie mutacje w genie EGFR: p.G719A w eksonie 18 oraz p.T790M w eksonie 20. Badanie MRI wykazało także przerzuty do mózgu. Pacjentkę najpierw poddano radioterapii stereotaktycznej, a po jej ukończeniu rozpoczęła terapię ozymertynibem w dawce 80 mg na dzień. Chora uzyskała stabilizację choroby (13% redukcja sumy wymiarów zmian mierzalnych), która trwała 15 miesięcy - do czasu wystąpienia progresji w ośrodkowym układzie nerwowym.

#### **Ikari 2019**

Publikacja przedstawia przypadek 70-letniego mężczyzny, palącego w przeszłości papierosy. Badanie CT wykazało guz płuca o średnicy 34 mm. Zaobserwowano również powiększenie węzłów chłonnych śródpięcia oraz wiele guzków opłucnej. U pacjenta zdiagnozowano raka gruczołowego płuca w stadium IVA z obecnością mutacji G719A w eksonie 18 oraz T790M w eksonie 20. U pacjenta wdrożono leczenie I linii z zastosowaniem ozymertynibu w dawce 80 mg na dobę. Tydzień po rozpoczęciu leczenia u chorego wystąpiła wysypka 2. stopnia, która została opanowana przy pomocy miejscowych leków steroidowych. Badanie CT po 4 miesiącach terapii wykazało zmniejszenie pierwotnego guza (do 13 mm) oraz zanik zmian przerzutowych w opłucnej.

#### **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.

**Zgodnie ze stanowiskiem EMA/CHMP:** Należy zauważyć, że mutacja T790M może być obecna u niewielkiej podgrupy pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali TKI, tj. w pierwszej linii leczenia. Dla takich pacjentów ani chemioterapia, ani dostępne TKI nie stanowią optymalnego alternatywnego leczenia. Natomiast można oczekiwać podobnych wskaźników odpowiedzi na leczenie jak w 2. linii dla ozymertynibu, a zatem może to być odpowiednia opcja leczenia dla tych pacjentów z przerzutowym NDRP z mutacją EGRF T790M, którzy wcześniej nie byli leczeni za pomocą TKI EGFR. Dlatego uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko również w tej małej podgrupie pacjentów.

#### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Odnalezione rekomendacje kliniczne (ESMO 2019, IASLC 2016 i PTOC 2019) nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w genie EGFR. Preferowaną przez wytyczne opcją I linii leczenia chorych z NDRP z mutacją EGFR są inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGFR 1. lub 2. generacji, tj. afatynib, gefitynib, erlotynib. Wytyczne europejskie ESMO 2018 wskazują także na możliwość zastosowania dakomitynibu oraz TKI EGFR 3. generacji - **ozymertynibu**. W przypadku obecności mutacji T790M, wytyczne odnoszą się jedynie w kontekście II linii leczenia, tj. po niepowodzeniu TKI EGFR I lub II generacji. W takim przypadku preferowaną opcją leczenia jest **ozymertynib**.

Erlotynib, gefitynib oraz afatynib są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.6 w I linii leczenia. Ponadto, ze względu na obecność u pacjenta mutacji warunkującej oporność na TKI 1. i 2. generacji, nie stanowią one technologii alternatywnej. Dakomitynib nie jest obecnie finansowany w Polsce, ale należy do tej samej grupy terapeutycznej i ma ten sam mechanizm działania (TKI EGFR 2. generacji), co substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu. W związku z tym on również nie stanowi technologii alternatywnej.

Ekspert kliniczny prof. Krzakowski wskazał, iż chorzy z analizowanym wskazaniem otrzymują obecnie TKI EGFR 1. lub 2. generacji. Natomiast drugi z ekspertów, prof. Krawczyk, jako terapię alternatywną wskazał chemioterapię (cisplatyna i premeteksed), zwracając jednak uwagę na jej toksyczność.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2020 r. cisplatyna i pemetreksed są finansowane ze środków publicznych w ramach załącznika C do obwieszczenia MZ

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, 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: [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] 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: około 3 pacjentów według prof. P. Krawczyka i około 80 pacjentów w opinii prof. M. Krzakowskiego.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u maksymalnie 80 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie około [REDAKTOWANE] PLN brutto.

### Uwagi dodatkowe

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

Rejestrację przez EMA produktu Tagrisso w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR oparto na głównym badaniu randomizowanym AURA3 oraz na dwóch jednoramiennych badaniach uzupełniających AURAex i AURA2. W badaniu AURA3 oceniano wartość ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia, natomiast w badaniach AURAex oraz AURA2 – w II i III linii leczenia.

Natomiast w wyniku oceny leku, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) rekomendował rejestrację szerszego wskazania, tzn. bez względu na linię leczenia. **Zdaniem CHMP można oczekiwać, że ozymertynib będzie skuteczny również w I linii leczenia pacjentów z mutacją T790M, mimo braku takich badań klinicznych.** Mutacja T790M wiąże się z opornością na TKI EGFR, w tym erlotynib i gefitynib. Natomiast wpływ przesunięcia chemioterapii do II linii leczenia na długość życia chorych nie jest znany. W związku z tym uznano ozymertynib za optymalną alternatywę leczenia w porównaniu z dostępnymi terapiami TKI EGFR u pacjentów z zaawansowanym NDRP EGFR T790M+, niezależnie od linii leczenia.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 25.05.2020 r., znak PLD.4530.995.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 25.05.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: **mutacja T790M w genie EGFR; I linia leczenia.**

**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 inhibitory tyrozynowej kinazy 1. i 2. generacji: erlotynib, gefitynib oraz afatynib.**

Obecność mutacji T790M nie stanowi kryterium wyłączenia z w/w programu lekowego. Jednakże mutacja ta jest związana z mechanizmem oporności na leczenie TKI EGFR starszych generacji (patrz rozdz. 2.1. Problem zdrowotny). Potwierdza to także **opinia prof. Krawczyka**: „(...) Chorzy na raka gruczołowego płuca z mutacjami w genie EGFR (niezależnie od rodzaju mutacji) mogą być w Polsce leczeni w 1. linii inhibitorami kinazy tyrozynowej (IKT) EGFR (erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem – terapie refundowane w ramach programu lekowego B6). Chorzy z mutacją T790M w eksonie 20 genu EGFR nie odnoszą korzyści z leczenia IKT EGFR 1. i 2. generacji (...)”

