



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tagrisso (ozymertynib)
we wskazaniu:
rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8)
z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG

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

Nr: OT.422.78.2020

Data ukończenia: 29 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 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 z późn. zm.) 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 (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) 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 z późn. zm.) 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 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALK	receptor kinazy tyrozynowej (ang. Anaplastic lymphoma kinase)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
c.2316C>A	mutacja w genie EGFR (p.Pro772His), w której nastąpiła substytucja proliny w histydynę w pozycji 772, w eksonie 20
c2307-2308 ins GCCAGCGTG / V769_D770insASV	mutacja w genie EGFR, w której nastąpiła insercja 9 par zasad w eksonie 20
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CT	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D770_N771insG	mutacja w EGFR, w której nastąpiła insercja w eksonie 20
D770_N771insSVD	mutacja w EGFR, w której nastąpiła insercja w eksonie 20
D770delinsASVE / c.2309_2310 delinsCCAGCGTGAA	mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGAA) w eksonie 20
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
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)
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
Exdel19	delecja w eksonie 19
G719X	mutacja w EGFR, w której nastąpiła substytucja glicyny w pozycji 719 w eksonie 18
H773_V774insH	mutacja w EGFR, w której nastąpiła insercja w eksonie 20
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
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>)
IRC	niezależna centralna ocena radiologiczna (ang. independent radiology central)
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 / Leu858Arg	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 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuc
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OSI	ozymertynib
p.A767_V769dup	mutacja w EGFR, w której nastąpiła insercja w eksonie 20
p.H773_V774insAH	mutacja w EGFR, w której nastąpiła insercja w eksonie 20
p.N771_P772insL	mutacja w EGFR, w której nastąpiła insercja w eksonie 20
p.S768_D770dup	mutacja w EGFR, w której nastąpiła insercja w eksonie 20
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography-computed tomography)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
ROS1	gen ROS1 znajdujący się na chromosomie 6q22 i kodujący białko pełniące funkcję receptora dla kinazy tyrozynowej.
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)
RT	radioterapia
S768I	mutacja w EGFR, w której nastąpiła substytucja seryny w izoleucynę w pozycji 781, w eksonie 20
SD	stabilna choroba (ang. stable disease)
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.)

TKI	inhibitory receptorowe kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine-kinase inhibitor)
TKI EGFR	inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR
USD	dolar amerykański (ang. United States dollar)
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.)
VAT	podatek od towarów I usług (ang. value-added tax)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Podsumowanie	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	14
2.3. Oceniana technologia	14
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	16
3.1. Przegląd Agencji.....	16
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	16
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	16
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	17
3.2. Dodatkowe informacje.....	17
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	19
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	20
6. Konkurencyjność cenowa	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	26
8. Piśmiennictwo.....	27
9. Załączniki	30
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	30

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 gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG, 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: planowane jest zastosowanie leku w ramach I linii leczenia – pacjent dotychczas nieleczony systemowo.

Ponadto, przekazano od MZ opinię dr hab. n. med. Roberta Kieszko, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc dotyczącą niniejszego zlecenia MZ: „Chora lat 41 z rakiem gruczołowym w stopniu IV z rzadką mutacją w genie EGFR (insercja 9 par zasad w eksonie 20). Pacjentka obecnie w dobrym stanie ogólnym. ECOG 0. Dotychczas nie leczona systemowo. **W badaniach klinicznych stwierdzono brak skuteczności inhibitorów EGFR I generacji w przypadku występowania insercji w eksonie 20. Wobec wykazanej w badaniach skuteczności ozymertynibu w przypadku rzadkich mutacji w genie EGFR w mojej ocenie wskazane jest leczenie tym właśnie preparatem.**” (*Komentarz analityka agencji: w piśmie MZ nie podano danych źródłowych przytaczanych danych dotyczących braku skuteczności inhibitorów EGFR I generacji w przypadku występowania insercji w eksonie 20, w związku z czym przeprowadzenie weryfikacji przedstawionych informacji nie było możliwe.*)

