



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Tagrisso (ozymertynib)
we wskazaniu:
rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją
aktywującą L861Q w eksonie 21 genu EGFR

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

Nr: OT.422.128.2020

Data ukończenia: 28 października 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 2020 r., poz. 695) 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 2020 r., poz. 695) 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: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) 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: osoba fizyczna.

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 delinsCCAGCGTGAA	mutacja w genie EGFR (D770delinsASVE – c.2309_2310 delinsCCAGCGTGAA) 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.....	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.....	18
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
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 á 80 mg, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L861Q w eksonie 21 genu EGFR, 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:

- „50-letnia kobieta, dotychczas zdrowa (...), w bardzo dobrym stopniu sprawności (ECOG 0). Diagnozowana z 08.2020 z powodu suchego kaszlu utrzymującego się od kilku tygodni.
- w badaniu PET-TK uwidoczniono guz płuca lewego (SUV 7,2) z guzkami satelitarnymi oraz zmiany osteolityczne w kręgach Th1-2, L2. W badaniach laboratoryjnych – bez nieprawidłowości.
- udokumentowano obecność mutacji aktywującej w eksonie 21 genu EGFR – mutacja rzadka L861Q. Nie stwierdzono innych zaburzeń molekularnych.
- chora dotychczas nie otrzymywała leczenia systemowego. Pozostaje w bardzo dobrym stanie ogólnym, neguje istotne klinicznie objawy. Utrzymuje się suchy kaszel G1 według CTCAE.”

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 płuca (NDRP) (grupa nowotworów płuca rozpoznawana u 85% przypadków) oraz drobnokomórkowego raka płuca (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: substytucja L861Q w eksonie 21. W przedmiotowym zleceniu oceniana jest mutacja w eksonie 21: L861Q, której szacowana częstość występowania wśród mutacji EGFR waha się od 2 do 5%.

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 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.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowisk prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz [REDAKTOWANE], przedstawionych w raporcie OT.422.26.2020¹, dot. produktu leczniczego Tagrisso, skutkiem następstw raka gruczołowego płuca z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21) 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”.

¹ OT.422.26.2020: Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją w genie EGFR (L858R w eksonie 21) [Nr w BIP Agencji: 66/2020, dostęp dnia: 6.10.2020 r.: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/066/RPT/66_ot.422.26.2020_tagrisso_rdtl_c34.8_bip.pdf]

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: Cho 2019 (badanie II fazy, open-label) oraz Park 2020 (badanie II fazy, open-label), w których przedstawiono oddzielne wyniki dla populacji pacjentów z mutacją L861Q.

W badaniu Cho 2019 w podgrupie pacjentów z mutacją L861Q ORR wystąpił u 7 pacjentów (78%, 95%CI: 44-100), natomiast mediana PFS wynosiła 15,2 miesiąca (95%CI: 1,3-29,1).

W badaniu Park 2020 w podgrupie pacjentów z mutacjami L858R/L861Q, ORR wystąpił u 3/7 pacjentów (43%).

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.

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]

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 21.). Nie odnaleziono innych doniesień dotyczących skuteczności dakomitynibu we wnioskowanej populacji.

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.

Konkurencyjność cenowa

Koszt 3 miesięcy terapii ozymertynibem wynosi ok.:

- ████████ 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 156,30 tys. PLN.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (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 5.10.2020 r., znak PLD.4530.2924.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 5.10.2020 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 (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L861Q w eksonie 21 genu EGFR, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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

- „50-letnia kobieta, dotychczas zdrowa (...), w bardzo dobrym stopniu sprawności (ECOG 0). Diagnozowana z 08.2020 z powodu suchego kaszlu utrzymującego się od kilku tygodni.
- W badaniu PET-TK uwidoczniono guz płuca lewego (SUV 7,2) z guzkami satelitarnymi oraz zmiany osteolityczne w kręgach Th1-2, L2. W badaniach laboratoryjnych – bez nieprawidłowości.
- Udokumentowano obecność mutacji aktywującej w eksonie 21 genu EGFR – mutacja rzadka L861Q. Nie stwierdzono innych zaburzeń molekularnych.
- Chora dotychczas nie otrzymywała leczenia systemowego. Pozostaje w bardzo dobrym stanie ogólnym, neguje istotne klinicznie objawy. Utrzymuje się suchy kaszel G1 według CTCAE.”