**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).**

Produkt leczniczy Tagrisso wielokrotnie podlegał ocenie Agencji. Natomiast w populacji chorych z mutacją T790M oceniany był dotychczas trzykrotnie:

- W 2020 roku we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 92/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 123/2020, RPA 55/2020].
- 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 [ORP 318/2019, RPA 81/2019].
- 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].

## 2.1. Problem zdrowotny

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

### Definicja

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

### Typy histologiczne raka płuca

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

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych wieloma cechami biologicznymi i klinicznymi (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość. Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na:

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

Źródło: AWA OT.4331.7.2019

### Klasyfikacja

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

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

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

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

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

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

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

Typy	Odmiany
Rak płaskonabłonkowy	- brodawkowaty - jasnokomórkowy - z drobnych komórek - podstawnokomórkowy

Typy		Odmiany
<b>Raki gruczołowe (wg IASLC 2011)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>zmiana przedinwazyjna</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nietypowa hiperplazja gruczołowa</li> <li>• gruczolakorak in situ (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany)</li> <li>• gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany)</li> </ul> </li> <li>- <b>gruczolakorak naciekający</b> (z przewagą utkania lepidic, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu)</li> <li>- <b>inne postacie gruczolakoraka</b></li> </ul>	- syngnetowatokomórkowy
<b>Rak wielkokomórkowy</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- z cechami neuroendokrynności</li> <li>- mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności</li> <li>- podstawnokomórkowy</li> <li>- rak limfoepitelioidalny</li> <li>- jasnokomórkowy</li> <li>- z fenotypem prążkowanokomórkowym</li> </ul>
<b>Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy</b>		
<b>Rak drobnokomórkowy</b>		- złożony
<b>Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomomięsakowym, elementami mięsaka wrzecionowatokomórkowego lub olbrzymiokomórkowego</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- pleomorficzny</li> <li>- wrzecionowatokomórkowy</li> <li>- o brzymiokomórkowy</li> <li>- mięsakorak</li> <li>- blastoma płuc</li> </ul>
<b>Rakowiaki</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- typowy</li> <li>- atypowy</li> </ul>
<b>Raki z gruczołów typu śliniankowego</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- śluzowo-naskórkowy</li> <li>- gruczołowo-torbielowaty</li> <li>- inne</li> </ul>
<b>Raki niesklasyfikowane</b>		

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 <i>EGFR</i>	Kodon genu <i>EGFR</i>	Mutacja	Substytucje nukleotydowe	Szacowana częstość występowania wśród mutacji <i>EGFR</i> (%)
18.	E709	p.E709K	c.2125G>A	1
		p.E709A	c.2126A>C	
		p.E709G	c.2126A>G	
		p.E709V	c.2126A>T	
		p.E709D	c.2127A>C	
			c.2127A>T	
	G719	p.E709Q	c.2125G>C	2–5
		p.G719S	c.2155G>A	
		p.G719A	c.2156G>C	
		p.G719C	c.2155G>T	
	p.G719D	c.2156G>A		
19.	K739	Insercje 18-pz		1
	I740			
	P741			
	V742			
	A743			
	I744			
	E746	Delecje (pz) 9 12 15 18 24		45
	L747			
	R748			
	E749			
	A750			
	T751			
	S752			
	P753			
20.	S768	Insercje (pz) 3 9		4–10
	V769			
	D770			
	N771			
	P772			
	H773			
	V774			
	S768			
<b>T790</b>	<b>p.T790M</b>	<b>c.2369C&gt;T</b>	<b>2</b>	
21.	L858	p.L858R	c.2573T>G	40
		p.L858M	c.2572C>A	
	L861	p.L861Q	c.2582T>A	2–5
		p.L861R	c.2582T>G	

Źródło: Krawczyk 2014; pz — pary zasad

### ➤ Mutacja T790M

Substytucja T790M genu *EGFR* jest związana z niską wrażliwością komórek nowotworowych na działanie odwracalnych TKI *EGFR* i przypuszcza się, że jej obecność jest odpowiedzialna za większość progresji obserwowanych w trakcie terapii tymi lekami. Pierwotnie, przed leczeniem TKI *EGFR* mutację tą wykrywa się u 1–5% chorych na NDRP. Natomiast u chorych progresujących po początkowo skutecznej terapii IKT *EGFR*, obecność tej mutacji stwierdza się u 50–80% chorych.

Źródło: Krawczyk 2014;

### 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 płuc w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2004-2014. Krajowy Rejestr Nowotworów nie dysponuje danymi z lat 2015-2016.

