



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tagrisso (ozymertynib)
we wskazaniu:
rak gruczołowy płuca z przerzutami (ICD-10: C34.8)
z mutacją w eksonie 20 genu EGFR
[p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)]

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

Nr: OT.422.111.2020

Data ukończenia: 23 września 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 (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 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 histydyne 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
CT / TK	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 delinsCCAGCGTGGAA	mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGAA) w eksonie 20
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
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
klp	klatka piersiowa
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 2020 r., poz. 944)
MANO	metoda mieszanych wszystkich nominowanych mutacji w jednym, opracowana w celu oceny zdolności transformacji i wrażliwości na leki u pacjentów z mutacjami genowymi określanymi mianem wariantów o niepewnym znaczeniu (ang. mixed-all-nominated-mutants-in-one)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDRP / NSCLC	niedrobnokomórkowy rak płuc (ang. non-small-cell lung carcinoma)
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
OSI	ozymertynib
p.H773 V774insH (c2319_2320insCAC)	mutacja w EGFR, w której nastąpiła insercja w eksonie 20
PA	projekcja (pozycja) tylna-przednia
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography-computed tomography)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PS	stan sprawności (ang. performance status)
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
Rtg	zdjęcie rentgenowskie, rentgenogram
S768I	mutacja w EGFR, w której nastąpiła substytucja seryny w izoleucynę w pozycji 781, w eksonie 20
SD	stabilna choroba (ang. stable disease)
seg.	segment
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 2020 r., poz. 1398)
TKI	inhibitory receptorowe kinaz tyrozynowych (ang. tyrosine-kinase inhibitor)
TKI EGFR	inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR

Ustawa o świadczeniach

Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)

VUS

warianty o niepewnym znaczeniu (ang. variant of uncertain significance)

WHO

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	6
1. Podsumowanie	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	12
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	15
2.3. Oceniana technologia.....	15
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	17
3.1. Przegląd Agencji	17
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	17
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	17
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	18
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	21
6. Konkurencyjność cenowa	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
8. Piśmiennictwo	26
9. Załączniki.....	29
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	29

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane á 80 mg, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)], 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: „zidentyfikowano mutację insercja p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC) w eksonie 20 genu EGFR”. „Wydano interpretację kliniczną: według danych literaturowych wykryty wariant z dużym prawdopodobieństwem wykazuje wrażliwość na zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych III generacji oraz brak wrażliwości na zastosowanie inhibitorów TKI I i II generacji”; „(...) ALK ujemny CS IV B (cecha Mlb)”, „stan sprawności wg ECOG=1. Nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, bez przeciwwskazań do leczenia onkologicznego”, choroby towarzyszące: przewlekła obturacyjna choroba płuc kategorii A, hiperlipidemia mieszana, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa stabilna, stan po polipektomii z jelita grubego w 2013 r., stan po strumektomii (1991 r.) z powodu wola guzowatego, żylaki podudzi, nikotynizm czynny 40 paczkolet, żółtaczka zakaźna w 1973 roku w wywiadzie, guzki krwawnicze odbytu w wywiadzie, stan po obustronnym zabiegowym leczeniu zaćmy.

W dniu 15.09.2020 r. (data pisma: 10.09.2020 r.), wnioskodawca przekazał Agencji korespondencję pomiędzy wnioskodawcą a MZ dotyczącą przedmiotowego pacjenta. W przekazanym dokumencie wnioskodawca wskazał, iż „(...) pacjentka rozpoczęła leczenie wnioskowanym lekiem ozymertynibem z powodu obawy o pogorszenie stanu zdrowia. (...) Po 3 miesiącach stosowania ww. leku wykazano obiektywną korzyść z zastosowanego leczenia”.

Komentarz analityka Agencji: w przekazanej przez wnioskodawcę korespondencji nie wskazano daty rozpoczęcia terapii ozymertynibem przez pacjentkę, której dotyczy zlecenie MZ. Jako datę ostatniego badania wskazano 9.09.2020 r.

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 (TKI EGFR I generacji) oraz afatynib (TKI EGFR II generacji).

Problem zdrowotny

Terminem rak płuca 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, w tym rak gruczołowy. 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).

