



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tagrisso (ozymertynib)
we wskazaniu:
rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34)
z mutacją kierującą EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C);
p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T)
w eksonie 18

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

Nr: OT.422.69.2020

Data ukończenia: 1 lipca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB).

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALK	receptor kinazy tyrozynowej (ang. Anaplastic lymphoma kinase)
AMSTAR	narzędzie służące do oceny poprawności przeprowadzonego przeglądu systematycznego (ang. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis)
cfDNA	pozakomórkowy DNA (ang. circulating free DNA)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
DoR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
DRP	drobnokomórkowy rak płuc
E709X	mutacja w EGFR, w której nastąpiła substytucja kwasu glutaminowego w pozycji 709, w eksonie 18
EACR	European Association for Cancer Research
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EBRT	napromienianie wiązką zewnętrzną (ang. external beam radiotherapy)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
EGFR TKI	inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G719X	mutacja w EGFR, w której nastąpiła substytucja glicyny w pozycji 719 w eksonie 18
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ISOBM	International Society of Oncology and Biomarkers
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
L858R	mutacja w EGFR, w której nastąpiła substytucja leucyny w argininę w pozycji 858, w eksonie 21
L861Q	mutacja w EGFR, w której nastąpiła substytucja leucyny w glutaminę w pozycji 861, w eksonie 21
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu

n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji (ang. next generation sequencing)
NSCLC, NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuc (ang. non-small cell lung cancer)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OSI	ozymertynib
p.Gly719Ala (c.2156G>C), G719A	mutacja G719X w EGFR, odnosi się do mutacji punktowej, w której nastąpiła substytucja glicyny alaniną w pozycji 719 w eksonie 18
p.Gly719Cys (c.2155G>T), G719C	mutacja G719X w EGFR, odnosi się do mutacji punktowej, w której nastąpiła substytucja glicyny cysteiną w pozycji 719 w eksonie 18
p.Gly719Ser (c.2155G>A), G719S	mutacja G719X w EGFR, odnosi się do mutacji punktowej, w której nastąpiła substytucja glicyny seryną w pozycji 719 w eksonie 18
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PICOS	schemat PICO: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
ROS1	gen ROS1 znajdujący się na chromosomie 6q22 i kodujący białko pełniące funkcję receptora dla kinazy tyrozynowej.
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
RT	radioterapia
S781I	mutacja w EGFR, w której nastąpiła substytucja seryny w izoleucynę w pozycji 781, w eksonie 20
SRE	powikłania kostne (ang. skeletal-related event)
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
T790M	mutacja w EGFR, w której nastąpiła substytucja treoniny w metioninę w pozycji 790, w eksonie 20
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TH-3	trzeci kręg w części piersiowej kręgosłupa
TKI	inhibitory receptorowe kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine-kinase inhibitor)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	13
2.3. Oceniana technologia	14
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	15
3.1. Przegląd Agencji.....	15
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	15
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	17
3.2. Dodatkowe informacje.....	21
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	22
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	23
6. Konkurencyjność cenowa	26
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	28
8. Piśmiennictwo.....	29
9. Załączniki	31
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	31

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabletek, we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją kierującą EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: **pacjent z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca z uogólnionymi przerzutami do kręgosłupa; obecna mutacja kierująca EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18; przebieg leczenia: stan po zabiegu radykalnym, wznowa w kikucie oskrzela, stan po radioterapii radykalnej, przerzut do TH-3; pacjent dotychczas nieleczony systemowo z powodu choroby rozsianej; chory nie został zakwalifikowany do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” z uwagi na stwierdzenie u niego mutacji w eksonie 18.**

Komentarz analityka Agencji: wskazane mutacje są mutacjami aktywującymi EGFR.

Zgodnie z zapisami w/w programu lekowego występowanie mutacji „p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18” w genie EGFR nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia. W związku z tym, pismem z dnia 16.06.2020 r. (znak OT.422.69.2020.KMu.5) zwrócono się do MZ z prośbą o doprecyzowanie wnioskowanego wskazania.

Pismem z dnia 18.06.2020 r., Minister Zdrowia poinformował: „Pacjent nie został zakwalifikowany do leczenia w ramach PL leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34) z uwagi na stwierdzenie u niego mutacji w eksonie 18, która to mutacja jest traktowana jako rzadka, gdzie zgodnie z wszystkimi zaleceniami należy zastosować lek o wyższym potencjale terapeutycznym. Zastosowanie ozymetynibu w I linii leczenia daje pacjentowi 54% redukcji ryzyka zgonu, podobnie mniejsze o 52% jest ryzyko wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Zdecydowanie lepsza jest tolerancja leczenia.

Maksymalne wykorzystanie szans na przedłużenie życia uzyskuje się, gdy stosujemy najlepsze leczenie w I linii. Leczenie kolejnych linii nigdy nie jest równie skuteczne. Pacjent jest w stanie ogólnym bardzo dobrym, jest aktywny zawodowo co sprawia dodatkowe uzasadnienie dla zastosowania leku o wyższej skuteczności w sytuacji wystąpienia rzadkiej mutacji”.

Komentarz analityka agencji: w piśmie MZ nie podano danych źródłowych przytaczanych danych dotyczących skuteczności oraz zaleceń.

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.

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia w praktyce dzieli się na: niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków oraz drobnokomórkowego raka płuca (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków.

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: substytucje G719X i E709X w eksonie 18 (ok. 30% rzadkich mutacji).

Mutacja G719X w EGFR odnosi się do mutacji punktowych, w których nastąpiła substytucja glicyny w pozycji 719, w eksonie 18. Mutacje G719A (c.2156G>C), G719S (c.2155G>A) oraz G719C (c.2155G>T) dotyczą substytucji glicyny alaniną (G719A), seryną (G719S) lub cysteiną (G719C).

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę około 28% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN 2017 jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję (prof. M. Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, iż skutkami następstw ocenianego stanu klinicznego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Ponadto, prof. Maciej Krzakowski wskazał, iż „wszystkie – wymienione wyżej – sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca”.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego Agencji nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania. W ramach przeprowadzonego dodatkowego wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne, dotyczące leczenia raka niedrobnokomórkowego płuca z rzadkimi mutacjami EGFR: Harrison 2019 oraz Zhang 2019. Ze względu na fakt, iż ww. publikacje obejmowały szersze populacje niż wnioskowana, do niniejszego przeglądu włączono również odnalezione badania z niższego poziomu wiarygodności: badanie KCSG-LU15-09 – wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca z rzadkimi mutacjami EGFR oraz publikację Tamiya 2020 stanowiącą opis przypadku pacjenta z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca z mutacją EGFR w eksonie 18 (G719S) oraz przerzutami do kości, u którego zastosowano ozymertynib w pierwszej linii leczenia.

Przeglądy systematyczne: Harrison 2019, Zhang 2019

W odnalezionych przeglądach uwzględniono 8 (Harrison 2019) i 6 (Zhang 2019) badań odnoszących się do populacji pacjentów z NSCLC z mutacją w 18 eksonie, natomiast w obu przeglądach tylko jedno badanie odnosiło się do stosowania ozymertynibu u pacjentów z NSCLC z mutacją w 18 eksonie (badanie KCSG-LU15-09, w czasie selekcji badań do ww. przeglądów dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego). Wskazano, iż 52,6% pacjentów z mutacją G719X osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie ozymertynibem. W populacji ogólnej (pacjenci z mutacjami: G719X, L861Q lub S781I, leczeni ozymertynibem) mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 9,5 mies., a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR): 7,0 mies.

Autorzy przeglądu Harrison 2019 podkreślili, iż konieczne będzie przeprowadzenie dalszych badań w celu określenia korzyści z terapii ozymertynibem w zakresie przeżycia. Ponadto, wskazują, iż w badaniach *in vitro*, w przypadku mutacji G719A wykazuje się większą wrażliwość na TKI II generacji (afatynib, neratynib) niż na TKI I czy III generacji (gefitinib, erlotinib i ozymertynib).