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

Płeć (M/K)	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Mężczyźni</b>	15 705	15 248	15 157	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681
<b>Kobiety</b>	4 610	4 797	5 075	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322
<b>Ogółem</b>	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
<b>Mężczyźni</b>	16 523	16 522	16 623	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827
<b>Kobiety</b>	4 627	4 933	5 108	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349
<b>Ogółem</b>	21 150	21 455	21 731	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 216	22 628	23 176

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

Źródło: AOTMiT AWA OT.4351.7.2017

## Rokowanie

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

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

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

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

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

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

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

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X
Uzasadnienie	„Wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu”	„Nieleczony gruczolowy rak płuca z mutacją T790M w eksonie 20 genu <i>EGFR</i> rokuję źle, a przeżycie całkowite można oszacować na kilka miesięcy z jednoczesnym stałym obniżeniem jakości życia i zdolności do samoobsługi. Zastosowanie chemioterapii 1., a następnie chemioterapii 2. linii może wydłużyć czas życia przeciętnie do kilkunastu miesięcy. Zastosowanie ozymertynibu w 1. linii leczenia, a następnie kolejnych linii chemioterapii może wydłużyć przeżycie całkowite nawet do ponad 3 lat. Niska toksyczność ozymertynibu w porównaniu do chemioterapii może znacząco poprawić jakość życia chorych w pierwszych miesiącach leczenia.”

## 2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Tagrisso (ozymertyn b), tabletki powlekane, 80 mg, 30 kaps., kod EAN: 5000456012065*
Wnioskowane wskazanie	Rak gruczolowy płuca w (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR Dodatkowe informacje: Mutacja T790M w genie EGFR; I linia leczenia
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy TAGRISSO w monoterapii jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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).</li> <li>▪ leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.</li> </ul>
Wnioskowane dawkowanie	1 tabletkę 80 mg raz na dobę
Droga podania	Doustne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: ChPL Tagrisso (dostęp 27.05.2020 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:

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

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

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

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

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

➤ **Ocena wskazania rejestracyjnego według EMA/CHMP** (na podstawie dokumentu nr EMA/CHMP/15445/20165<sup>1</sup>)

Warto wspomnieć, że podmiot odpowiedzialny dla Tagrisso wnioskował do EMA o rejestrację leku we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu z zastosowaniem TKI EGFR. Natomiast w wyniku oceny leku, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) rekomendował rejestrację szerszego wskazania, tzn. bez względu na linię leczenia.

**Zdaniem CHMP można oczekiwać, że ozymertynib będzie skuteczny również w I linii leczenia pacjentów z mutacją T790M, mimo braku takich badań klinicznych.** Zgodnie ze stanowiskiem CHMP, wydaje się, że wcześniejsze leczenie nie wpływa na spodziewaną korzyść z leczenia ozymertynibem u chorych T790M+. Poniżej przedstawiono główne argumenty EMA/CHMP:

- Mutacja T790M wiąże się z opornością na TKI EGFR, w tym erlotynib i gefitynib. Natomiast wpływ przesunięcia chemioterapii do II linii leczenia na długość życia chorych nie jest znany. W związku z tym uznano ozymertynib za optymalną alternatywę leczenia w porównaniu z dostępnymi terapiami TKI EGFR u pacjentów z zaawansowanym NDRP EGFR T790M+, niezależnie od linii leczenia.
- W dokumencie EMA przeanalizowano również najnowsze badania porównujące skuteczność chemioterapii względem TKI EGFR 1. i 2. generacji w ramach leczenia pierwszego rzutu (badania Lux-Lung 3, EURTAC i IPASS odpowiednio dla afatynibu, erlotynibu i gefitynibu). Ogólnie rzecz ujmując, w badaniach tych wykazano przewagę TKI w zakresie odsetka odpowiedzi oraz PFS w porównaniu do chemioterapii. Dlatego, zdaniem CHMP, uzasadnione jest oczekiwanie, że ozymertynib w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mutacją T790M również będzie wykazywał większą aktywność niż chemioterapia. W najgorszym przypadku, w którym ozymertynib miałby podobną skuteczność

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf) (dostęp: 28.05.2020 r.)

jak chemioterapia, lepszy profil bezpieczeństwa tego leku sprawiłby, że i tak byłby on bardziej odpowiednią opcją leczenia.

- Ponadto oczekuje się, że zastosowanie ozymertynibu w I linii w takiej grupie chorych będzie ograniczone, ponieważ badania na obecność mutacji T790M w EGFR NDRP przed rozpoczęciem terapii nie są rutynowo wykonywane z powodu niskiej częstości tej mutacji u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni TKI.

Podsumowując, w oparciu o powyższe rozważania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu, Komitet rekomendował zastosowanie szerokiego wskazania odnośnie pacjentów z mutacją T790M.

Należy zaznaczyć, że wskazanie obejmujące pacjentów z mutacją T790M zostało zarejestrowane wcześniej niż wskazanie dotyczące leczenia pierwszego rzutu. EMA oczekiwała, że trwające wówczas badanie rejestracyjne dla stosowania ozymertynibu w leczeniu pierwszego rzutu (badanie **FLAURA**) może potwierdzić efektywność leku wśród pacjentów z obecnością mutacji T790M uprzednio nieleczonych. Z drugiej jednak strony, biorąc pod uwagę bardzo niskie rozpowszechnienie tej mutacji w pierwszej linii, rzeczywisty wkład tego badania 3 fazy powinien być raczej ograniczony.

Badanie FLAURA było badaniem porównującym skuteczność ozymertynibu do TKI EGFR 1. generacji (erlotynibu i gefitynibu). Zostało ono przeprowadzone wśród pacjentów miejscowo zaawansowanym NDRP, niekwalifikującym się do leczenia chirurgicznego z zamiarem wyleczenia lub do radioterapii bądź z uogólnionym NDRP, w obu przypadkach z obecnością mutacji w genie kodującym EGFR, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego z powodu zaawansowanej choroby. Konieczna była także obecność jednej z dwóch najczęściej występujących mutacji w genie kodującym EGFR, co do których wiadomo, że wiążą się z wrażliwością na leczenie IKT EGFR (Exdel19 lub L858R). Dopuszczono obecność mutacji współwystępujących. Ostatecznie w badaniu FLAURA pacjentów z mutacją T790M przed rozpoczęciem leczenia było jedynie pięciu<sup>2</sup>. Zgodnie z aktualnym zapisem ChPL Tagrisso: „*Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z de novo NDRP z mutacją T790M w EGFR*”.