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 w eksonie 20: H773_V774insH (c2319_2320insCAC), 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 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 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 H773_V774insH) 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) raportowano 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.

Przerwano terapię ozymertynibem i 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 i zapisy wniosku dołączonego do zlecenia MZ, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

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.

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 4.09.2020 r., znak PLD.4530.1968.2020.2.SG (data wpływu do Agencji: 4.09.2020 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 z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)], w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

- 75-letnia pacjentka z rakiem niedrobnokomórkowym prawdopodobnie gruczołowym płuca prawego;
- „W dniu 1.06.2020 wydano wynik z Pracowni Wdrażania i Walidacji Molekularnych Techniek Diagnostycznych Zakładu Onkologii Molekularnej i Translacyjnej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego: zidentyfikowano mutację insercja p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC) w eksonie 20 genu EGFR. Wydano interpretację kliniczną (**komentarz analityka Agencji: interpretację kliniczną wydał Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowego Instytutu Badawczego**): według danych literaturowych wykryty wariant z dużym prawdopodobieństwem wykazuje wrażliwość na zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych III generacji oraz brak wrażliwości na zastosowanie inhibitorów TKI I i II generacji (Kohsaka et al. Sci. Transl. Med 9; 2017¹).”;
- ALK ujemny CS IV B (cecha Mlb): „W tomografii komputerowej głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy uwidoczniło się progresję choroby nowotworowej (aktualnie cecha Mlb = przerzut do nadnercza zatem CS IV B).”;
- „Pacjentka dotychczas nie była leczona przyczynowo (onkologicznie) z powodu rozpoznanego raka niedrobnokomórkowego prawdopodobnie gruczołowego płuca (...).”;
- choroby towarzyszące: przewlekła obturacyjna choroba płuc kategorii A, hiperlipidemia mieszana, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa stabilna, stan po polipektomii z jelita grubego w 2013 r., stan po strumektomii (1991 r.) z powodu wola guzowatego, żylaki podudzi, nikotynizm czynny 40 paczolat, żółtaczką zakaźną w 1973 roku w wywiadzie, guzki krwawnicze odbytu w wywiadzie, stan po obustronnym zabiegowym leczeniu zaćmy;
- „Stan sprawności wg ECOG=1. Nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, bez przeciwwskazań do leczenia onkologicznego.”

Ponadto, we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia wskazano, iż „aktualnie obowiązująca refundacja w ramach Programu Lekowego C34 (załącznik B6) dotyczy leczenia chorych w drugiej linii po niepowodzeniu leczenia inhibitorem 1. lub 2. generacji, wobec czego ich użycie nie jest uzasadnione (szczegóły interpretacja kliniczna wyniku). Zastosowanie chemioterapii opartej o platyny jako alternatywy nie jest uzasadnione u pacjentki z obecną prawdopodobną mutacją uwrażliwiającą na leki ukierunkowane molekularnie. Ozymertynib (Tagrisso) posiada pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT z dn. 14.05.2019 oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości z dn. 13.05.2019 dotyczące stosowania tego leku w I linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.” Wskazano także, iż brak jest „innej równie skutecznej opcji terapeutycznej dla ww. pacjentki” oraz na brak „przeciwwskazań do stosowania produktu leczniczego zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego”.

Pismem z dnia 10.09.2020 r. (data wpływu do Agencji: 15.09.2020 r.), wnioskodawca wskazał, iż „(...) pacjentka rozpoczęła leczenie wnioskowanym lekiem ozymertynibem z powodu obawy o pogorszenie stanu zdrowia. (...) Po 3 miesiącach stosowania ww. leku wykazano obiektywną korzyść z zastosowanego leczenia”. (**Komentarz analityka Agencji: w przekazanej przez wnioskodawcę korespondencji nie wskazano daty rozpoczęcia terapii**

¹ Kohsaka S., et al.: A method of high-throughput functional evaluation of EGFR gene variants of unknown significance in cancer. Sci Transl Med 2017; 9; p: eaan6566 [10.1126/scitranslmed.aan6566](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan6566) – autorzy publikacji zaprojektowali podejście, nazwane metodą mieszanych wszystkich nominowanych mutacji w jednym (ang. mixed-all-nominated-mutants-in-one, MANO), w celu oceny zdolności transformacji i wrażliwości na leki u pacjentów z mutacjami genowymi określanymi mianem wariantów o niepewnym znaczeniu (ang. variant of uncertain significance, VUS).