KCSG-LU15-09

W badaniu KCSG-LU15-09 z 36 pacjentów, do daty odcięcia (od marca 2016 r. do 31.10.2018 r.) przeżyło ogółem 29 osób, spośród których 7 kontynuowało terapię ozymertynibem (OSI). 81% pacjentów przerwało leczenie z powodu progresji choroby.

Wyniki dla poszczególnych rodzajów mutacji EGFR, w tym dla pacjentów z mutacją G719X przedstawiono wyniki dotyczące jedynie ORR i PFS. W subpopulacji z mutacją G719X (N=19) odpowiedź na leczenie uzyskało 53% pacjentów, a mediana PFS wyniosła 8,2 miesiąca.

Wyniki dla populacji ogólnej:

W okresie obserwacji wynoszącym 20,6 mies. (mediana) u połowy pacjentów stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (PR), 39% miało stabilną chorobę, a u 11% stwierdzono progresję choroby. Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 50% pacjentów, a chorobę kontrolowaną 89%. Ogółem, 83% odpowiadających na leczenie, miało udokumentowaną początkową odpowiedź przy pierwszym zaplanowanym badaniu guza za pomocą tomografii komputerowej po 6 tygodniach terapii (dwa cykle osimertinibu).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 11,2 mies., a mediana PFS: 8,2 mies. Podczas okresu obserwacji 19% pacjentów zmarło, jednak mediana OS nie została osiągnięta.

Do progresji choroby doszło u 81% pacjentów, u 17% stwierdzono nowe ogniska choroby, natomiast u 64% pacjentów obserwowano progresję w istniejących wcześniej zmianach.

Zmniejszenie objętości guza zaobserwowano u 78% pacjentów.

Większość pacjentów (94%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AEs) podczas okresu obserwacji. Najczęściej raportowanymi AEs, niezależnie od ich związku ze stosowaniem OSI, były: wysypka (31%), świąd (25%), anoreksja (25%), biegunka (22%) oraz duszność (22%). Większość AEs była łagodna (stopnia 1. lub 2.), natomiast AEs stopnia 3 lub 4 stwierdzono tylko u 2 pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono śródmiąższowego zapalenia płuc lub wydłużenia odstępu QT.

Tamiya 2020

U 38-letniego pacjenta, zdiagnozowano zaawansowanego gruczolakoraka płuca, stwierdzono przerzuty do kości. Przeprowadzona analiza molekularna guza pierwotnego ujawniła mutację genu EGFR w eksonie 18, powodującą substytucję glicyny w serynę w pozycji 719 w białku EGFR (G719S).

Rozpoczęto terapię ozymertynibem (w dawce 80 mg). Po 2 miesiącach stwierdzono kurczenie się guza w płucach (z 25,2 mm do 16,7 mm; odpowiedź częściowa), jednakże po 4 miesiącach wykazano progresję choroby oraz przerzuty do kości. Rozpoczęto terapię afatynibem (40 mg) i bewacyzumabem (15 mg/kg) zastosowanych jako II linia leczenia. Terapia trwała 12 miesięcy, objawy u pacjenta ulegały stopniowej poprawie. Jednakże po 12 miesiącach terapii stwierdzono przerzuty do mózgu, w związku z tym zastosowano napromieniowanie stereotaktyczne.

Skuteczność praktyczna: Prof. Maciej Krzakowski, ankietowany przez Agencję przekazał, iż „skuteczność ozymertynibu u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym i substytucją G719 w eksonie 18. genu EGFR nie została określona”.

Zgodnie z ChPL Tagrisso, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych ozymertynibu należą: biegunka, zapalenia jamy ustnej, wysypka, suchość skóry, zanokcica, świąd, a także: zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii (jako występowanie odchyleń od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszane zdarzenia niepożądane).

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) 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, iż pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Natomiast, według prof. Macieja Krzakowskiego „skuteczność ozymertynibu u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym i substytucją G719 w eksonie 18. genu EGFR nie została określona, co uniemożliwia określenie relacji korzyści do ryzyka”.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

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, informacje przekazane przez MZ (pismo z dn. 18.06.2020 r., znak PLD.4530.900.2020.4.AB), odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie, może stanowić dakomitynib.

Konkurencyjność cenowa

Na podstawie wytycznych klinicznych uznano, że alternatywną technologią dla ozymertynibu jest dakomitynib. Produkt Vizimpro (dakomitynib) jest zarejestrowany do stosowania w monoterapii w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami aktywującymi w genie EGFR i nie jest w Polsce refundowany.

Koszt 3 miesięcy terapii ozymertynibem wynosi: ████████ PLN brutto według wniosku załączonego do zlecenia MZ oraz 78,25 tys. PLN brutto na podstawie danych z Obwieszczenia MZ. Natomiast, koszt 3 miesięcy terapii technologią alternatywną, tj. dakomitynibem wynosi 162 436,90 PLN.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

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

Na podstawie otrzymanej opinii, w niniejszym opracowaniu przyjęto, że średnia liczebność populacji docelowej wynosi 35 pacjentów.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 35 pacjentów przez 3 miesiące terapii wyniesie: ████████ PLN brutto wg wniosku załączonego do zlecenia MZ. Według danych z obwieszczenia MZ koszty te wyniosą: 2,74 mln 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.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 8.06.2020 r., znak PLD.4530.900.2020.2.AB (data wpływu do Agencji 8.06.2020 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 tabletek, we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją kierującą EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

- pacjent z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca z uogólnionymi przerzutami do kręgosłupa;
- obecna mutacja kierująca EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18;
- przebieg leczenia:
 - stan po zabiegu radykalnym, wznowa w kikucie oskrzela, stan po radioterapii radykalnej, przerzut do TH-3;
 - pacjent dotychczas nieleczony systemowo z powodu choroby rozsianej;
 - chory nie został zakwalifikowany do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” z uwagi na stwierdzenie u niego mutacji w egzonie 18.

Zgodnie z zapisami w/w programu lekowego występowanie mutacji „p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18” w genie EGFR nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia. W związku z tym, pismem z dnia 16.06.2020 r. (znak OT.422.69.2020.KMu.5) zwrócono się do MZ z prośbą o doprecyzowanie wnioskowanego wskazania.

Pismem z dnia 18.06.2020 r., znak PLD.4530.900.2020.4.AB, Minister Zdrowia poinformował, że „zwrócił się do wnioskodawcy o podanie przyczyn braku możliwości zakwalifikowania świadczeniobiorcy do leczenia aftynibem, erlotynibem lub gefitynibem w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”. Wskazano, iż w odpowiedzi wyjaśniono:

„Pacjent nie został zakwalifikowany do leczenia w ramach PL leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD10 C34) z uwagi na stwierdzenie u niego mutacji w egzonie 18, która to mutacja jest traktowana jako rzadka, gdzie zgodnie z wszystkimi zaleceniami należy zastosować lek o wyższym potencjale terapeutycznym. Zastosowanie Ozymetynibu w I linii leczenia daje pacjentowi 54% redukcji ryzyka zgonu, podobnie mniejsze o 52 % jest ryzyko wystąpienia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Zdecydowanie lepsza jest tolerancja leczenia.

Maksymalne wykorzystanie szans na przedłużenie życia uzyskuje się, gdy stosujemy najlepsze leczenie w I linii. Leczenie kolejnych linii nigdy nie jest równie skuteczne. Pacjent jest w stanie ogólnym bardzo dobrym, jest aktywny zawodowo co sprawia dodatkowe uzasadnienie dla zastosowania leku o wyższej skuteczności w sytuacji wystąpienia rzadkiej mutacji”.

***Komentarz analityka agencji:** w piśmie MZ nie podano danych źródłowych przytaczanych danych dotyczących skuteczności oraz zaleceń.*

Produkt leczniczy Tagrisso do tej pory nie był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją kierującą EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C34 – Nowotwór złośliwy 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).

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,
- rak wielkokomórkowy.

Podział pierwotnych nowotworów płuca ze względu na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposoby leczenia w praktyce dzieli się na:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków.
- drobnokomórkowego raka płuc (DRP) – nowotwory płuca rozpoznawane w 15% przypadków.