Ponadto, w ramach informacji dodatkowych przekazanych wraz ze zleceniem MZ przedstawiono zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib). Wskazano, iż: „zasadność niniejszego wniosku o pokrycie kosztów terapii ozymertynibem – lekiem zarejestrowanym (m.in.) w 1. linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją aktywującą EGFR, lecz w Polsce nieobjętym refundacją w tym wskazaniu klinicznym, jest oparta na wynikach badania rejestracyjnego” oraz przedstawiono wyniki tego badania (badanie rejestracyjne FLAURA).

Według opinii dr n. med. Beaty Jagielskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej, przekazanej wraz ze zleceniem MZ: „W związku ze stanem klinicznym Pacjentki oraz rekomendacją ekspertów zastosowanie terapii produktem leczniczym Tagrisso wydaje się być najbardziej optymalne.”

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/w programie lekowym. Warto zaznaczyć, że obecność mutacji L861Q w eksonie 21 genu EGFR nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania erlotynibu, gefitynibu lub afatynibu w ramach pierwszej linii leczenia w ramach programu lekowego B.6. W związku z tym, pismem z dnia 8.10.2020 r. (znak OT.422.128.2020.KMu.2) zwrócono się do MZ z prośbą o doprecyzowanie wnioskowanego wskazania. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano odpowiedzi od MZ.

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

- w 2020 roku we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34.8) z mutacją aktywującą L858R w eksonie 21 genu EGFR u pacjentów z tamponadą serca, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT BIP 241/2020]. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie opublikowano w BIP opinii Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości;
- w 2020 roku 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 [AOTMiT BIP 211/2020]. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 248/2020, RPA 122/2020].
- w 2020 roku we wskazaniu: rak gruczołowy 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:**

- insercja 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	

Ekson genu <i>EGFR</i>	Kodon genu <i>EGFR</i>	Mutacja	Substytucje nukleotydowe	Szacowana częstość występowania wśród mutacji <i>EGFR</i>
		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	
	L861	p.L861Q	c.2582T>A	2–5%
		p.L861R	c.2582T>G	

pz — pary zasad

W przedmiotowym zleceniu oceniana jest mutacja w eksonie 21: L861Q, której szacowana częstość występowania wśród mutacji EGFR waha się od 2 do 5%.

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

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

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.

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 mutacją aktywującą L861Q w eksonie 21 genu EGFR wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 9.10.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej Google (google.pl).

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 mutacją aktywującą L861Q w eksonie 21 genu EGFR	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)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <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

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: Cho 2019 (badanie II fazy, open-label) oraz Park 2020 (badanie II fazy, open-label), w których przedstawiono oddzielne wyniki dla populacji pacjentów z mutacją L861Q. Dodatkowo w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono opinię panelu ekspertów Scodes 2020, którą opisano w rozdz. 5 niniejszego opracowania.

W niniejszym opracowaniu opisano wyłącznie wyniki badań odnoszące się do subpopulacji pacjentów z mutacją L861Q.

Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
KCSG-LU15-09 (Cho 2019) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation – rząd Korei	<ul style="list-style-type: none"> - Wieloośrodkowe, otwarte, jednoramiennie badanie II fazy przeprowadzone w Korei; - dla populacji pacjentów z mutacją L861Q w badaniu przedstawiono wyniki dla: ORR i PFS; - interwencja: ozymertynib w dawce 80 mg/dzień; - leczenie trwało do wystąpienia jednego z następujących stanów (zdefiniowanych wg RECIST 1.1): progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody pacjenta; - terapię przerywano w przypadku wystąpienia wcześniej zdefiniowanych zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia; 	<ul style="list-style-type: none"> - wiek > 19 lat; - pacjenci z histologicznie potwierdzonym przerzutowym lub nawrotowym NSCLC z mutacjami innymi niż: delecje L858R i T790M w eksonie 19, lub insercje w eksonie 20; - status ECOG ≤ 2 - brak wcześniejszego leczenia lekami z grupy EGFR-TKI; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 36:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mutacja G719X (w tym G719X + L861Q i G719X + S768I): 19 (53%); • mutacja L861Q (w tym L861Q + G719X): 9 (25%); • mutacja S768I (w tym S768I + G719X): 8 (22%); • pozostałe mutacje: 4 (12%)
LiquidLung- O-Cohort 1 (Park 2020) <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca - Investigator Sponsored Study Programme, rząd Korei	<ul style="list-style-type: none"> - Jednośrodkowe, otwarte, jednoramiennie badanie II fazy przeprowadzone w Korei; - interwencja: ozymertynib w dawce 80 mg/dzień; - leczenie trwało do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (wg RECIST 1.1) lub innej przyczyny uzasadniającej przerwanie terapii; - leczenie można było kontynuować po wystąpieniu zdefiniowanej w RECIST 1.1 progresji choroby, jeżeli w ocenie badacza u pacjenta utrzymują się istotne klinicznie pozytywne efekty terapii. - dla populacji pacjentów z mutacją L861Q w badaniu przedstawiono wyniki dla ORR; - ocena profilu bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie kryteriów CTCAE ver. 4.0 - PFS, DoR i profil bezpieczeństwa były oceniane w populacji ITT, ORR był oceniany w populacji response-evaluable (RE), w przedmiotowym badaniu obie populacje są zgodne; 	<ul style="list-style-type: none"> - histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie nawrotowego lub przerzutowego NSCLC z mutacjami: ex19del, L858R, L861Q, G719X - brak wcześniejszej terapii EGFR-TKI; - wiek > 18 lat; - status WHO ≤ 2; - przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni; <p><u>Liczba pacjentów:</u> 19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mutacja ex19del: 11 • mutacja L858R/L861Q: 7 • mutacja G719A: 1

Ocenę jakości badań włączonych do przeglądu wykonano z wykorzystaniem skali NICE. Zarówno badanie Cho 2019, jak i badanie Park 2020 otrzymało 7/8 pkt w skali NICE. Utrata 1 pkt wynika z braku informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badań.

Ograniczenia analizy:

- brak dowodów naukowych pozwalających na porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu i komparatora (dakomitynibu);
- brak dowodów naukowych pozwalających na długoterminową i porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu;
- w odnalezionych badaniach brała udział w 100% populacja azjatycka (Korea), w związku z czym wnioskowanie na podstawie tych badań o skuteczności Tagrisso w populacji kaukaskiej jest ograniczone;
- w badaniu Park 2020 przedstawiono łącznie wyniki dla pacjentów z mutacjami L858R/L861Q;
- w obu uwzględnionych badaniach wyniki dla pacjentów z mutacją L861Q zostały przedstawione jedynie dla wybranych PK: ORR (Cho 2019, Park 2020) i PFS (Cho 2019);
- w żadnym badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Analiza skuteczności

Cho 2019

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) i przeżycie wolne od progresji (PFS).

Tabela 8. ORR i PFS u pacjentów z poszczególnymi mutacjami [Cho 2019].

Mutacja	ORR (%) [95%CI]	mediana PFS miesiące [95%CI]
G719X (n=19)	10 (53%) [28-77]	8,2 [6,2-10,2]
L861Q (n=9)	7 (78%) [44-100]	15,2 [1,3-29,1]
S768I (n=8)	3 (38%) [0-81]	12,3 [0-28,8]

W badaniu Cho 2019 w podgrupie pacjentów z mutacją L861Q ORR wystąpił u 7 pacjentów (78%, 95%CI: 44-100), natomiast mediana PFS wynosiła 15,2 miesiąca (95%CI: 1,3-29,1).

Park 2020

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

Tabela 9. ORR u pacjentów z poszczególnymi mutacjami [Park 2020].

Mutacja	ORR (%)
ex19del (n=11)	10/11 (91%)
L858R/L861Q (n=7)	3/7 (43%)
G719A (n=1)	0/1 (0%)

W badaniu Park 2020 w podgrupie pacjentów z mutacjami L858R/L861Q, ORR wystąpił u 3/7 pacjentów (43%).

3.2. Dodatkowe informacje

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 odchyień 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 13.10.2020 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). Dodatkowo w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dokument niższej wiarygodności – zalecenia panelu ekspertów Scodes 2020, w którym przedstawiono zalecenia dotyczące ocenianej populacji (m.in. mutacja L861Q).