Badanie było przeprowadzone na liniach komórkowych. W publikacji, na podstawie metody MANO wskazano, iż obecność mutacji w eksonie 20 genu EGFR: H773_V774insH powoduje oporność na terapię gefitynibem, erlotynibem, afatynibem, rociletynibem oraz cetuksymabem, natomiast wykazuje wrażliwość na terapię ozymertynibem (Fig. 7, Kohsaka 2017).

ozymertynibem przez pacjentkę, której dotyczy zlecenie MZ.). Wraz z ww. pismem, wnioskodawca przekazał Agencji korespondencję pomiędzy wnioskodawcą a MZ dotyczącą przedmiotowego pacjenta: zawiadomienie przekazane przez MZ do wnioskodawcy dot. terminu rozpatrzenia wniosku (data pisma: 4.09.2020 r.). Ponadto, wnioskodawca przedstawił informacje dotyczące przedmiotowego pacjenta z ostatniej wizyty (z dnia 9.09.2020 r.):

- obserwacje:
 - „Bez typowych powikłań po osimertynie.”;
 - „Przedmiotowo stan ogólny dobry, stan sprawności wg ECOG=1.”;
 - „W badaniach dodatkowych bez istotnych nieprawidłowości.”;
 - „W tomografii komputerowej głowy, klatki piersiowej i jamy brzusznej niewielka regresja guza, wg kryteriów RECIST 1.1 – SD=stabilizacja.”;
 - „Pacjentka została zakwalifikowana do kontynuowania leczenia na kolejne 90 dni.”;
- Wyniki Rtg kłp. PA + bok: „W porównaniu z badaniem z dnia 6.08.20 większe wydaje się ognisko zagęszczeń w polu środkowo-górnym prawym. Poza tym jak poprzednio.”;
- Tomografia – CT
 - „CT klatki z kontrastem-jednofazowy; TK kłp, jamy brzusznej i miednicy małej; opis badania wg kryteriów RECIST 1.1; badanie kontrolne; poprzednie badanie: 10.06.2020 r.”:
 - „zmiany targetowe:
 1. guz w seg. 2/3 prawym: 28 mm, poprzednio 30 mm
 2. powiększone węzły chłonne prawej wnęki: 16 mm, poprzednio 19 mm
 3. powiększone węzły chłonne przytchawicze dolne prawe 22 mm, poprzednio 26 mm
 4. przerzut w seg. 2 prawym 12 mm, poprzednio 14 mm.Suma zmian targetowych: 78, poprzednio 89”
 - „zmiany nietargetowe:
 1. pozostałe zmiany przerzutowe w płucach, największy ok. 10 mm w seg. 4 lewym, jak poprzednio,
 2. powiększone węzły chłonne nadobojczykowe prawe 10 mm, przytchawicze dolne lewe 11 mm, jak poprzednio”
 - „W lewym nadnerczu guzek zawierający elementy o niskiej gęstości, może być gruczolakom, śr. 16 mm. Prawe nadnercze w normie.
Nie uwidoczniło zmian przerzutowych w narządach jamy brzusznej.
Nie stwierdza się powiększonych węzłów chłonnych w jamie brzusznej i miednicy małej.
Elementy kostne bez destrukcji.”
 - „wniosek: w granicach stabilizacji (SD).”
 - CT głowy z kontrastem: „Nie uwidoczniło zmian przerzutowych w strukturach mózgowia ani w kościach czaszki, obraz bez dynamiki w porównaniu z badaniem poprzednim z dn. 18.05.2020.

Podejrzenie ok. 2 mm tętniaka na poziomie rozwidlenia tętnicy podstawnej mózgu. Drobne zwapnienia na obwodzie lewego płata czołowego. Poza tym, struktury mózgu i tylnej jamy czaszki przedstawiają się prawidłowo. Zmian ogniskowych przed i po podaniu kontrastu nie wykazano.

Układ komorowy nieposzerzony, położony pośrodkowo. Pozostałe przestrzenie płynowe nieposzerzone.”

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 (TKI EGFR I generacji) oraz afatynib (TKI EGFR II generacji).