[AWA OT.4351.40.2017, OT.422.43.2020]

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:**

- 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,
- substytucja S768I w eksonie 20.

Do rzadkich mutacji zalicza się również 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.

[AWA OT.4331.7.2019, OT.422.43.2020]

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

Ekson genu EGFR	Kodon genu EGFR	Mutacja	Substytucje nukleotydowe	Szacowana częstość występowania wśród mutacji EGFR
18.	E709	p.E709K	c.2125G>A	1%
		p.E709A	c.2126A>C	
		p.E709G	c.2126A>G	

Ekson genu <i>EGFR</i>	Kodon genu <i>EGFR</i>	Mutacja	Substytucje nukleotydowe	Szacowana częstość występowania wśród mutacji <i>EGFR</i>
	G719	p.E709V	c.2126A>T	2–5%
		p.E709D	c.2127A>C	
			c.2127A>T	
		p.E709Q	c.2125G>C	
		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)		45%
	L747			
	R748			
	E749			
	A750			
	T751			
	S752			
	P753			
20.	S768	Insercje (pz)		4–10%
	V769			
	D770			
	N771			
	P772			
	H773			
	V774			
	S768	p.S768I	c.2303G>T	1–2%
T790	p.T790M	c.2369C>T	2%	
21.	L858	p.L858R	c.2573T>G	40%
		p.L858M	c.2572C>A	2–5%
	L861	p.L861Q	c.2582T>A	
		p.L861R	c.2582T>G	

pz — pary zasad

- **Mutacje G719/G719X**

Mutacja G719X w EGFR odnosi się do mutacji punktowych, w których nastąpiła substytucja glicyny w pozycji 719, w eksonie 18. Mutacje G719A (c.2156G>C), G719S (c.2155G>A) oraz G719C (c.2155G>T) dotyczą substytucji glicyny alaniną (G719A), seryną (G719S) lub cysteiną (G719C).

[Li 2017]

Epidemiologia

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W Polsce stanowi przyczynę około 28% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 17% u kobiet.

Poniższe tabele przedstawiają współczynniki standaryzowane i liczby bezwzględne dotyczące zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce.

Tabela 2. Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce w roku 2017, w podziale na płeć [dane KRN]

	Zachorowania [na 100 000]		Zgony [na 100 000]	
	ASW ¹	ESP2013 ²	ASW	ESP2013
mężczyźni	41,1	93,0	45,3	108,2

¹ ASW – standaryzacja współczynników **według standardowej populacji świata** ASW (tzw. Segi standard) – metoda tradycyjnie stosowana w publikacjach Krajowego Rejestru Nowotworów.

² ESP2013 – standaryzacja współczynników **według standardowej populacji Europy** z 2013 r. – metoda rekomendowana przez Eurostat.

	Zachorowania [na 100 000]		Zgony [na 100 000]	
	ASW ¹	ESP2013 ²	ASW	ESP2013
kobiety	18,6	37,7	17,8	38,2

Tabela 3. Liczba bezwzględna zachorowań na raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2007-2017 [dane KRN]

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
mężczyźni	14 659	14 130	14 703	14 794	14 522	15 177	14 609	14 681	14 460	14 466	13 798
kobiety	5 250	5 319	5 900	6 038	6 283	6 660	6 915	7 322	7 503	7 730	7 747
ogółem	19 909	19 449	20 603	20 832	20 805	21 837	21 524	22 003	21 963	22 196	21 545

Tabela 4. Liczba bezwzględna zgonów z powodu raka płuca (ICD-10: C34) w latach 2007-2017 [dane KRN]

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
mężczyźni	16 556	16 855	16 354	16 187	15 961	16 182	15 981	15 827	16 238	16 177	15 499
kobiety	5 552	5 623	5 945	6 161	6 255	6 434	6 647	7 349	7 475	7 635	7 825
ogółem	22 108	22 478	22 299	22 348	22 216	22 616	22 628	23 176	23 713	23 812	23 324

Rokowanie

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów. Ocenia się, że odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi ok. 10%. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są: wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w zaawansowanym stadium – stan sprawności i ubytek masy ciała. Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji mięszu płucnego w stopniach I, II i IIIA wynosi kolejno 60-80%, 40-50% i 15-25%. U chorych w stopniu IIIB odsetek ten wynosi ok. 10%. Wśród chorych z rozsiewem NDRP (stopień IV) mediana czasu przeżycia nie przekracza roku, a przeżycia ponad 2-letnie należą do rzadkości. Jak wskazują wytyczne praktyki klinicznej NCCN 2017 jedynie 18% wszystkich chorych na raka płuc przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy.

[AWA OT.4351.40.2017]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

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

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

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

Ponadto, prof. Maciej Krzakowski wskazał, iż „wszystkie – wymienione wyżej – sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca”.

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, opakowanie á 30 tabletek, kod EAN: 05000456012065
Wnioskowane wskazanie	rak niedrobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją kierującą EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18.
Wskazania zarejestrowane	Produkt leczniczy Tagrisso w monoterapii jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR); leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.
Wnioskowane dawkowanie	1 x 80 mg na dobę
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wskazanie zarejestrowane obejmuje (jest szersze) wskazanie oceniane.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania ozymertynibu u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca z mutacją kierującą EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18 wykonano przeszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.06.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie niesystematyczne za pomocą wyszukiwarki internetowej.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	chorzy z rakiem niedrobnokomórkowym płuca z mutacją kierującą EGFR: p.Gly719Ala (c.2156G>C); p.Gly719Ser (c.2155G>A); p.Gly719Cys (c.2155G>T) w eksonie 18	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	ozymertynib / Tagrisso (OSI), w ramach leczenia I linii	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia. Włączone dowody naukowe odnaleziono wskutek przeszukiwania niesystematycznego. Do niniejszego opracowania włączono 2 przeglądy systematyczne, dotyczące leczenia raka niedrobnokomórkowego płuca z rzadkimi mutacjami EGFR:

- Harrison 2019,
- Zhang 2019.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki wyłącznie dla mutacji w eksonie 18.

Ze względu na fakt, iż ww. publikacje nie w pełni odpowiadają wnioskowanej populacji (tj. przerzuty do kręgosłupa, wcześniej przebyty zabieg radykalny, ozymertynib stosowany w ramach pierwszej linii leczenia), do niniejszego przeglądu włączono również odnalezione badania z niższego poziomu wiarygodności:

- badanie KCSG-LU15-09 – wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca z rzadkimi mutacjami EGFR.

Badanie KCSG-LU15-09 zostało włączone do ww. przeglądów systematycznych (Harrison 2019, Zhang 2019), jednakże w czasie włączania badań do przeglądów dostępne było wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego (Ahn 2018);

- publikację Tamiya 2020 stanowiącą opis przypadku pacjenta z zaawansowanym gruczolakorakiem płuca z mutacją EGFR w eksonie 18 (G719S) z przerzutami do kości, u którego zastosowano ozymertynib w pierwszej linii leczenia.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>KCSG-LU15-09 (Cho 2019 – publikacja pełnotekstowa, Cho 2018 - abstrakt, Ahn 2018 - abstrakt)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (Korean government)</p>	<p>Wieloośrodkowe (7 ośrodków w Korei), jednoramienne, otwarte badanie II fazy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana okresu obserwacji: 20,6 mies. (zakres: 12,2 – 31,3) <p>pacjenci byli włączani od marca 2016 r. do 31 października 2017 r. (data odcięcia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencja: ozymertyn b (OSI) w dawce 80 mg podawany doustnie raz dziennie, dopuszczano zmianę dawkowania 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 19 lat, • histologicznie potwierdzony NSCLC z mutacją EGFR inną niż: w delecja egzony 19, L858R, T790M lub insercja w egzonie 20; • poziom sprawności \leq 2 wg skali ECOG; • prawidłowe funkcjonowanie narządów i szpiku kostnego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia innymi EGFR TKI, radioterapia lub chemioterapia w okresie 2 tygodni poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki ozymertynibu; • obecność aktywnej infekcji wymagającej podawania systemowej terapii; • niekontrolowane objawowe przerzuty do mózgu. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 37* w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G719X: 19 (53%) • OSI stosowany w ramach I linii leczenia: 22 (61%) 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR), definiowana jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (ang. complete response) lub częściową odpowiedź (ang. partial response, PR) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival. PFS), definiowane jako czas od podania pierwszej dawki OSI do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, • przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), definiowane jako czas od podania pierwszej dawki OSI do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, • czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DoR), definiowany jako czas od wystąpienia udokumentowanej ORR do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, • profil bezpieczeństwa.