---

<sup>2</sup> [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1713137/suppl\\_file/nejmoa1713137\\_appendix.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1713137/suppl_file/nejmoa1713137_appendix.pdf) (dostęp: 03.06.2020)



### 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 27.05.2020 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 T790M dotychczas nieleczeni	Wskazany w zleceniu rak gruczołowy jest jednym z typów NDRP. W celu zwiększenia czułości strategii wyszukiwania, zdecydowano na etapie wyszukiwania zdefiniować populację szerszą – jako chorzy z NDRP. Ponadto w przypadku, gdy nie odnaleziono dowodów wysokiej jakości dotyczących populacji wyłącznie z rakiem gruczołowym, uwzględniano badania obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z NDRP, wśród których znajdowali się chorzy z typem rak gruczołowy.
Interwencja (I)	Ozymertyn b (produkt leczniczy Tagrisso), w monoterapii, w dawce 80 mg na dobę, w ramach leczenia pierwszej linii	Selekcji publikacji dotyczących linii leczenia dokonywano na etapie selekcji abstraktów. W przypadku braku dowodów dla I linii leczenia w analizowanej populacji dopuszczono możliwość włączenia danych dla kolejnych linii leczenia.
Komparator (C)	Dowolny	-
Punkty końcowe (O)	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Rodzaj badania (S)	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; badania eksperymentalne z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i metaanalizy)	W przypadku braku dowodu wysokiej jakości danych, włączano dowody niższej jakości.
Inne	Publikacje pełnotekstowe, w języku polskim lub angielskim	-

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie publikacje **Ancevski Hunter 2018** oraz **Ikari 2019** prezentujące opisy odpowiednio trzech oraz jednego przypadku chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, u których zastosowano ozymertynib w ramach I linii leczenia.

Należy wspomnieć, że w ramach wyszukiwania odnaleziono również 2 publikacje (Wang 2018 i Li 2018), w których porównywano skuteczność ozymertynibu wśród pacjentów z pierwotną i nabytą mutacją T790M. Publikacje te nie spełniły ostatecznie kryteriów włączenia, ze względu na fakt stosowania ozymertynibu w drugiej linii leczenia (po niepowodzeniu TKI EGFR).

##### Ograniczenia jakości badań

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedynie opisy pojedynczych przypadków dotyczących zastosowania ozymertynibu w analizowanej populacji docelowej.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Ancevski Hunter 2018

Opis trzech pacjentów z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, u których zastosowano ozymertynib w I linii leczenia.

##### Pacjent 1:

33-letnia kobieta, nigdy nie paląca papierosów, bez raka płuca w wywiadzie rodzinnym, w IV stadium raka gruczołowego płuca. U pacjentki wykryto dwie mutacje w genie EGFR: p.G719A w eksonie 18 oraz p.T790M w eksonie 20. Pacjentka rozpoczęła terapię ozymertynibem w dawce 80 mg na dobę. Trzy tygodnie później ból w klatce piersiowej zmniejszył się. Tomografia komputerowa (CT, computed tomography) wykonana 7 tygodni od rozpoczęcia terapii wykazała zmniejszenie objętości pierwotnego guza w płucu, poprawę w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia oraz zanik zmian w wątrobie. Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 pacjentka uzyskała częściową odpowiedź na leczenie z 38% zmniejszeniem sumy wymiarów zmian mierzalnych. Odpowiedź trwa 5 miesięcy.

##### Pacjent 2:

64-letnia kobieta, nigdy nie paląca papierosów (obecność raka płuca w rodzinie). U kobiety zdiagnozowano raka gruczołowego w prawym górnym płacie płuca z obecnością dwóch mutacji: T790M oraz delecji w eksonie 19 (p.L747\_T751del). Pacjentka rozpoczęła leczenie ozymertynibem w dawce 80 mg na dobę. Pomimo opóźnień w kontynuacji leczenia oraz zmniejszenia dawki leku (do 40 mg co drugi dzień), na pierwszym kontrolnym badaniu odnotowano odpowiedź na leczenie (23% zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych), zmniejszenie guza w prawym górnym płacie płuca oraz limfadenopatii. Odpowiedź utrzymuje się przez 8 miesięcy.

##### Pacjent 3:

51-letnia kobieta, skarżąca się na ciągły kaszel, postępującą duszność oraz zmęczenie i paląca w przeszłości przez 10 lat. Badanie CT ujawniło guza wielkości 7,4 cm w prawym górnym płacie płuca, a także obustronne guzki, które były zbyt liczne, aby je policzyć. Biopsja guza wykazała typ gruczołowy nowotworu. U pacjentki występowały dwie mutacje w genie EGFR: p.G719A w eksonie 18 oraz p.T790M w eksonie 20. Badanie MRI wykazało także przerzuty do mózgu. Pacjentkę najpierw poddano radioterapii stereotaktycznej, a po jej ukończeniu rozpoczęła terapię ozymertynibem w dawce 80 mg na dzień. Chora uzyskała stabilizację choroby (13% redukcja sumy wymiarów zmian mierzalnych), która trwała 15 miesięcy - do czasu wystąpienia progresji w ośrodkowym układzie nerwowym.