Aktualnie w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) w leczeniu chorych z NDRP z mutacją EGFR w ramach I linii finansowane są: erlotynib, gefitynib oraz afatynib. Na podstawie informacji otrzymanych przez AOTMiT nie można jednoznacznie wskazać, czy pacjent kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym. Warto zaznaczyć, że mutacja w eksonie 20 nie stanowi kryterium wyłączenia z w/w programu lekowego. W związku z tym, zwrócono się do MZ z prośbą o doprecyzowanie wnioskowanego wskazania. W odpowiedzi MZ powtórzono informacje przekazane wcześniej w zleceniu i opinii Konsultanta Wojewódzkiego. Ponadto, nie uzyskano informacji od Konsultanta Wojewódzkiego oraz lekarza prowadzącego o przyczynach braku kwalifikacji lub wykluczenia przedmiotowego pacjenta z aktualnego programu B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

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 płuc (NDRP) – grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków oraz drobnokomórkowego raka płuc (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: insercje w eksonie 20 (ok. 40% rzadkich mutacji). **W przedmiotowym zleceniu oceniana jest insercja 9 par zasad w eksonie 20: V769_D770insASV (2307–2308) GCCAGCGTG, której szacowana częstość występowania wśród mutacji EGFR waha się od 4 do 10%.**

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 doszczętej resekcji miąższu 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 wniosek

Według stanowiska prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie OT.422.45.2020, skutkiem następstw raka gruczołowego płuca w stadium IV z obecnością mutacji w genie EGFR c.2316C>A (mutacja w eksonie 20) 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 – sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu”.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania 1 publikację spełniającą kryteria włączenia: Cai 2019 – opis przypadku pacjenta z rakiem gruczołowym płuca w stadium IV (m.in. z mutacją V769_D770insASV) leczonego w ramach I linii ozymertynibem.

Cai 2019

63-letnia, nigdy niepaląca Chinka w marcu 2017 r. zgłosiła się do kliniki onkologicznej z powodu chronicznego kaszlu. U pacjentki zdiagnozowano raka gruczołowego płuca cT3N2M1 w stadium IV. Stwierdzono mutacje EGFR: insercje w eksonie 20: H773_V774insH, D770_N771insG, V769_D770insASV, D770_N771insSVD.

Pacjentka nie chciała poddać się chemioterapii. W marcu 2017 r. rozpoczęto terapię ozymertynibem, w dawce 80 mg/dzień. Po 2 miesiącach w tomografii komputerowej (CT) stwierdzono, iż osiągnięto stabilną chorobę (SD). Po 4,4 mies. pacjentka odczuwała ucisk w klatce piersiowej. Stwierdzono progresję guza oraz masywny złośliwy wysięk w opłucnej, który okazał się gruczolakorakiem. Przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 4,4 mies.

Od końca sierpnia 2017 r. u pacjentki zastosowano afatynib (40 mg/d). Podczas leczenia zmniejszeniu uległ rozmiar: pierwotnego guza oraz wysięku w opłucnej. Ocena skuteczności wykazała SD. W marcu 2018 r. choroba rozwinęła się ponownie. PFS wyniósł 7,4 mies.

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.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi CHMP 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 oraz w przypadku mutacji eksonu 20. Oczekuje się, że skuteczność ozymertynibu nie będzie mniejsza w innych mutacjach.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie, może stanowić dakomitynib.

Efektywność kliniczną dakomitynibu przedstawiono na podstawie ChPL Vizimpro (dakomitynib). Należy jednak zauważyć, iż zarówno rekomendacje w wytycznych ESMO 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 20). Nie odnaleziono innych doniesień dotyczących skuteczności dakomitynibu we wnioskowanej populacji.

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

dorośli pacjenci 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 (oszacowany na podstawie danych z portalu drugs.com) 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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. 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.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 6.07.2020 r., znak PLD.4530.1655.2020.3.AK (data wpływu do Agencji 6.07.2020 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 gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C 34.8) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

- planowane jest zastosowanie leku w ramach I linii leczenia – pacjent dotychczas nieleczony systemowo.