ECOG – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group

* 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu, w związku z czym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu oceniano w grupie wynoszącej 36 pacjentów.

Ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ozymertynib we wnioskowanym wskazaniu z alternatywnymi technologiami;
- odnalezione przeglądy systematyczne są niskiej jakości. W obu uwzględniono tylko 1 badanie odnoszące się do stosowania ozymertynibu u pacjentów z NSCLC z mutacją w 18 eksonie (badanie KCSG-LU15-09), w czasie selekcji badań do ww. przeglądów dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego (Ahn 2018);
- populacja nie w pełni odpowiadała wnioskowanej;

- w badaniu KCSG-LU15-09 53% miało mutację G719X, 61% otrzymywało terapię ozymertynibem w ramach I linii leczenia, 64% pacjentów miało przerzuty ogółem, a 28% miało przerzuty do kości, 36% miało chorobę nawrotową;
- w badaniu Tamiya 2020 opisywany pacjent nie przeszedł zabiegu radykalnego przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem;
- istotnym ograniczeniem jest fakt, iż badanie KCSG-LU15-09, włączone do niniejszego opracowania oraz do obu przeglądów systematycznych (Harrison 2019 i Zhang 2019) obejmowało wyłącznie populację azjatycką, która może nie odpowiadać populacji polskiej;
- w obu przeglądach systematycznych (Harrison 2019 i Zhang 2019) włączano w większości te same badania (zarówno dla ozymertynibu, jak również dla innych technologii);
- w związku niewielką ilością oraz ograniczoną jakością zidentyfikowanych doniesień naukowych odpowiadających populacji wnioskowanej zdecydowano na włączenie zarówno przeglądów systematycznych jak i doniesień z niższych poziomów klasyfikacji doniesień naukowych (wytyczne HTA AOTMiT 2016), m.in. opisu przypadku;
- w żadnym badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki przeglądów systematycznych

Tabela 9. Przeglądy systematyczne [Harrison 2019, Zhang 2019]

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
<p>Harrison 2019</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> granty od the Institute of Cancer Research oraz Cancer Research UK</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie wskazano</p>	<p>Nie wskazano przeszukanych baz.</p> <p>PICOS:</p> <p>P: pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NSCLC) z rzadkimi mutacjami EGFR, w eksonie 18 (G719X)</p> <p>I: EGFR TKI;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: nie określono;</p> <p>S: nie wskazano.</p>	<p>Do przeglądu włączono 8 badań dotyczących mutacji G719X. Jedno z włączonych badań odnosiło się do stosowania ozymertynibu w leczeniu pacjentów z NSCLC z mutacją G719X w eksonie 18 (Ahn 2018).</p> <p><u>Ozymertynib</u> - badanie II fazy (pacjenci z mutacją G719X, N=19):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: 52,6%, • brak danych dot. bezpieczeństwa. <p>Autorzy przeglądu podkreślili, iż konieczne będzie przeprowadzenie dalszych badań w celu określenia korzyści z terapii ozymertynibem w porównaniu z afatynibem w zakresie przeżycia.</p> <p><u>Gefitynib, erlotyn b</u> - badanie z udziałem pacjentów z mutacją G719X N=78):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: 36,8% pacjentów, • kontrola choroby: 72,4% pacjentów, • mediana PFS: 6,3 mies., • brak danych dot. bezpieczeństwa. <p><u>Neratynib</u> - badanie II fazy (pacjenci z NSCLC z mutacjami EGFR, N=4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • częściowa odpowiedź na leczenie n/N=3/4, • stabilna choroba: n/N=1/4, czas trwania: 40 tyg., • raportowano ciężkie toksyczne działania neratynibu, co wstrzymało dalsze badania w grupie pacjentów z NSCLC z mutacjami EGFR. 	<p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II jako przegląd krytycznie niskiej jakości³.</p>

³ Krytycznie niska jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym krytycznym ograniczeniem. Na przeglądzie krytycznie niskiej jakości nie należy opierać wnioskowania i kompleksowego podsumowania dostępnych badań. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
		<p>Afatynib - analiza post-hoc badań LUX-Lung 2/3/6 (8 pacjentów z pojedynczą mutacją G719X i 6 pacjentów z różnymi mutacjami G719X):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR 77,8%, • PFS: mediana 13,8 mies., • brak danych dot. bezpieczeństwa. <p>Autorzy przeglądu wskazują, iż w badaniach <i>in vitro</i>, w przypadku mutacji G719A wykazuje się większą wrażliwość na TKI II generacji (afatynib, neratynib) niż na TKI I czy III generacji (gefitinib, erlotinib i ozymertyn b).</p>	
<p>Zhang 2019</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> granty od: the National Natural Science Foundation of China; China Postdoctoral Science Foundation 64th batch; Jiangsu Provincial Postdoctoral Science Foundation in 2018; the Natural Science Foundation of Jiangsu province; Jiangsu Provincial Medical Youth Talent oraz the Nanjing Medical Science and Technology Development Project, the Jiangsu Provincial Key Research and Development Program.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie mieli konfliktu interesów</p>	<p>Przeszukane bazy: PubMed, przeszukano również referencje w odnalezionych publikacji. Wskazano, iż niektóre niepublikowane badania zidentyfikowano na stronach American Society of Clinical Oncology (ASCO) i European Society of Medical Oncology, wyniki tych badań pozyskano z abstraktów konferencyjnych.</p> <p>Nie wskazano daty przeprowadzenia wyszukiwania, nie zastosowano żadnych limitów wyszukiwania odnoszących się do daty publikacji.</p> <p>Słowa kluczowe: "NSCLC", "EGFR", "uncommon mutations", "rare mutations", "G719X", "S768I", "L861Q" oraz "exon 20". Mutacja T790M została wykluczona spośród rzadkich mutacji EGFR.</p> <p>PICOS:</p> <p>P: pacjenci z rakiem niedrobnokomórkowym płuca (NSCLC) z rzadkimi mutacjami EGFR, w tym: w eksonie 18 (G719X), w eksonie 19, w eksonie 20 (insercja, S768I, T790M) lub w eksonie 21 (L861Q);</p> <p>I: EGFR TKI;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: nie określono;</p> <p>S: Uwzględniono różne rodzaje badań, w tym badania kliniczne, badania retrospektywne i prospektywne, opisy przypadków, badania przedkliniczne oraz przeglądy systematyczne. Włączano wyłącznie publikacje dostępne w języku angielskim.</p>	<p>Do przeglądu włączono ogółem 91 publikacji, w tym 1 odnoszącą się do zastosowania ozymertynbu w leczeniu pacjentów z NSCLC z mutacją G719X w eksonie 18 (Ahn 2018).</p> <p>Autorzy przeglądu wskazują, iż mutacja G719X w eksonie 18 jest wrażliwa na działanie EGFR TKI:</p> <p>Ozymertynib – badanie jednoramienne (populacja ogólna (pacjenci z mutacjami: G719X, L861Q lub S781I): N=36; pacjenci z mutacją G719X n=19):</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja G719X: PR: 52,6%, • populacja ogólna: <ul style="list-style-type: none"> - mediana PFS: 9,5 mies., - mediana DoR: 7,0 mies. • brak danych dot. bezpieczeństwa. <p>Afatynib</p> <p>analiza post-hoc badań LUX 2/3/6 (pacjenci z mutacją G719X, N=14):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR 77,8%, • PFS 13,8 mies. <p>badanie retrospektywne (pacjenci z mutacją G719X, N=78):</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi częściowej: 26 mies. <p>Neratynib - badanie II fazy (pacjenci mutacją G719X w eksonie 18, N=b.d.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana PFS: 52,7 tyg. (90% CI: 25,6; 57,0). <p>Wnioski autorów przeglądu: mutacja G719X jest wrażliwa na zastosowanie TKI. Pacjenci leczeni afatynibem lub ozymertynibem mają lepsze rokowanie niż pacjenci otrzymujący terapie TKI pierwszej generacji, co może sugerować, iż TKI drugiej lub trzeciej generacji mogą być preferowanym wyborem w leczeniu tych pacjentów.</p>	<p>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II jako przegląd krytycznie niskiej jakości⁴.</p>