#### Ikari 2019

Publikacja przedstawia przypadek 70-letniego mężczyzny, palącego w przeszłości papierosy. Badanie CT wykazało guz płuca o średnicy 34 mm. Zaobserwowano również powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia oraz wiele guzków opłucnej. U pacjenta zdiagnozowano raka gruczołowego płuca w stadium IVA z obecnością mutacji G719A w eksonie 18 oraz T790M w eksonie 20. U pacjenta wdrożono leczenie I linii z zastosowaniem ozymertynibu w dawce 80 mg na dobę. Tydzień po rozpoczęciu leczenia u chorego wystąpiła wysypka 2. stopnia, która została opanowana przy pomocy miejscowych leków steroidowych. Badanie CT po 4 miesiącach terapii wykazało zmniejszenie pierwotnego guza (do 13 mm) oraz zanik zmian przerzutowych w opłucnej.

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

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

„Skuteczność ozymertynibu – stosowanego w I linii leczenia chorych z rozpoznaniem nie drobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia i obecnością pierwotnej mutacji T790M w genie EGFR – jest większa niż po zastosowaniu inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR I lub II generacji. Wyniki badania III fazy FLAURA (...) wykazały wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 9 miesięcy (...) i czasu przeżycia całkowitego o 7 miesięcy (...) przy lepszej tolerancji leczenia (niepożądane działania w stopniu 3. lub poważniejsze – odpowiednio dla ozymertynibu i erlotynibu lub gefitynibu – 18% i 29%). Istotna jest również znacznie większa skuteczność ozymertynibu u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym.”

#### ➤ Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk

„W badaniu AURA3 udowodniono wysoką skuteczność ozymertynibu u chorych z mutacją T790M powstałą w wyniku oporności na działanie IKT EGFR starszych generacji. Mediana czasu wolnego od progresji u chorych leczonych ozymertynibem wyniosła 10,1 miesiąca, a u chorych otrzymujących chemioterapię – 4,4 miesiąca. Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 71% chorych leczonych ozymertynibem i u 41% chorych otrzymujących chemioterapię. Mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych pierwotnie ozymertynibem wyniosła 26,8 miesiąca, a w grupie, która otrzymała chemioterapię – 22,5 miesiąca. Różnica ta nie była istotna statystycznie, ale należy pamiętać, że aż 71% chorych leczonych pierwotnie chemioterapią w 3. linii leczenia otrzymało ozymertynib (crossover). Wynika z tego, że 90% chorych w tym badaniu otrzymało ozymertynib w 2. lub 3. linii leczenia. Medianę przeżycia całkowitego osiągniętą w tym badaniu należy uznać za wyjątkowo wysoką. Jeśli chorzy otrzymaliby tylko chemioterapię, to ich mediana OS nie przekroczyłaby 12 miesięcy.”

### Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z aktualnym zapisem ChPL Tagrisso: „Nie przeprowadzono badań klinicznych u pacjentów z *de novo* NDRP z mutacją T790M w EGFR.”<sup>3</sup>

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  $\geq 2$  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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tagrisso-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf) (dostęp 31.03.2020)

<sup>3</sup> W przypadku TKI 1. i 2. generacji, do pierwotnej mutacji T790M odniesiono się tylko w przypadku afatynibu. Zgodnie z ChPL Giotrif: Analiza skuteczności produktu GIOTRIF u wcześniej nieleczonych EGFR TKI pacjentów z guzami z niezbyt częstymi mutacjami EGFR (LUX–Lung 2, 3 i 6): „U pacjentów z guzami z mutacją T790M *de novo* (N=14) potwierdzony ORR wynosił 14,3%, a mediana trwania odpowiedzi wynosiła 8,3 miesiąca.”

## 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.

**Zgodnie ze stanowiskiem EMA/CHMP<sup>4</sup>:** Należy zauważyć, że mutacja T790M może być obecna u niewielkiej podgrupy pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali TKI, tj. w pierwszej linii leczenia. Dla takich pacjentów ani chemioterapia, ani dostępne TKI nie stanowią optymalnego alternatywnego leczenia. Natomiast można oczekiwać podobnych wskaźników odpowiedzi na leczenie jak w 2. linii dla ozymertynibu, a zatem może to być odpowiednia opcja leczenia dla tych pacjentów z przerzutowym NDRP z mutacją EGFR T790M, którzy wcześniej nie byli leczeni za pomocą TKI EGFR. Dlatego uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko również w tej małej podgrupie pacjentów.

### Ocena relacji korzyści do ryzyka według ekspertów klinicznych:

- **Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski:** „Relacja jest korzystna (przewaga korzyści).”
- **Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk:** „Ozymertynib jest stosunkowo bezpiecznym lekiem i daje zdecydowanie mniej poważnych powikłań niż chemioterapia. W badaniu FLAURA, w którym ozymertynib stosowano u chorych na NDRP z częstymi mutacjami genu EGFR, poważne działania niepożądane (stopień 3. lub wyższy) wystąpiły u 34% chorych (wśród chorych leczonych IKT EGFR starszych generacji – u 45% pacjentów). Najczęściej były to wysypki skórne, biegunka i suchość skóry. Objawy te można kontrolować za pomocą odpowiedniego leczenia i zazwyczaj kontynuować terapię ozymertynibem. W badaniu AURA3 poważne działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u 23% chorych leczonych ozymertynibem i u 43% chorych otrzymujących chemioterapię. Działania niepożądane ozymertynibu były analogiczne jak w badaniu FLAURA, natomiast w przypadku chemioterapii były to najczęściej poważne uszkodzenie szpiku z niedokrwistością i zaburzeniami odporności w tym zagrażająca życiu gorączka granulocytopeniczna.”

---

<sup>4</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf) (dostęp 28.05.2020 r.)