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

- W 2020 roku we wskazaniu: rak gruczolakom płuca w stadium IV (ICD10: C34.8) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT

BIP 156/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 189/2020, RPA 88/2020].

- 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 gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 92/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 123/2020, RPA 55/2020].
- w 2020 roku we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - mutacja w genie EGFR (L858R w eksonie 21), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 66/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 84/2020, RPA 36/2020].
- w 2020 roku dwa zlecenia we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34.8) - mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGGA 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 gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) - z mutacją w genie EGFR (insercja GGT/CAC w eksonie 20) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [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 gruczołowy płuc (ICD-10: C34) - rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 206/2019]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 318/2019, RPA 81/2019].
- w 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: C34.8 – Zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca)

Definicja

Terminem rak płuca 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) – 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 <i>EGFR</i>	Kodon genu <i>EGFR</i>	Mutacja	Substytucje nukleotydowe	Szacowana częstość występowania wśród mutacji <i>EGFR</i>
18.	E709	p.E709K	c.2125G>A	1%
		p.E709A	c.2126A>C	
		p.E709G	c.2126A>G	
		p.E709V	c.2126A>T	

Ekson genu <i>EGFR</i>	Kodon genu <i>EGFR</i>	Mutacja	Substytucje nukleotydowe	Szacowana częstość występowania wśród mutacji <i>EGFR</i>
	G719	p.E709D	c.2127A>C	2–5%
			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	Delekcje (pz) 9 12 15 18 24	-	45%
	L747			
	R748			
	E749			
	A750			
	T751			
	S752			
P753	Insercje (pz) 3 9	-	4–10%	
S768				
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

W przedmiotowym zleceniu oceniana jest insercja w eksonie 20: H773_V774insH (c2319_2320insCAC), 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 ²	ESP2013 ³	ASW	ESP2013
mężczyźni	41,1	93,0	45,3	108,2
kobiety	18,6	37,7	17,8	38,2

² ASW – standaryzacja współczynników **według standardowej populacji świata** ASW (tzw. Segi standard) – metoda tradycyjnie stosowana w publikacjach Krajowego Rejestru Nowotworów.

³ ESP2013 – standaryzacja współczynników **według standardowej populacji Europy** z 2013 r. – metoda rekomendowana przez Eurostat.

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 płuca przeżywa 5 lub więcej lat od diagnozy.

[AWA OT.4351.40.2017]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie OT.422.45.2020⁴ 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 Tagrisso]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, opakowanie á 30 tabletek, kod EAN: 05000456012065*
Wnioskowane wskazanie	<p>rak gruczołowy płuca z przerzutami (ICD-10: C34.8) z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)]</p> <p>Dodatkowe informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> 75-letnia pacjentka z rakiem niedrobnokomórkowym prawdopodobnie gruczołowym płuca prawego; ALK ujemny CS IV B (cecha M1b): w tomografii komputerowej głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy uwidoczniła progresję choroby nowotworowej (aktualnie cecha M b = przerzut do nadnercza zatem CS IV B); pacjentka dotychczas nie była leczona przyczynowo (onkologicznie) z powodu rozpoznanego raka niedrobnokomórkowego prawdopodobnie gruczołowego płuca; choroby towarzyszące: przewlekła obturacyjna choroba płuc kategorii A, hiperlipidemia mieszana, nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa stabilna, stan po polipektomii z jelita grubego w 2013 r., stan po strumektomii (1991 r.) z powodu wola guzowatego, żylaki podudzi, nikotynizm czynny, żółtaczką zakaźną w 1973 roku w wywiadzie, guzki krwawnicze odbytu w wywiadzie, stan po obustronnym zabiegowym leczeniu zaćmy;

⁴ OT.422.45.2020: Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w stadium IV (ICD-10: C34.8) z obecnością mutacji c.2316C>A

	<ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności wg ECOG=1. Nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, bez przeciwwskazań do leczenia onkologicznego.
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	80 mg raz na dobę
Droga podania	doustna
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.

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 z przerzutami z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)] wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.09.2020 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 z przerzutami z mutacją w eksonie 20 genu EGFR [p.H773_V774insH (c2319_2320insCAC)]	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.