NSCLC – rak niedrobnokomórkowy płuca (ang. non-small cell lung cancer); EGFR – ang. epidermal growth factor receptor; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitors); ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival)

⁴ Krytycznie niska jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym krytycznym ograniczeniem. Na przeglądzie krytycznie niskiej jakości nie należy opierać wnioskowania i kompleksowego podsumowania dostępnych badań. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Wyniki badania KCSG-LU15-09

Do daty odcięcia (od marca 2016 r. do 31.10.2018 r.), dożyło ogółem 29 pacjentów, spośród których 7 kontynuowało terapię OSI. 81% pacjentów (n=29) przerwało leczenie z powodu progresji choroby.

Skuteczność

Wyniki dla poszczególnych rodzajów mutacji EGFR, w tym dla pacjentów z mutacją G719X przedstawiono wyniki dotyczące jedynie ORR i PFS.

W subpopulacji z mutacją G719X odpowiedź na leczenie uzyskało 53% pacjentów, a mediana PFS wyniosła 8,2 miesiąca.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – pacjenci z mutacją G719X [Cho 2019]

Punkt końcowy	OSI N=19
Odpowiedź na leczenie, n (%)	10 (53) (95% CI: 28; 77)
PFS – mediana, mies.	8,2 (95% CI: 6,2; 10,2)

Wyniki skuteczności dla populacji ogólnej

W okresie obserwacji wynoszącym 20,6 mies. (mediana) u połowy pacjentów stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (PR), 39% miało stabilną chorobę, a u 11% stwierdzono progresję choroby. Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 50% pacjentów, a chorobę kontrolowaną (definiowaną jako uzyskanie całkowitej, częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilnej choroby) 89%. Ogółem 15 (83%) z 18 osób odpowiadających na leczenie miało udokumentowaną początkową odpowiedź przy pierwszym zaplanowanym badaniu guza za pomocą tomografii komputerowej po 6 tygodniach terapii (dwa cykle osimertinibu).

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 11,2 mies., a mediana PFS: 8,2 mies. Podczas okresu obserwacji 19% pacjentów (n=7) zmarło, jednak mediana OS nie została osiągnięta.

Do progresji choroby doszło u 81% pacjentów, u 17% stwierdzono nowe ogniska choroby, natomiast u 64% pacjentów obserwowano progresję w istniejących wcześniej zmianach.

Zmniejszenie objętości guza zaobserwowano u 78% pacjentów (n=28).

Mediana ilości cykli OSI wyniosła 13.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – populacja ogólna [Cho 2019]

Punkt końcowy	OSI N=36
ORR*, n (%)	18 (50) [95% CI: 33 – 67]
Choroba kontrolowana**, n (%)	32 (89) [95% CI: 78 – 100]
Odpowiedź całkowita, n (%)	0
PR, n (%)	18 (50)
Stabilna choroba, n (%)	14 (39)
Choroba postępująca, n (%)	4 (11)
PFS, mediana [mies.]	8,2 [95% CI: 5,9 – 10,5]
PFS w 6. mies. terapii	64% [95% CI: 47% – 80%]
PFS w 12. mies. terapii	39% [95% CI: 22% – 56%]
OS, mediana [mies.]	nie osiągnięto
12-mies. OS	86% [95% CI: 74% – 98%]

Punkt końcowy	OSI N=36
18-mies. OS	56% [95% CI: 39% – 73%]
DoR [mies.]	11,2 [95% CI: 7,7 – 14,7]
Progresja choroby, n (%)	29 (81)
Liczba cykli leczenia, mediana	13 (zakres: 2 – 42)

* obiektywna odpowiedź definiowana jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1.)

** choroba kontrolowana definiowana jako uzyskanie całkowitej, częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilnej choroby

Bezpieczeństwo

W okresie obserwacji (mediana 20,6 mies.) większość pacjentów (94%) doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AEs) podczas okresu obserwacji. Najczęściej raportowanymi AEs, niezależnie od ich związku ze stosowaniem OSI, były: wysypka (31%), świąd (25%), anoreksja (25%), biegunka (22%) oraz duszność (22%). Większość AEs była łagodna (stopnia 1. lub 2.), natomiast AEs stopnia 3 lub 4 stwierdzono tylko u 2 pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono śródmiąższowego zapalenia płuc lub wydłużenia odstępu QT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (AEs) [Cho 2019]

Zdarzenie niepożądane	OSI N=36			
	AEs ogółem n (%)	AEs stopnia 1 n (%)	AEs stopnia 2 n (%)	AEs stopnia 3 n (%)
ogółem	34 (94)	bd	bd	2 (6)
wysypka	11 (31)	9 (25)	2 (6)	-
świąd	9 (25)	8 (22)	1 (3)	-
anoreksja	9 (25)	4 (11)	5 (14)	-
biegunka	8 (22)	7 (19)	1 (3)	-
duszność	8 (22)	3 (8)	4 (11)	1 (3)
zaparcia	4 (11)	2 (6)	2 (6)	-
zapalenie błony śluzowej	4 (11)	3 (8)	1 (3)	-
ból głowy	4 (11)	1 (3)	2 (6)	1 (3)
suchość skóry	4 (11)	3 (8)	1 (3)	-

Pośród wszystkich pacjentów (N=36) opóźnienie cyklu obserwowano u 6 (17%) pacjentów. Powodami opóźnienia leczenia były: zdarzenia niepożądane (n=3, 8%), zaburzenia harmonogramu leczenia (n=2, 6%) lub ocena choroby (n=1, 3%). U jednego pacjenta konieczna była redukcja dawki OSI. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia w powodu AEs.

Wyniki badania Tamiya 2020 (opis przypadku)

U 38-letniego pacjenta, nigdy niepalącego, zdiagnozowano zaawansowanego gruczolakoraka płuca, stwierdzono przerzuty do kości. Przeprowadzona analiza molekularna guza pierwotnego ujawniła mutację genu EGFR w eksonie 18, powodującą substytucję glicyny w serynę w pozycji 719 w białku EGFR.

Pacjent rozpoczął terapię ozymertynibem (w dawce 80 mg). Po dwóch miesiącach stwierdzono kurczenie się guza w płucach (z 25,2 mm do 16,7 mm; odpowiedź częściowa), jednakże po 4 miesiącach wystąpił ból pleców i duszność podczas ćwiczeń. Przeprowadzone badania wykazały progresję choroby oraz przerzuty do kości.

W celu ustalenia przyczyny oporności na ozymertynib przeprowadzono test Guardant360 aby scharakteryzować cfDNA (pozakomórkowy DNA, ang. circulating free DNA). Analiza NGS (sekwencjonowanie nowej generacji, ang. next generation sequencing) cfDNA ujawniła mutacje EGFR (G719S) i TP53 (S99fs) w odpowiednio w 30,5% i 23,3% cfDNA, jak również w EGFR, MET i inne amplifikacje.

Rozpoczęto terapię afatynibem (40 mg) i bewacyzumabem (15 mg/kg) zastosowanych jako II linia leczenia. Terapia trwała 12 miesięcy, objawy u pacjenta ulegały stopniowej poprawie. Jednakże po 12 miesiącach terapii stwierdzono przerzuty do mózgu, w związku z tym zastosowano napromieniowanie stereotaktyczne.