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 29.05.2020 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](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 8. 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 inh bitorów 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><b>Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniu IV</b></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 1. (erlotynib, gefityn b) lub 2. generacji (afatyn b) i 3. generacji (ozymertynib), inhibitor ALK (kryzotyn b) 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><b>Pierwsza linia leczenia systemowego:</b></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"> <li>▪ bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO);</li> <li>▪ należynej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>▪ nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego;</li> <li>▪ odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego;</li> <li>▪ możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>).</li> </ul> <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><b><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie</u></b></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 <i>EGFR</i> oraz mutacji oporności T790M w eksonie 20.) w pierwszej linii leczenia. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby był znamienne dłuższy w grupie leczonej ozymertynibem (mediana — odpowiednio — 19 i 10 miesięcy). Większą skuteczność <b>ozymertynibu</b> 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>Druga linia leczenia systemowego NDRP w stopniu IV</u></p> <p>W drugiej linii leczenia należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź ozymertynibu* u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji, inhibitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii inhibitorami PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</p> <p>U chorych na uogólnionego NDRP z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii (I, A).</p> <p><i>*U chorych z mutacją genu EGFR, u których w ramach pierwszej linii leczenia stosowano jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, erlotynib lub gefitynib) i po okresie remisji doszło do progresji choroby, należy wykonać badanie w kierunku obecności mutacji T790 w eksonie 20. genu EGFR (biopsja płynna lub ponowne pobranie materiału tkankowego) [69]. U chorych z obecnością tej mutacji wykazano w badaniu III fazy wyższą skuteczność ozymertynibu nad chemioterapią — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosły odpowiednio 10 i 4 miesiące.</i></p> <p><u>Jakość naukowych dowodów</u></p> <p><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></p> <p><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <p><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><b>Pacjenci z mutacją genu EGFR – I linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 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];</li> <li>– <b>Ozymertynib w I linii jest aktualnie uważany za opcję leczenia dla chorych z mutacjami EGFR [I,A];</b></li> <li>– 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];</li> <li>– Erlotynib + bewacyzumab stanowią opcję leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z mutacją EGFR [II, B];</li> <li>– Ramucirumab z erlotynibem wykazują wydłużenie PFS względem erlotynibu z placebo, ale dane są nadal niedojrzałe, a terapia nie jest zarejestrowana przez EMA [II, B];</li> <li>– 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];</li> <li>– Pacjenci z progresją radiologiczną, ale z utrzymującą się korzyścią kliniczną mogą kontynuować stosowanie EGFR-TKI [II, A];</li> <li>– 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].</li> </ul> <p><u>Druga linia leczenia NDRP z mutacją w genie EGFR :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory z potwierdzoną opornością na EGFR TKI, nie leczone wcześniej ozymertynibem, powinny zostać przebadane na obecność mutacji T790M w genie EGFR [I, A]</li> <li>• płynną biopsję można zastosować jako początkowy test wykrywający mutację T790M, a jeśli wynik testu jest ujemny, należy powtórzyć biopsję, jeśli jest to wykonalne [II, A]</li> <li>• <b>Ozymertynib jest standardową terapią dla pacjentów, z pozytywnym testem na obecność</b></li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>mutacji T790M</b> [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia (CTH) oparta o pochodne platyny jest standardową terapią u pacjentów z brakiem mutacji T790M [I, A]</li> <li>skojarzenie atezolizumabu z karboplatiną, bewacyzumabem i pklitakselem powinno być rozważane u pacjentów z mutacją w genie EGFR, w stanie zdrowia 0-1 i przy braku przeciwwskazań do immunoterapii, jeśli celowane terapie zostały wyczerpane [III, A, brak rejestracji EMA].</li> </ul> <p><i>Poziomy dowód:</i> I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <i>Stopnie rekomendacji:</i> 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.</p>
IASLC 2016	<p><b>Wytyczne opublikowane przed rejestracją Tagrisso w leczeniu I linii przez EMA.</b>  <b>Pacjenci z mutacją genu EGFR – I linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Optymalną terapią I linii jest którykolwiek z EGFR TKI (afatynib, erlotynib, gefirynib), wybór leku powinien być oparty na czynnikach takich jak stan pacjenta czy dostęp do terapii</li> </ul> <p>W przypadku chorych, którzy rozpoczęli leczenie chemioterapią, należy rozważyć przejście na EGFR TKI.</p> <p><u>Drużga linia leczenia</u></p> <p>EGFR TKI 3 generacji (ozymertynib) są rekomendowane u pacjentów z mutacją T790M po progresji po leczeniu EGFR TKI 1. i 2. generacji.</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 (ESMO 2019, IASLC 2016 i PTOK 2019) nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w genie EGFR. Preferowaną przez wytyczne opcją I linii leczenia chorych z NDRP z mutacją EGFR są inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGFR 1. lub 2. generacji, tj. afatynib, gefitynib, erlotynib. Wytyczne europejskie ESMO 2018 wskazują także na możliwość zastosowania dakomitynibu oraz TKI EGFR 3. generacji - **ozymertynibu**. W przypadku obecności mutacji T790M, wytyczne odnoszą się jedynie w kontekście II linii leczenia, tj. po niepowodzeniu TKI EGFR I lub II generacji. W takim przypadku preferowaną opcją leczenia jest **ozymertynib**.

Erlotynib, gefitynib oraz afatynib są aktualnie finansowane w ramach programu lekowego B.6 w I linii leczenia. Ponadto, ze względu na obecność u pacjenta mutacji warunkującej oporność na TKI 1. i 2. generacji, nie stanowią one technologii alternatywnej. Dakomitynib nie jest obecnie finansowany w Polsce, ale należy do tej samej grupy terapeutycznej i ma ten sam mechanizm działania (TKI EGFR 2. generacji), co substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu. W związku z tym on również nie stanowi technologii alternatywnej.

Ekspert kliniczny prof. Krzakowski wskazał, iż chorzy z analizowanym wskazaniem otrzymują obecnie TKI EGFR 1. lub 2. generacji. Natomiast drugi z ekspertów, prof. Krawczyk jako terapię alternatywną wskazał chemioterapię (cisplatyna i premeteksed), zwracając jednak uwagę na jej toksyczność.