Ponadto, dnia 8.07.2020 r. drogą mailową przekazano od MZ opinię dr hab. n. med. Roberta Kieszko, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie chorób płuc, dotyczącą niniejszego zlecenia MZ:

„Chora lat 41 z rakiem gruczołowym w stopniu IV z rzadką mutacją w genie EGFR (insercja 9 par zasad w eksonie 20). Pacjentka obecnie w dobrym stanie ogólnym. ECOG 0. Dotychczas nie leczona systemowo. **W badaniach klinicznych stwierdzono brak skuteczności inhibitorów EGFR I generacji w przypadku występowania insercji w eksonie 20. Wobec wykazanej w badaniach skuteczności ozymertynibu w przypadku rzadkich mutacji w genie EGFR w mojej ocenie wskazane jest leczenie tym właśnie preparatem.**”
(*Komentarz analityka agencji: w piśmie MZ nie podano danych źródłowych przytaczanych danych dotyczących braku skuteczności inhibitorów EGFR I generacji w przypadku występowania insercji w eksonie 20.*)

Aktualnie w ramach programu lekowego B.6 Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) w leczeniu chorych z NDRP z mutacją EGFR w ramach I linii finansowane są: erlotynib, gefitynib oraz afatynib. Na podstawie informacji otrzymanych przez AOTMiT nie można jednoznacznie wskazać, czy pacjent kwalifikuje się do leczenia w programie lekowym. Warto zaznaczyć, że mutacja w eksonie 20 nie stanowi kryterium wyłączenia z w/w programu lekowego. W związku z tym, pismem z dnia 15.07.2020 r. (znak OT.422.78.2020.KMu.3) zwrócono się do MZ z prośbą o doprecyzowanie wnioskowanego wskazania. Pismem z dnia 23.07.2020 r., znak PLD.4530.1655.2020.3.AK, Minister Zdrowia poinformował, że „zgodnie z informacją zawartą we wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku Tagrisso (ozymertynib), na podstawie którego zostało przygotowane zlecenie PLD.4530.1655.2020.AK, insercje w genie EGFR powiązane są z obniżoną wrażliwością na leczenie z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej I generacji. (...) zastosowanie ozymertynibu jest preferowane w przypadku pacjentów z potwierdzonymi złożonymi i/lub rzadkimi mutacjami w genie EGFR (mutacja stwierdzona u pacjenta, tj. c.2307-2308 ins GCCAGCGTG zalicza się do mutacji rzadkich). (...) w przypadku obecności mutacji w genie EGFR **potencjalnie wrażliwej** na inhibitor kinazy tyrozynowej III generacji, jakim jest ozymertynib, nie jest wskazane zastosowanie w leczeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.” (*Komentarz analityka agencji: w piśmie MZ nie podano danych źródłowych przytaczanych danych dotyczących braku skuteczności inhibitorów EGFR I generacji w przypadku występowania insercji w eksonie 20.*)

W związku z brakiem informacji dotyczącej przyczyn niewłączenia przedmiotowego pacjenta do aktualnego programu lekowego B.6. podjęto próbę telefonicznego skontaktowania się z Konsultantem Wojewódzkim, który opracował opinię dla MZ oraz z lekarzem prowadzącym. Nie uzyskano informacji o przyczynach braku kwalifikacji lub wykluczenia przedmiotowego pacjenta z aktualnego programu B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

W Agencji wielokrotnie oceniano produkt leczniczy Tagrisso (ozymertynib), w wielu wskazaniach, m.in.:

- W 2020 roku we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 127/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 148/2020, RPA 71/2020].
- W 2020 roku we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [AOTMiT BIP 107/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 122/2020, RPA 54/2020].
- W 2020 roku we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) - mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 95/2020].

Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 116/2020], natomiast Prezes Agencji za niezasadne [RPA 53/2020].