Wykonano kolejny test Guardant360, który wykazał, że zniknęła większość cfDNA z mutacjami i amplifikacjami. Wówczas zastosowano III linię terapii, w ramach której podawano bewacyzumab (15 mg/kg) z cisplatyną (75 mg/m²) / pemetreksedem (500 mg/m²).

Według autorów badania, mutacje w eksonie 18, ze względu, iż są mutacjami kierującymi (ang. driver mutations), w badaniach in vitro wykazują większą wrażliwość na TKI II generacji (np. afatynib) niż na TKI III generacji (np. ozymertynib).

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. Maciej Krzakowski, ankietowany przez Agencję przekazał, iż „skuteczność ozymertynib u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym i substytucją G719 w eksonie 18. genu EGFR nie została określona”.

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Tagrisso należą:

- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, zapalenia jamy ustnej;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych odnoszących się do zdarzeń niepożądanych o charakterze wysypki: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka rumieniowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, wysypka ze świądem, wysypka pęcherzowa, wysypka pęcherzykowa, rumień, zapalenie mieszków włosowych, trądzik, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wykwity polekowe, nadżerka skórna), suchość skóry (obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: sucha skóra, pęknięcia skóry, suchość skóry, wyprysk skórny, skóra pergaminowa), zanokcica (obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: zaburzenia łożyska paznokci, zapalenie łożyska paznokci, zakażenie łożyska paznokci, odbarwienie/przebarwienie paznokci, zaburzenia paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, dystrofia paznokci, zakażenie paznokci, bruzdy paznokci, bolesność paznokci, łamliwość paznokci, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, odpadanie paznokci, rozmiękanie paznokci, zanokcica), świąd (obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: świąd, świąd uogólniony, świąd powiek);
- wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE (odpowiada występowaniu odchyłeń od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych): zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby leukocytów, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby neutrofilii.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Dnia 26.06.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu. Nie odnaleziono nowych informacji niż te, uwzględnione w ChPL Tagrisso (ostatnia aktualizacja ChPL: 10.06.2020 r.).

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) 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, iż pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

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

Według prof. Macieja Krzakowskiego „skuteczność ozymertynibu u chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym i substytucją G719 w eksonie 18. genu EGFR nie została określona, co uniemożliwia określenie relacji korzyści do ryzyka”.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 20.06.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
 - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): <https://www.estro.org/>;
 - European Cancer Organisation: <https://www.europecancer.org/>;
 - European Association for Cancer Research (EACR): <https://www.eacr.org/>;
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): <https://www.eortc.org/>;
- światowe:
 - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP): <https://www.isopp.org/>;
 - International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM): <https://www.isobm.org/>;
 - International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC): <https://www.iaslc.org/>.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne: polskie z 2019 r. (PTOK), europejskie z 2018 r. (ESMO) oraz międzynarodowe z 2016 r. (IASLC).

Przy opisie wytycznych skupiono się na leczeniu I linii chorych z NDRP z mutacją EGFR, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji w eksonie 18. oraz z obecnością przerzutów do kręgosłupa. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2019 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące nowotworów płuca i opłucnej oraz śródpiersia</u> <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniu IV</u> Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. W Polsce obecnie dostępne są inhibitory EGFR I (erlotynib, gefitynib) lub II generacji (afatyn b) i III generacji (ozymertynib), inhibitor ALK (kryzotyn b) i inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab). Wybór metody systemowego leczenia zależy od typu histologicznego (raki niepłaskonabłonkowe lub rak płaskonabłonkowy) i cech molekularnych nowotworu. <u>U chorych z aktywnymi zaburzeniami genetycznymi postępowaniem z wyboru jest leczenie ukierunkowane molekularnie.</u> 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 EGFR, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów ALK i ROS1. Przy wyborze postępowania należy uwzględnić preferencje chorego. U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A). Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie EGFR powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A). W wytycznych nie wskazano preferowanego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR. Ich skuteczność oceniono jako bardzo podobną, wskazano natomiast na różnice w profilu działań niepożądanych. Wskazano, iż leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR należy prowadzić do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych o znacznym nasileniu. U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A). <u>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).</u> W wytycznych wskazano, iż wyniki badania III fazy wykazały,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>że stosowanie kwasu zoledronowego lub denosumabu u chorych na zaawansowanego NDRP z przerzutami w kościach może zapobiegać występowaniu powikłań kostnych lub je opóźniać.</p> <p><i>Jakość naukowych dowodów:</i> I - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II - dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III - dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV - dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i> A - wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; B - wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; C - wskazania określone indywidualnie.</p>
<p>ESMO 2018/2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w przerzutowym niedrobnokomórkowym raku płuca</p> <p>Wybór strategii terapeutycznej powinien uwzględniać charakterystykę histologiczną i molekularną, wiek, stopień sprawności, chorzenia współistniejące, a także preferencje pacjenta.</p> <p><u>Pacjenci z mutacją genu EGFR – pierwsza linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecane jest stosowanie erlotynibu lub afatynibu [I, A] lub dakomitynibu [I, B]. Nie można wskazać jednego preferowanego EGFR TKI spośród obecnie dostępnych [IV, C]; • u pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR opcję terapeutyczną stanowi ozymertynib [I, A]; • stosowanie EGFR TKI powinno się rozważyć u wszystkich pacjentów z mutacją EGFR, niezależnie od parametrów klinicznych, w tym stanu sprawności pacjenta, płci, ekspozycji na tytoń, histologii czy linii leczenia [I, A]; • erlotynib + bewacyzumab stanowią opcję leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z mutacją EGFR [III, B]; • ramucirumab z erlotynibem wykazują wydłużenie PFS względem erlotynbu oraz placebo, ale dane są nadal niedojrzałe, a terapia nie jest zarejestrowana przez EMA [II, B]; • dodanie karboplatyny i pemetreksedu do gefitynibu stanowi opcję pierwszego rzutu u pacjentów z guzami z mutacją EGFR, jednakże terapia ta nie jest zatwierdzona przez EMA [I, B]; • pacjenci z progresją radiologiczną, ale z utrzymującą się korzyścią kliniczną mogą kontynuować stosowanie EGFR TKI [II, A]; • u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, mutacją EGFR i zlokalizowaną, odległą progresją choroby oraz utrzymującą się ogólnoustrojową kontrolą choroby, można rozważyć kontynuację leczenia za pomocą EGFR TKI w połączeniu z miejscową terapią progresywnych miejsc przerzutów [III, B]. <p><u>Przerzuty do kości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas zoledronowy zmniejsza ryzyko SRE (ang. skeletal-related event) [II, B] i jest zalecany w przypadku choroby z przerzutami do kości w stadium IV [I, B]; • denosumab jest preferowany nad kwasem zoledronowym w raku płuc w zakresie zapobiegania SRE [III, B] i jest zalecany u wybranych pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc z przerzutami do kości [I, B]; • w przypadku nieskomplikowanych bolesnych przerzutów do kości zaleca się leczenie pojedynczą frakcją EBRT, zamiast napromieniowania frakcjonowanego [I, A]. <p><i>Siła rekomendacji:</i> A – mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane; C – niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nierekomendowane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nierekomendowane.</p> <p><i>Jakość dowodów:</i> I – dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności; II – dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p>
<p>IASLC 2016 (świat)</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją EGFR</p> <p>(komentarz analityka Agencji: wytyczne IASLC 2016 opublikowano przed rejestracją EMA leku Tagrisso w leczeniu w ramach I linii)</p> <p><u>Pacjenci z mutacją genu EGFR – I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • optymalną terapią jest którykolwiek z EGFR TKI (afatynib, erlotynib, gefitynib), wybór terapii powinien być oparty na stanie pacjenta i dostępności danej terapii; • w przypadku pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie chemioterapią, należy rozważyć przejście na EGFR TKI. <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESMO – European Society for Medical Oncology; IASLC – International Association for the Study of Lung Cancer; EGFR TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR; SRE – powikłania kostne (ang. skeletal-related event); EBRT – napromienianie wiązką zewnętrzną (ang. external beam radiotherapy)

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano, iż u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją EGFR w pierwszej linii leczenia należy zastosować jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR TKI). W polskich wytycznych (PTOK 2019) nie wskazano preferowanego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR. Ich skuteczność oceniono jako bardzo podobną, wskazano natomiast na różnice w profilu działań niepożądanych. Natomiast w pozostałych wytycznych zaleca się stosowanie erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu lub dakomitynibu, jednakże nie można wskazać jednego preferowanego EGFR TKI spośród obecnie dostępnych, a wybór terapii powinien być oparty na stanie pacjenta i dostępności danej terapii. Jedynie europejskie wytyczne (ESMO 2018/2019) wskazują, że u pacjentów z mutacją aktywującą w genie EGFR opcję terapeutyczną stanowi ozymertynib.