**Prof. Paweł Krawczyk:** „(...) Chorzy z mutacją T790M w eksonie 20 genu EGFR nie odnoszą korzyści z leczenia IKT EGFR 1. i 2. generacji. Dlatego jedyną terapią dla tych chorych była w Polsce chemioterapia 1. linii z udziałem cisplatyny i pemetreksedu. W roku 2019 ozymertynib – inhibitor EGFR 3. generacji uzyskał rejestrację do leczenia 1. linii chorych na NDRP z mutacjami w genie EGFR (niezależnie od rodzaju mutacji). W badaniu FLAURA (...) wzięli udział tylko chorzy z częstymi mutacjami w genie EGFR (delecje w eksonie 19 lub substytucja L858R w eksonie 21). Dlatego trudno się wypowiadać o skuteczności ozymertynibu w 1. linii leczenia u chorych na NDRP z pierwotną mutacją T790M. Natomiast w badaniu AURA3 porównywano skuteczność ozymertynibu do chemioterapii opartej na związkach platyny u chorych z progresją po IKT EGFR starszych generacji z mutacją T790M w eksonie 20 genu EGFR, która wystąpiła w mechanizmie oporności na IKT EGFR. Wykazano wysoką skuteczność ozymertynibu u chorych z mutacją T790M genu EGFR. W Polsce ozymertynib nie jest refundowany w 1. linii leczenia u chorych na NDRP z mutacjami w genie EGFR. Dlatego, jeśli w tym konkretnym przypadku odmówimy choremu dostępu do ozymertynibu, to otrzyma on toksyczną chemioterapię 1. linii (odpowiedź na leczenie 35-40%). W omawianym przypadku chory nigdy nie uzyska dostępu do ozymertynibu, bo w 2. linii leczenia lek ten jest zarejestrowany i refundowany dla chorych progresujących po terapii IKT EGFR starszych generacji i posiadających mutację oporności T790M genu

*EGFR, ale nie jest refundowany u chorych po chemioterapii, którzy nigdy nie otrzymali IKT EGFR. Dlatego też w tym konkretnym przypadku popieram wniosek o RDTL i podjęcie próby leczenia ozymertynibem w 1. linii, po upewnieniu się, że nie doszło do błędu laboratoryjnego oznaczania mutacji T790M.”*

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18.02.2020 r. cisplatyna i pemetreksed są finansowane ze środków publicznych w ramach załącznika C do obwieszczenia MZ. Cisplatyna jest finansowana we wskazaniu ogólnym C34, natomiast pemetreksed jest finansowany w gruczolakoraku płuca lub wielkokomórkowym raku płuca, lub nie drobnokomórkowym raku płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych w stopniu zaawansowania IIIB (chorzy poza możliwościami stosowania radiochemioterapii lub radioterapii radykalnej) lub IV, w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z pochodnymi platyny) lub w drugiej linii leczenia (w monoterapii).

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



## 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 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Tagrisso**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ (netto) ██████████ (brutto) <sup>A</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

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

Ekspertki kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: około 3 pacjentów według prof. P. Krawczyka i około 80 pacjentów w opinii prof. M. Krzakowskiego. Powyższe oszacowania ekspertów przyjęto odpowiednio jako wariant minimalny oraz maksymalny.

**Tabela 10. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii Tagrisso w populacji docelowej [PLN] na 3 oraz 80 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	Min. ██████████ Maks. ██████████

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u maksymalnie 80 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie około ██████████ 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

Ancevski Hunter 2018	Ancevski Hunter K et al. First-Line Osimertinib in Patients With Treatment-Naive Somatic or Germline EGFR T790M-Mutant Metastatic NSCLC. <i>J Thorac Oncol</i> 2018 Jan;13(1):e3-e5.
Ikari 2019	Ikari T et al. Response to First-Line Osimertinib Treatment in Non-Small-Cell Lung Cancer With Coexisting G719A and Primary T790M Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. <i>Clinical Lung Cancer</i> , Vol. 20, No. 4, e531-3.
Li 2018	Li W et al. Primary and acquired EGFR T790M-mutant NSCLC patients identified by routine mutation testing show different characteristics but may both respond to osimertinib treatment. <i>Cancer Lett</i> 2018 Jun 1;423:9-15.
Wang 2018	Wang S et al. Different characteristics and survival in non-small cell lung cancer patients with primary and acquired EGFR T790M mutation. <i>Int. J. Cancer</i> : 144, 2880–2886 (2019).

### 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. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/">http://onkologia.zalecenia.med.pl/</a>
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

EMA/CHMP/15445/20165	Assessment report – TAGRISSO. Procedure No. EMEA/H/C/004124/0000. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
ChPL Tagrisso (ozymertynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (ozymertynib) (dostęp 05.05.2020 r.)
ChPL Giotrif (afatynib)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif (afatynib) (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. <a href="https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0087/34074">https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/NJO.2014.0087/34074</a>
Krawczyk 2014	Krawczyk P. Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2014; 10, 3: 131–137
AOTMiT AWA OT.4331.7.2019	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego "B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)" Nr: OT.4331.7.2019 - Zlecenie nr <a href="#">53/2019</a> w BIP AOTMiT
ORP 123/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 123/2020 z dnia 25 maja 2020r oku 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) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia (nr w BIP 92/2020) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/092/ORP/U_21_156_200525_o_123_Tagrisso_ozymertynib_III_linia_RDTL.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/092/ORP/U_21_156_200525_o_123_Tagrisso_ozymertynib_III_linia_RDTL.pdf</a>
RPA 55/2020	Opinia nr 55/2020 z dnia 25 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (nr w BIP 92/2020) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/092/REK/rdtl_55_2020_tagrisso_3linia.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/092/REK/rdtl_55_2020_tagrisso_3linia.pdf</a>