- W 2020 roku we wskazaniu: rak gruczolowy 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 2020 roku we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34.8) - mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 66/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 84/2020, RPA 36/2020].
- w 2020 roku dwa zlecenia we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10:C34.8) - mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGAA w eksonie 20), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 65/2020, 58/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 72/2020, RPA 35/2020].
- w 2020 roku dwa zlecenia we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34.8) - z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 58/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 71/2020, RPA 34/2020].
- w 2019 roku we wskazaniu: rak gruczolowy 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 2019 roku we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34), w ramach programu lekowego: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) AWA Nr: OT.4331.7.2019 [AOTMiT BIP 53/2019]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [SRP 39/2019, RPA 37/2019].
- w 2017 roku we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca, w ramach programu lekowego: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C 34.0) AWA Nr: OT.4331.7.2017 [AOTMiT BIP 037/2017]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [SRP 48/2017, RPA 30/2017].

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: 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).

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne:

- **rak gruczolowy** (najczęstszy typ u osób niepalących) – 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;
- 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, OT.422.45.2020]

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). **Okolo 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	
		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	
19.	K739	Insercje 18-pz	-	1%
	I740			
	P741			
	V742			
	A743			
	I744			
	E746	Delecje (pz)	-	45%

Ekson genu <i>EGFR</i>	Kodon genu <i>EGFR</i>	Mutacja	Substytucje nukleotydowe	Szacowana częstość występowania wśród mutacji <i>EGFR</i>			
	L747	9					
	R748	12					
	E749	15					
	A750	18					
	T751	24					
	S752						
	P753						
20.	S768	Insercje (pz) 3 9	-	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%			
		p.L861Q	c.2582T>A				
	L861	p.L861R	c.2582T>G				

pz — pary zasad

W przedmiotowym zleceniu oceniana jest insercja 9 par zasad w eksonie 20: V769_D770insASV (2307–2308) GCCAGCGTG, której szacowana częstość występowania wśród mutacji *EGFR* waha się od 4 do 10%.

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
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

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.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
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 miąższu 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 wnioszek

Według stanowiska prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie OT.422.45.2020³ dot. produktu leczniczego Tagrisso, skutkiem następstw raka gruczołowego płuca w stadium IV z obecnością mutacji w genie EGFR c.2316C>A (mutacja w eksonie 20) 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 – sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu”.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL 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 gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C 34.8) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG Dodatkowe informacje: pacjent dotychczas nieleczony systemowo, obecność rzadkiej mutacji w genie EGFR (insercja 9 par zasad w eksonie 20), pacjent obecnie w dobrym stanie ogólnym ECOG 0.
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 tabletkę po 80 mg raz na dobę
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

* Lek Tagrisso (ozymertyn b) jest dostępny także w postaci tabletek powlekanych, 40 mg, 30 tabl., kod EAN 5000456012058

Wskazanie zarejestrowane obejmuje (jest szersze) wskazanie oceniane.

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

³ OT.422.45.2020: Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A

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

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 gruczołowym płuca w stadium IV z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.07.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	chorzy z rakiem gruczołowym płuca w stadium IV z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG	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 przeprowadzonego przeglądu odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania 1 publikację spełniającą kryteria włączenia:

- Cai 2019 – opis przypadku pacjenta z rakiem gruczołowym płuca w stadium IV, leczonego w ramach I linii ozymertynibem.

Ponadto, w ramach dodatkowo przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego przy użyciu wyszukiwarki internetowej zidentyfikowano jedną publikację – Qin 2020, retrospektywne badanie dotyczące odpowiedzi na inhibitory EGFR u pacjentów z rakiem płuc, z insercjami w eksonie 20. W publikacji tej nie przedstawiono osobnych wyników dla populacji stosującej ozymertynib w I linii leczenia, jednakże wskazano wnioski autorów

badania dotyczące skuteczności OSI w I linii leczenia w zależności od obecności poszczególnych mutacji w eksonie 20. W związku z tym, opis badania Qin 2020 przedstawiono w niniejszym opracowaniu w ramach dodatkowych informacji (patrz rozdz. 3.2. niniejszego opracowania).

Ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ozymertynib we wnioskowanym wskazaniu z alternatywnymi technologiami;
- brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu;
- brak badań wysokiej jakości i mała liczebność pacjentów we włączonych badaniach – jedyne odnalezione badanie to opis przypadku, jednakże należy mieć na uwadze, że szacowana częstość występowania ocenianej insercji wśród mutacji EGFR waha się od 4 do 10%;
- istotnym ograniczeniem jest fakt, iż badania włączone do niniejszego opracowania obejmowały wyłącznie populację azjatycką, która może nie odpowiadać populacji polskiej;
- w żadnym badaniu nie oceniano jakości badań.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Cai 2019

63-letnia, nigdy niepaląca Chinka w marcu 2017 r. zgłosiła się do kliniki onkologicznej z powodu chronicznego kaszlu. Tomografia komputerowa (CT) oraz pozytonowa tomografia emisyjna (PET-CT) wykazały obecność masy w lewym dolnym płacie, przerzuty do lewej opłucnej oraz lewostronny wysięk opłucnowy. U pacjentki zdiagnozowano raka gruczołowego płuca cT3N2M1⁴ w stadium IV. Stwierdzono mutacje EGFR: insercje w eksonie 20: H773_V774insH, D770_N771insG, V769_D770insASV, D770_N771insSVD.

Pacjentka nie chciała poddać się chemioterapii. W marcu 2017 r. rozpoczęto terapię ozymertynibem, w dawce 80 mg. Po 2 miesiącach w badaniu CT stwierdzono, iż osiągnięto stabilną chorobę (SD). Po 4,4 mies. pacjentka odczuwała ucisk w klatce piersiowej. Stwierdzono progresję guza oraz masywny złośliwy wysięk w opłucnej, który okazał się gruczolakorakiem. PFS wyniósł 4,4 mies.

Przeprowadzony test sekwencjonowania nowej generacji (NGS) całego eksonu wskazywał, iż insercje w eksonie 20 były nadal obecne. Od końca sierpnia 2017 r. u pacjentki zastosowano afatynib (40 mg/d). Podczas leczenia, zmniejszył się rozmiar pierwotnego guza, a wysięk w opłucnej znacząco się zmniejszył. Ocena skuteczności wykazała chorobę stabilną (SD). W marcu 2018 r. choroba rozwinęła się ponownie. PFS wyniósł 7,4 mies.

3.2. Dodatkowe informacje

Qin 2020

W publikacji Qin 2020 opisano retrospektywne badanie, obejmujące chińskich pacjentów z rakiem płuc, u których stwierdzono insercje w eksonie 20 (najczęściej: p.A767_V769dup i p.S768_D770dup). Liczba pacjentów wyniosła ogółem 547 osób, z czego pacjentów z rakiem gruczołowym było 77,9%, 65 pacjentów było leczonych TKI, a u 22 pacjentów (4%) zastosowano ozymertynib.

W grupie pacjentów stosujących OSI ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) osiągnęło 3/18 (16,7%) pacjentów, natomiast wskaźnik kontroli choroby (DCR, odsetek pacjentów, których guz był stabilny lub uległ zmniejszeniu) stwierdzono u 7/18 (38,9%) pacjentów.

Według autorów badania, skuteczność stosowania ozymertynibu w ramach I linii leczenia jest ograniczona do mutacji: p.H773_V774insAH, p.N771_P772insL oraz p.S768_D770dup, które nie dotyczą populacji ocenianej.

⁴ Stan pacjenta wg klasyfikacji TNM raka płuca: T3: Guz > 7 cm naciekający jedno miejsce z wymienionych: ścianę klatki piersiowej, przeponę, osierdzie, opłucną śródpiersiową lub guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej, lecz bez jej zajęcia lub guz z towarzyszącą niedodmą całego płuca lub zmiany satelitarne w obrębie tego samego płata co ognisko pierwotne; N2: Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy; M1: Przerzuty odległe

Spośród 65 pacjentów otrzymujących TKI, wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) był niski u pacjentów otrzymujących TKI I generacji (erlotynib/gefitynib/ikotynib: ORR=12,8% pacjentów) oraz stosujących afatynib (11,1%), natomiast wyższy u pacjentów otrzymujących terapię ozymertynibem (16,7%) czy poziotyrynibem (16,7%).