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 włączonym badaniu – 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 badanie włączone do niniejszego opracowania obejmowało wyłącznie pacjenta pochodzenia azjatyckiego, co może nie odpowiadać populacji polskiej;
- w odnalezionym opisie przypadku (Cai 2019) u pacjenta, poza mutacją H773_V774insH, występowały również inne insercje w eksonie 20 (D770_N771insG, V769_D770insASV i D770_N771insSVD), ponadto, opis dotyczy pacjenta nigdy niepalącego, natomiast zgodnie z treścią wniosku dołączonego do zlecenia MZ, u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ, stwierdzono czynny nikotyzm;
- w odnalezionym badaniu nie odnoszono się do jakości życia oraz do bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu.

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 cT3N2M1⁵ 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 na podstawie badania CT raportowano 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. Przerwano terapię ozymertynibem i 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

Dane przekazane przez MZ dot. ocenianej populacji

W ramach informacji dodatkowych do zlecenia MZ przekazano informację, iż pacjent, którego dotyczy zlecenie rozpoczął już terapię ozymertynibem oraz przedstawiono jego wyniki po 3 miesiącach terapii (patrz rozdz. 2. niniejszego opracowania).

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

⁵ 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

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 17.09.2020 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 2020 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
<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> 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). Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, ALK i ROS1, immunoterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. W Polsce obecnie dostępne są inhibitory EGFR I (erlotynib, gefitynib) lub II generacji (afatynib) i III generacji (ozymertynib), inhibitor ALK (kryzotynib) i inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab). 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</p>

	<p>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> <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 2020 (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, choroby współistniejące, a także preferencje pacjenta. U wszystkich pacjentów w IV stopniu zaawansowania przerzutowego / zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego (NSCLC), w stanie sprawności (PS) wynoszącym 0-2, należy zaproponować terapię systemową.</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 [II, B]; • ramucirumab z erlotynibem wykazują wydłużenie PFS względem erlotynibu oraz placebo, ale dane są nadal niedojrzałe, a terapia nie jest zarejestrowana przez EMA [I, 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, mutację 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>Sila 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><i>Jakość dowodów: 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.</i></p>
<p>IASLC 2016 (świat)</p>	<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, erlotyn b, gefityn b), 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

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): afatynib, erlotynib, gefitynib (PTOK 2019, ESMO 2020, IASLC 2016), ozymertynib (PTOK 2019, ESMO 2020) lub dakomitynib (ESMO 2020). 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, 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.

Komentarz analityka Agencji: mutacja, której dotyczy zlecenie MZ jest mutacją aktywującą EGFR.

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

Zgodnie z treścią wniosku dołączonego do zlecenia MZ, na podstawie przeprowadzonych badań u przedmiotowego pacjenta wydano interpretację kliniczną (**komentarz analityka Agencji: interpretację kliniczną wydał Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy**): „według danych literaturowych wykryty wariant z dużym prawdopodobieństwem wykazuje wrażliwość na zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych III generacji oraz brak wrażliwości na zastosowanie inhibitorów TKI I i II generacji” (patrz rozdz. 2. niniejszego opracowania).

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 i zapisy wniosku dołączonego do zlecenia MZ, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

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.

Biorąc pod uwagę powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne można stwierdzić, iż brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia (patrz. rozdz. 5. niniejszego opracowania).

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość brutto 3 miesięcy terapii ozymertynibem (90 tabletek, tj. 3 opakowania po 30 tabletek á 80 mg). Dawkowanie wg wniosku obejmuje 80 mg (tj. 1 tabletka) podawane raz na dobę.

Wnioskowany sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL⁶ (rak gruczołowy płuca z mutacją EGFR w eksonie 20 jest wskazaniem węższym niż zarejestrowane, patrz. rozdz. 2.3. oraz 4. niniejszego opracowania).

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

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 24.08.2020 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. 24.08.2020 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).

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

Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt brutto 3 mies. terapii [PLN]
wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ ^A
obwieszczenie MZ z dn. 24.08.2020 r.	26 082,00 ^B	78 246,00 ^B

^A podana we wniosku wartość brutto terapii

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

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.

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

⁶ „Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.”