W żadnych wytycznych nie odniesiono się do mutacji EGFR w eksonie 18.

Prof. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał: „chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym z obecnością zaburzeń genu EGFR innych niż delecja w eksonie 19. lub substytucja w eksonie 21. otrzymują chemioterapię, co jest zgodne z obecnym stanem wiedzy i zapisami programu lekowego. Chemioterapia może polegać na stosowaniu schematów 2-lekowych z udziałem pochodnej platyny i drugiego leku lub monoterapii, co jest zależne od typu histologicznego nowotworu oraz charakterystyki demograficzno-klinicznej (np. wiek, stan sprawności, choroby współwystępujące).”

Obecnie, w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)” w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie EGFR, w ramach pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) ze środków publicznych finansowane są: erlotynib, gefitynib oraz afatynib. Natomiast dakomitynib nie jest obecnie refundowany w Polsce.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią 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, informacje przekazane przez MZ (pismo z dn. 18.06.2020 r., znak PLD.4530.900.2020.4.AB), odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie, może stanowić dakomitynib.

Efektywność kliniczna technologii alternatywnej

Efektywność kliniczną dakomitynibu przedstawiono na podstawie ChPL Vizimpro (dakomitynib). Należy jednak zauważyć, iż zarówno rekomendacje w wytycznych ESMO 2018/2019, jak i europejska rejestracja dakomitynibu została oparta na badaniu ARCHER 1050, w którym jedno z kryterium włączenia stanowiła obecność mutacji w eksonie 19 lub mutacji Leu858Arg (żaden z włączonych do badania pacjentów nie miał mutacji w eksonie 18). Nie odnaleziono innych doniesień dotyczących skuteczności dakomitynibu we wnioskowanej populacji.

Celem badania ARCHER 1050 było wykazanie przewagi dakomitynibu nad gefitynibem. Łącznie 452 pacjentów randomizowano w stosunku 1 : 1 do grupy otrzymującej dakomitynib lub grupy otrzymującej gefitynib w międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu otwartym III fazy z randomizacją.

U pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej dakomitynib wykazano statystycznie istotne wydłużenie PFS według niezależnej centralnej oceny radiologicznej (ang. independent radiology central, IRC), w porównaniu z pacjentami zrandomizowanymi do grupy otrzymującej gefitynib. U pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego mediana PFS wyniosła 9,3 miesiąca w podgrupie otrzymującej dakomitynib i 9,2 miesiąca w podgrupie otrzymującej gefitynib.

W analizie końcowej czasu całkowitego przeżycia (OS) (data odcięcia danych: 17 lutego 2017 r.), przy wystąpieniu 48,7% zdarzeń wartość hazardu względnego (HR) wyniósł 0,760 (95% CI: 0,582; 0,993) i mediana OS zwiększyła się o 7,3 miesiąca dla dakomitynibu [mediana OS: 34,1 miesiąca (95% CI: 29,5; 37,7) w grupie otrzymującej dakomitynib i 26,8 miesiąca (95% CI: 23,7; 32,1) w grupie otrzymującej gefitynib]. Jednak zgodnie z modelem testowania hierarchicznego analizę zakończono na etapie testowania ORR (odsetek odpowiedzi obiektywnych; ang. objective response rate) z powodu nieosiągnięcia istotności statystycznej. Nie było zatem możliwe dokonanie formalnej oceny, czy stwierdzone wydłużenie OS było statystycznie istotne.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Natomiast, na podstawie wytycznych klinicznych uznano, że alternatywną technologią dla ozymertynibu jest dakomitynib. Produkt Vizimpro (dakomitynib) jest zarejestrowany do stosowania w monoterapii w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami aktywującymi w genie EGFR i nie jest w Polsce refundowany.

Ozymertynib

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość netto 3 miesięcy terapii ozymertynibem (3 opakowania po 30 tabletek á 80 mg). Dawkowanie wg wniosku obejmuje „1 x 80 mg na dobę”.

Rak niedrobnokomórkowy płuca z mutacją EGFR w eksonie 18 jest wskazaniem węższym niż zarejestrowane, a dawkowanie wnioskowany sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL⁵.

Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2020 r.) produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”.

Obecnie, zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020 r.) dostępne są 2 prezentacje leku Tagrisso:

- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 05000456012065: wysokość limitu finansowania: 26 082,00 PLN;
- Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30 tabl., kod EAN: 05000456012058: wysokość limitu finansowania: 13 041,00 PLN.

Koszt za 1 mg ozymertynibu dla obu aktualnie refundowanych prezentacji leku Tagrisso jest jednakowy, w związku z tym, w poniższych obliczeniach uwzględniono cenę za opakowanie jednostkowe prezentacji zgodnej z wnioskowaną (tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabl.).

Dakomitynib

Według ChPL Vizimpro zalecana dawka dakomitynibu wynosi 45 mg przyjmowane doustnie raz na dobę.

Według ChPL Vizimpro i portalu drugs.com [<https://www.drugs.com/price-guide/vizimpro>], z którego zaczerpnięto ceny produktu leczniczego Vizimpro, dostępne są następujące prezentacje leku:

- Vizimpro (dakomitynib), 15 mg, 30 tabletek powlekanych,
- Vizimpro (dakomitynib), 30 mg, 30 tabletek powlekanych,
- Vizimpro (dakomitynib), 45 mg, 30 tabletek powlekanych.

Ceny każdej z postaci są takie same i wynoszą 13 602,38 \$, co daje 54 145,63 PLN. Przeliczenia na walutę polską dokonano na podstawie aktualnych kursów walut dostępnych na stronie NBP (dane na dzień 30.06.2020 r.).

Biorąc pod uwagę dawkowanie i planowany okres terapii odpowiadający zleceniu MZ (3 miesiące) do obliczeń przyjęto zużycie trzech opakowań Vizimpro, 45 mg, 30 tabletek powlekanych.

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

⁵ „Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.”

Tabela 14. Ceny i koszty produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) i Vizimpro (dakomitynib)

Produkt leczniczy	Źródła danych	Cena leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii [PLN]
Tagrisso (ozymertynib)	wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
	obwieszczenie MZ z dn. 18.02.2020 r.	26 082,00 ^B	78 246,00 ^B
Vizimpro (dakomitynib)	portal drugs.com https://www.drugs.com/price-guide/vizimpro	54 145,63 ^C	162 436,90 ^C

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

^C brak informacji czy podane ceny są cenami netto / brutto.

Koszt 3 miesięcy terapii ozymertynibem wynosi:

- ██████████ PLN brutto według wniosku załączonego do zlecenia MZ;
- 78,25 tys. PLN brutto na podstawie danych z Obwieszczenia MZ.

Natomiast, koszt 3 miesięcy terapii technologią alternatywną, tj. dakomitynibem wynosi 162 436,90 PLN.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

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

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie:

- 30-40 pacjentów rocznie (prof. Maciek Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej).