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.

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]

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 16.07.2020 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 2019 r. (ESMO) oraz międzynarodowe z 2016 r. (IASLC).

Przy opisie wytycznych skupiono się na leczeniu I linii chorych z NDRP, zwłaszcza rakiem gruczołowym, z mutacją EGFR, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji w eksonie 20.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2019 (Polska)	<p><u>Wytyczne dotyczące nowotworów płuca i opłucnej oraz śródpiersia</u> <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniu IV</u></p> <p>U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I, A).</p> <p>Chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia z obecnością mutacji w genie EGFR powinni otrzymywać w ramach pierwszej linii leczenia jeden z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (I, A). W wytycznych nie wskazano preferowanego inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR. Ich skuteczność 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.</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>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 chorych z aktywnymi 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 EGFR, a w następnej kolejności — obecność rearanżacji genów ALK i ROS1.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Chemioterapia:</u></p> <p>Paliatywną CHT u chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania klinicznego można zastosować pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bardzo dobrego lub dobrego stanu sprawności (stopień 0. lub 1. w skali WHO); • należynej masy ciała lub jej ubytku nie większego niż 10% w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; • nieobecności poważnych chorób współwystępujących i/lub następstw przebytego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego; • odpowiedniej wydolności układu krwiotwórczego, wątroby, nerek oraz układów sercowo-naczyniowego i oddechowego; • możliwości dokonania obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie według kryteriów klasyfikacji RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). <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><u>Leczenie ukierunkowane molekularnie</u></p> <p>Według wytycznych, liczne badania z randomizacją i ich metaanalizy wskazują, że u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR zastosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej (erlotynib — 150 mg dziennie lub gefitynib — 250 mg dziennie) lub drugiej generacji (afatynib — 40 mg 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 EGFR. Wymienione inhibitory EGFR mają bardzo podobną skuteczność, a różnice dotyczą jedynie działań niepożądanych (np. częstsze występowanie biegunek po zastosowaniu afatynibu lub nieprawidłowości w zakresie wskaźników czynności wątroby związane z gefitynibem).</p> <p>Przy wyborze postępowania należy uwzględnić preferencje chorego.</p> <p><u>Jakość naukowych dowodów:</u> 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><u>Kategorie rekomendacji:</u> 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, gefitynibu, 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>Siła rekomendacji:</u> 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><u>Jakość dowodów:</u> I – dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>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.</i>
IASLC 2016 (świat)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją EGFR (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><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</u></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

Odnalezione rekomendacje kliniczne nie wyszczególniają leczenia ze względu na obecność specyficznych mutacji w poszczególnych eksonach. 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.

Jedynie polskie wytyczne odnoszą się do leczenia chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością aktywującej mutacji w genie EGFR, również wskazując na możliwość zastosowania u nich jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR pierwszej (erlotynib lub gefitynib) lub drugiej generacji (afatynib).

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, natomiast należy mieć na uwadze, że należy do tej samej grupy terapeutycznej i ma ten sam mechanizm działania (TKI EGFR II generacji), co substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu, tj. (afatynib, gefitynib, erlotynib).

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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne 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 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 20.). 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 tabletkę po 80 mg raz na dobę”.

Rak gruczołowy płuca z mutacją EGFR w eksonie 20 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 NBP⁶ (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.”

⁶ Kurs USD na dzień 30.06.2020 r. ze strony NBP: 3,9806 PLN

Tabela 8. 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 rzeczywistych cen leków (w tym RSS).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. 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.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Cai 2019 Cai Y., et al.: Successful treatment of a lung adenocarcinoma patients with a novel EGFR exon 20-ins mutation with afatinib. A case report. *Medicine* 2019; 98:1(e13890); doi: 10.1097/MD.0000000000013890

Rekomendacje kliniczne

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 rearanzacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. *Onkol. Prak. Klin.* 2014; 10, 3: 131–137

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/>

ORP 116/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 116/2020 z dnia 18 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21).