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 2020 Planchard D., et al.: Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 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: 31.07.2020 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 Zwalczania 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/III/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

NCCN 2017 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small Cell Lung Cancer. Version 5.2017 – March 16, 2017

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 gruczołowy 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 gruczołowy 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 gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR.

- ORP 189/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 189/2020 z dnia 5 sierpnia 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 w stadium IV (ICD-10: C34) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG
- 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 płuca (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.
- 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 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 35/2020 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 36/2020 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 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 54/2020 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 55/2020

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.
RPA 88/2020	Opinia nr 88/2019 z dnia 5 sierpnia 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) z obecnością mutacji c2307-2308 ins GCCAGCGTG 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: 15.09.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#28	Search: (((((NSCLC) OR (((non small cell lung) OR (non-small-cell lung)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)))) OR (((cell) AND ((non small) OR (non-small))) AND (((lung*) OR (bronchial*)) OR (pulmonar*)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)))) OR (((lung*) OR (bronchial*)) OR (pulmonar*)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*))) AND (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR (osimertinib[Title/Abstract]) OR (tagrisso[Title/Abstract]) OR ((AZD9291[Title/Abstract] OR (AZD 9291[Title/Abstract]) OR (AZD-9291[Title/Abstract])) OR (mereletinib[Title/Abstract])) AND (((exon 20) OR (p.H773 V774insH)) OR (c2319 2320insCAC)) OR (H773))	91
#27	Search: (((exon 20) OR (p.H773_V774insH)) OR (c2319_2320insCAC)) OR (H773)	11 633
#24	Search: H773	6
#23	Search: c2319_2320insCAC	1
#22	Search: p.H773_V774insH	0
#21	Search: exon 20	11 631
#20	Search: (((((NSCLC) OR (((non small cell lung) OR (non-small-cell lung)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)))) OR (((cell) AND ((non small) OR (non-small))) AND (((lung*) OR (bronchial*)) OR (pulmonar*)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)))) OR (((lung*) OR (bronchial*)) OR (pulmonar*)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*))) AND (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR (osimertinib[Title/Abstract]) OR (tagrisso[Title/Abstract]) OR ((AZD9291[Title/Abstract] OR (AZD 9291[Title/Abstract]) OR (AZD-9291[Title/Abstract])) OR (mereletinib[Title/Abstract]))	1 081
#19	Search: (((((NSCLC) OR (((non small cell lung) OR (non-small-cell lung)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)))) OR (((cell) AND ((non small) OR (non-small))) AND (((lung*) OR (bronchial*)) OR (pulmonar*)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)))) OR (((lung*) OR (bronchial*)) OR (pulmonar*)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)))	428 640
#18	Search: NSCLC	71 097
#17	Search: ((non small cell lung) OR (non-small-cell lung)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)	80 357
#16	Search: (non small cell lung) OR (non-small-cell lung)	81 453
#15	Search: ((cell) AND ((non small) OR (non-small))) AND (((lung*) OR (bronchial*)) OR (pulmonar*)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)	69 144
#14	Search: (cell) AND ((non small) OR (non-small))	123 358
#13	Search: (non small) OR (non-small)	214 434
#12	Search: (((lung*) OR (bronchial*)) OR (pulmonar*)) AND (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)	428 107
#11	Search: cell	7 020 134
#10	Search: (((carcinoma*) OR (cancer*)) OR (tumor*)) OR (neoplasm*)	4 316 875
#9	Search: ((lung*) OR (bronchial*)) OR (pulmonar*)	1 415 056
#8	Search: pulmonar*	745 554
#7	Search: (lung*) OR (bronchial*)	998 937
#6	Search: (((("osimertinib" [Supplementary Concept]) OR (osimertin b[Title/Abstract]) OR (tagrisso[Title/Abstract]) OR ((AZD9291[Title/Abstract] OR (AZD 9291[Title/Abstract]) OR (AZD-9291[Title/Abstract])) OR (mereletinib[Title/Abstract]))	1 180
#5	Search: mereletinib[Title/Abstract]	2
#4	Search: ((AZD9291[Title/Abstract] OR (AZD 9291[Title/Abstract]) OR (AZD-9291[Title/Abstract]))	189
#3	Search: tagrisso[Title/Abstract]	21
#2	Search: osimertinib[Title/Abstract]	1 048
#1	Search: "osimertin b" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	489