Na podstawie otrzymanej opinii, w niniejszym opracowaniu przyjęto, że średnia liczebność populacji docelowej wynosi 35 pacjentów.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania. W tabeli poniżej przedstawiono koszty 3 miesięcy leczenia w populacji docelowej liczącej 35 pacjentów

Tabela 15. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto 3 miesięcy terapii w populacji docelowej [PLN] na 35 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ (z dn. 18.02.2020 r.)	2 738 610,00

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 35 pacjentów przez 3 miesiące terapii wyniesie: ██████████ PLN brutto wg wniosku załączonego do zlecenia MZ. Według danych z obwieszczenia MZ koszty te wyniosą: 2,74 mln 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

- Ahn 2018 Ahn M.J., et al.: An open-label, multicenter, phase II single arm trial of osimertinib in nonsmall cell lung cancer patients with uncommon EGFR mutation (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 2018; 36: 9050
- Cho 2018 Cho J.H., et al.: An open-label, multicenter, phase II single arm trial of osimertinib in NSCLC patients with uncommon EGFR mutation (KCSG-LU15-09). *J Thorac Oncol* 2018; Vol. 13 No. 105; S344
- Cho 2019 Cho J.C., et al.: Osimertinib for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol* 2019; 38: 488-495.
- Harrison 2019 Harrison P., Vyse S., Huang P.H.: Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Seminars in Cancer Biology* 2019; doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.015>
- Tamiya 2020 Tamiya M., et al.: Successful treatment of an osimertinib-resistant lung adenocarcinoma with an exon 18 EGFR mutation (G719S) with afatinib plus bevacizumab. *Invest New Drugs* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10637-020-00966-7>
- Zhang 2019 Zhang T., et al.: Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. *Transl Lung Cancer Res* 2019; 8 (3): 302-316.

Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2018 Planchard D., et al.: Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018; 29 (Supplement 4): iv192–iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275.
- ESMO 2019 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
- IASLC 2016 Management of EGFR Mutation–Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 11 No. 7: 946-963
- PTOK 2019 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Aktualizacja na dzień 17.05.2019. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>

Pozostałe publikacje

- 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 C34)”. Analiza Weryfikacyjna Agencji nr OT.4331.7.2019 – Zlecenie nr 53/2019 w BIP AOTMiT.
- AWA OT.4351.40.2017 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem (ICD-10 C34)”. Analiza Weryfikacyjna Agencji nr OT.4351.40.2017 – Zlecenie nr 124/2017 w BIP AOTMiT.
- ChPL Tagrisso Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 10.06.2020 r.)
- ChPL Vizimpro Charakterystyka Produktu Leczniczego Vizimpro (data publikacji przez EMA: 5.06.2019 r.)
- Dane KRN Didkowska J., i in.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Publikacja opracowana ze środków finansowych Ministerstwa Zdrowia w ramach programu wieloletniego pt. Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych, w zakresie zadania „Wspomaganie systemu rejestracji nowotworów”. ISSN 0867-8251. Warszawa 2019.
- EMA AR 2018 Tagrisso: EPAR – Assessment Report. Procedure No. EMEA/H/C/004124/II/0019. EMA/396618/2018.
- Krawczyk 2014 Krawczyk P.: Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. *Onkol. Prak. Klin.* 2014; 10, 3: 131–137

Li 2017	Li K., Yang M., Liang N., Li S.: Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution (Review). <i>Oncology Reports</i> 2017; 37: 1347-1358
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz.Urz. Min. Zdr. 2020.11), http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2020/11/
OT.422.43.2020	Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Raport Agencji nr OT.422.43.2020

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 17.06.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#36	Search: (((((((((carcinoma* OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)) AND (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial))) AND ((cell) AND ((non small) OR (non-small)))))) OR ((non small cell lung) OR (non-small-cell lung))) OR (NSCLC)) AND (((((((((tagrisso[MeSH Terms]) OR (tagrisso[Supplementary Concept]) OR ("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR (osimertinib)) OR (tagrisso)) OR (AZD9291)) OR (AZD 9291)) OR (AZD-9291)) OR (mereletinib))) AND (((bone) OR (bone[Supplementary Concept]) OR (spine[Supplementary Concept]) OR (spine)))	7
#28	Search: (((bone) OR (bone[Supplementary Concept]) OR (spine[Supplementary Concept]) OR (spine))	1361766
#21	Search: (((((((((carcinoma* OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)) AND (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial))) AND ((cell) AND ((non small) OR (non-small)))))) OR ((non small cell lung) OR (non-small-cell lung))) OR (NSCLC)) AND (((((((((tagrisso[MeSH Terms]) OR (tagrisso[Supplementary Concept]) OR ("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR (osimertinib)) OR (tagrisso)) OR (AZD9291)) OR (AZD 9291)) OR (AZD-9291)) OR (mereletinib)))	838
#20	Search: (((((((((carcinoma* OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)) AND (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial))) AND ((cell) AND ((non small) OR (non-small)))))) OR ((non small cell lung) OR (non-small-cell lung))) OR (NSCLC)	81494
#19	Search: NSCLC	69448
#18	Search: (non small cell lung) OR (non-small-cell lung)	79554
#17	Search: (((((((((carcinoma* OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)) AND (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial))) AND ((cell) AND ((non small) OR (non-small))))))	67421
#16	Search: (cell) AND ((non small) OR (non-small))	120827
#15	Search: cell	6939875
#14	Search: (non small) OR (non-small)	210021
#13	Search: (((((((((carcinoma* OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)) AND (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial)))	414198
#12	Search: (((((((((carcinoma* OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*))	4253746
#11	Search: (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial))	1368354
#10	Search: (((((((((tagrisso[MeSH Terms]) OR (tagrisso[Supplementary Concept]) OR ("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR (osimertinib)) OR (tagrisso)) OR (AZD9291)) OR (AZD 9291)) OR (AZD-9291)) OR (mereletinib)))	1078
#9	Search: mereletin b	2
#8	Search: AZD-9291	8
#7	Search: AZD 9291	8
#6	Search: AZD9291	1076
#5	Search: tagrisso	1024
#4	Search: osimertinib	1022
#3	Search: tagrisso[Supplementary Concept]	433
#2	Search: tagrisso[MeSH Terms]	0
#1	Search: "osimertinib" [Supplementary Concept]	433

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 17.06.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp osimertinib/	3087
2	tagrisso.ab,kw,ti.	33

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	osimertinib.ab,kw,ti.	2026
4	AZD9291.ab,kw,ti.	351
5	AZD 9291.ab,kw,ti.	20
6	AZD-9291.ab,kw,ti.	20
7	mereletin b.ab,kw,ti.	2
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	3280
9	lung.ab,kw,ti.	788381
10	pulmonary.ab,kw,ti.	623590
11	bronchial.ab,kw,ti.	84828
12	9 or 10 or 11	1244453
13	"carcinoma*".ab,kw,ti.	789061
14	"cancer*".ab,kw,ti.	2416834
15	"tumor*".ab,kw,ti.	1787452
16	"neoplasm*".ab,kw,ti.	243376
17	13 or 14 or 15 or 16	3637591
18	12 and 17	416531
19	exp non small cell lung cancer/	95447
20	non small cell lung.ab,kw,ti.	99379
21	non-small-cell lung.ab,kw,ti.	99379
22	non small.ab,kw,ti.	102847
23	non-small.ab,kw,ti.	102847
24	22 or 23	102847
25	cell.ab,kw,ti.	3954592
26	24 and 25	102316
27	20 or 21 or 26	102316
28	18 and 27	101939
29	NSCLC.ab,kw,ti.	81659
30	19 or 28 or 29	153835
31	8 and 30	2794
49	"bone*".ab,kw,ti.	860079
50	exp bone/	617201
51	exp spine/	170074
52	spine.ab,kw,ti.	158882
53	49 or 50 or 51 or 52	1280372
56	31 and 53	72

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 17.06.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Any MeSH descriptor in all MeSH products	0
#2	Any MeSH descriptor in all MeSH products	0
#3	Any MeSH descriptor in all MeSH products	0
#4	tagrisso	9
#5	osimertinib	204
#6	AZD9291	39
#7	AZD 9291	0
#8	AZD-9291	0
#9	mereletin b	0
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	211
#11	lung	70561
#12	pulmonary	53469
#13	bronchial	8911
#14	#11 or #12 or #13	104291
#15	carcinoma*	4439
#16	cancer*	176945