- RPA 81/2019  
Opinia nr 81/2019 z dnia 8 października 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) –rozszew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (nr w BIP 206/2019)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/206/REK/Rdtl\\_81\\_2019\\_Tagrisso.pdf](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 października2019roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib)we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozszew do ośrodkowego układu nerwowego (nr w BIP 206/2019)  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/206/ORP/u\\_40\\_407\\_191007\\_o\\_318\\_tagrisso\\_o\\_ozymertynib\\_rdtl\\_zacz.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/206/ORP/u_40_407_191007_o_318_tagrisso_o_ozymertynib_rdtl_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. powl. 40 mg, 30 tabl. powl., Tagrisso, ozymertynib, tabl. powl. 80 mg, 30 tabl. powl., 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](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_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](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 11. Kryteria kwalifikowania do programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34.0)”**

<b>„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34.0)”</b>
<p><b>1. 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).</b></p> <p>1.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</p> <p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</p> <p>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 glikokortykosteroidów 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 umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>1.10. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);</p> <p>1.11. Czynności wątroby umożliwiające leczenie:</p> <p>a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>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 w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;</p> <p><b>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</b></p>
<p><b>2. Kryteria kwalifikowania 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).</b></p> <p>2.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <p>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, lub</p> <p>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego, lub</p> <p>c) raka niedrobnokomórkowego NOS;</p> <p>2.2. Progresja po zastosowaniu afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego (bez możliwości zastosowania leczenia lokoregionalnego) lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka z mutacją aktywującą w genie EGFR;</p> <p>2.3. Obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</p> <p>2.4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1 lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</p> <p>2.5. 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 glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</p> <p>2.6. Wiek powyżej 18. roku życia;</p> <p>2.7. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</p> <p>2.8. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (śródmiażdżowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca);</p>

- 2.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;  
 2.10. Czynność nerek umożliwiająca leczenie (stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy);  
 2.11. Czynność wątroby umożliwiająca leczenie:  
 a) stężenie bilirubiny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy,  
 b) aktywność transaminaz i zasadowej fosfatazy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy;  
 2.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;  
 2.13. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;  
 2.14. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata włosów);  
 2.15. Wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych z założeniem paliatywnym (niezależnie od uzyskanej odpowiedzi) oraz nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi w przypadku nowotworów leczonych z założeniem radykalnym;
- Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

## 9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed** (data wyszukiwania: 27.05.2020 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 (T790M[Title/Abstract]) AND (((("osimertin b" [Supplementary Concept]) OR (osimertinib[Title/Abstract]) OR (tagrisso[Title/Abstract]) OR (azd9291[Title/Abstract]))	476
#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 (T790M[Title/Abstract])	1423
#16	Search: T790M[Title/Abstract]	1919
#15	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 (osimertin b[Title/Abstract]) OR (tagrisso[Title/Abstract]) OR (azd9291[Title/Abstract]))	754
#14	Search: (((("osimertin b" [Supplementary Concept]) OR (osimertinib[Title/Abstract]) OR (tagrisso[Title/Abstract]) OR (azd9291[Title/Abstract])	1045
#13	Search azd9291[Title/Abstract]	177
#12	Search Tagrisso[Title/Abstract]	21
#11	Search osimertin b[Title/Abstract]	919
#10	Search: "osimertin b" [Supplementary Concept]	424
#9	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]))))	74313
#8	Search: (((non small[Title/Abstract]) AND (cell[Title/Abstract]) AND (lung[Title/Abstract]) AND (((cancer[Title/Abstract]) OR (carcinoma[Title/Abstract]))	62173
#7	Search: ((cancer[Title/Abstract]) OR (carcinoma[Title/Abstract])	2064300
#6	Search: carcinoma[Title/Abstract]	599505
#5	Search: cancer[Title/Abstract]	1699731
#4	Search: lung[Title/Abstract]	605941
#3	Search: cell[Title/Abstract]	3373310
#2	Search: non small[Title/Abstract]	63703
#1	Search: "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]	52436

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid** (data wyszukiwania: 27.05.2020 r.)

19	Limit 18 to human	1240
18	14 and 17	1338
17	9 and 16	3711
16	T790M.ab,kw,ti.	4563
15	9 and 14	2686
14	10 or 11 or 12 or 13	3234
13	azd9291.ab,kw,ti.	350
12	tagrisso.ab,kw,ti.	33
11	osimertinib.ab,kw,ti.	2001

10	exp osimertinib/	3046
9	1 or 8	144640
8	2 and 3 and 4 and 7	100140
7	5 or 6	2693241
6	carcinoma.ab,kw,ti.	717015
5	cancer.ab,kw,ti.	2315687
4	lung.ab,kw,ti.	784416
3	cell.ab,kw,ti.	3942897
2	non small.ab,kw,ti.	102246
1	exp non small cell lung cancer/	94574

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 27.05.2020 r.)**

1	MeSH descriptor:[Carcinoma;Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4168
2	(non small):ti,ab,kw	25532
3	(cell):ti,ab,kw	125661
4	(lung):ti,ab,kw	67382
5	(cancer):ti,ab,kw	151390
6	(carcinoma):ti,ab,kw	38661
7	#5 or #6	164966
8	#2 and #3 and #4 and #7	12777
9	#1 or #8	12777
10	(osimertin b):ti,ab,kw	196
11	(tagrisso):ti,ab,kw	8
12	(azd9291):ti,ab,kw	37
13	#10 or #11 or #12	203
14	(T790M):ti,ab,kw	255
15	#9 and #14	232
16	#13 and #15	122