ORP 122/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2020 z dnia 25 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A.

ORP 123/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 123/2020 z dnia 25 maja 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia.

ORP 148/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 148/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczolowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR.

- ORP 318/2019 Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2019 z dnia 7 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) - rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego.
- ORP 71/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 71/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) – z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu.
- ORP 72/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 72/2020 z dnia 6 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34.8) mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGAA w eksonie 20).
- ORP 84/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 84/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21).
- 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. Nr OT.422.43.2020; – Zlecenie nr 92/2020 w BIP AOTMiT.
- OT.422.45.2020 Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr OT.422.45.2020; – Zlecenie nr 107/2017 w BIP AOTMiT.
- Qin 2020 Qin YR, et al.: Variability of EGFR exon 20 insertions in 24 468 Chinese lung cancer patients and their divergent responses to EGFR inhibitors. *Molecular Oncology* 2020; doi:10.1002/1878-0261.12710.
- RPA 30/2017 Rekomendacja nr 30/2017 z dnia 26 maja 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 40 mg, 30 tabl. powł., Tagrisso, ozymertynib, tabl. powł. 80 mg, 30 tabl. powł., w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu (ICD-10 C34.0)”.
Opinia nr 34/2020 z dnia 8 kwietnia 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: C34.8) z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu.
- RPA 34/2020
- RPA 35/2020 Opinia nr 35/2020 z dnia 8 kwietnia 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:C34.8) mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGAA w eksonie 20).
- RPA 36/2020 Opinia nr 36/2020 z dnia 23 kwietnia 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: C34.8) z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21).
- RPA 37/2019 Rekomendacja nr 37/2019 z dnia 14 maja 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
Opinia nr 53/2020 z dnia 22 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy płuca (ICD-10: C34.8) – mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
- RPA 53/2020
- RPA 54/2020 Opinia nr 54/2020 z dnia 28 maja 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
- 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 leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

RPA 71/2020	Opinia nr 71/2020 z dnia 24 czerwca 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 ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
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) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
SRP 39/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny leku Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.
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 C34.0)”.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.07.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	Search: (((((exon 20) OR (c2307)) OR (c2308)) OR (GCCAGCGTG)) AND (((((cell) AND ((non small) OR (non-small))) AND (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)))) OR (((non small cell lung) OR (non-small-cell lung)) AND (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)))) OR (NSCLC)) AND (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR (osimertin b)) OR (tagrisso)) OR (AZD9291)) OR (AZD 9291)) OR (AZD-9291)) OR (mereletinib))	74
#26	Search: (((exon 20) OR (c2307)) OR (c2308)) OR (GCCAGCGTG)	11,564
#20	Search: (((((cell) AND ((non small) OR (non-small))) AND (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)))) OR (((non small cell lung) OR (non-small-cell lung)) AND (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)))) OR (NSCLC)	81,019
#19	Search: NSCLC	69,975
#18	Search: (((non small cell lung) OR (non-small-cell lung)) AND (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*))	79,069
#17	Search: (non small cell lung) OR (non-small-cell lung)	80,157
#16	Search: ((cell) AND ((non small) OR (non-small))) AND (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*))	67,944
#15	Search: (cell) AND ((non small) OR (non-small))	121,600
#14	Search: (non small) OR (non-small)	211,357
#13	Search: (((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*))	416,492
#12	Search: cell	6,964,843
#11	Search: (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)	4,273,397
#10	Search: ((lung) OR (pulmonary)) OR (bronchial)	1,374,614
#9	Search: (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR (osimertin b)) OR (tagrisso)) OR (AZD9291)) OR (AZD 9291)) OR (AZD-9291)) OR (mereletinib)	1,110
#8	Search: mereletin b	2
#7	Search: AZD-9291	8
#6	Search: AZD 9291	8
#5	Search: AZD9291	1,108
#4	Search: tagrisso	1,054
#3	Search: osimertinib	1,052
#1	Search: "osimertinib" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	451