Przy opisie wytycznych skupiono się na leczeniu I linii chorych z NDRP, zwłaszcza rakiem gruczołowym, z mutacją EGFR, ze szczególnym uwzględnieniem mutacji w eksonie 21.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<i>rekomendacje kliniczne</i>	
PTOK 2019 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące nowotworów płuca i opłucnej oraz śródpiersia</p> <p><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 (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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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> <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 (erlotyn b — 150 mg dziennie lub gefitynib — 250 mg dziennie) lub drugiej generacji (afatyn b — 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>
ESMO 2020 (Europa)	<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, 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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>rekomendowane; C – niewystarczające dowody na skuteczność, bądź korzyści nie przewyższają ryzyka, rekomendacja opcjonalna; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, generalnie nie rekomendowane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub negatywny wynik, nie rekomendowane.</p> <p><i>Jakość dowodów:</i> I – dowody pochodzące z przynajmniej jednego dużego badania randomizowanego z grupą kontrolną, o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych, bez występujących niejednorodności; II – dowody pochodzące z małych bądź dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej lub z metaanaliz badań z występującymi niejednorodnościami; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p>
<p>IASLC 2016 (Świat)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacją EGFR</u> (komentarz analityka Agencji: wytyczne IASLC 2016 opublikowano przed rejestracją EMA leku Tagrisso w leczeniu w ramach I linii)</p> <p>Pacjenci z mutacją genu EGFR – I linia leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • optymalną terapią jest którykolwiek z EGFR TKI (afatynib, erlotynib, gefitynib), wybór terapii powinien być oparty na stanie pacjenta i dostępności danej terapii; • w przypadku pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie chemioterapią, należy rozważyć przejście na EGFR TKI. <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
<i>opinia panelu ekspertów</i>	
<p>Scodes 2020 (Włochy)</p>	<p><u>Opinia panelu ekspertów dotycząca postępowania w niedrobnokomórkowym raku płuca z różnymi mutacjami EGFR</u></p> <p>Podejście terapeutyczne u pacjentów z rzadkimi mutacjami genów EGFR powinno być indywidualnie dopasowane na podstawie zidentyfikowanej mutacji oraz jej wrażliwości na leczenie poszczególnymi lekami z grupy EGFR TKI.</p> <p>Pacjenci z mutacjami G719X, L861Q i S781I odnoszą korzyść z terapii inhibitorami TKI, jednak wykazywane różnice dla OS, PFS i RR są mniejsze niż w przypadku pacjentów z mutacjami del19 i L858R.</p> <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.

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 art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię 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 21.). 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, wieloośrodkowym badaniu otwartym III fazy z randomizacją.

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

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

6. Konkurencyjność cenowa

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

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

Ozymertynib

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

Rak gruczołowy płuca z mutacją EGFR w eksonie 21 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 21.10.2020 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. 21.10.2020 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 52 098,48 PLN. Przeliczenia na walutę polską dokonano na podstawie aktualnych kursów walut dostępnych na stronie NBP⁶ (dane na dzień 14.10.2020 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 14.10.2020 r. ze strony NBP: 3,8301 PLN

Tabela 11. 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. 21.10.2020 r.	26 082,00 ^B	78 246,00 ^B
Vizimpro (dakomitynib)	portal drugs.com https://www.drugs.com/price-guide/vizimpro	52 098,48 ^C	156 295,43 ^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 156 295,43 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

- Cho 2019 J.H. Cho, S.H. Lim, H.J. An; Osimertinib for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09), *J Clin Oncol* 2019, 38:488-495.
- Park 2020 C-K. Park, H-J. Cho, Y-D. Choi, A Phase II Trial of Osimertinib as the First-Line Treatment of Non-small Cell Lung Cancer Harboring Activating EGFR Mutations in Circulating Tumor DNA: LiquidLung-O-Cohort 1, *Cancer Research and Treatment* September 2020 DOI: 10.4143/crt.2020.459

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/>
- Scodes 2020 S. Scodes F. Cappuzzo, Determining the appropriate treatment for different EGFR mutations in non-small cell lung cancer patients, *Expert Rev Respir Med* 2020 Jun;14(6):565-576. doi: 10.1080/17476348.2020.1746646. Epub 2020 Apr 1.

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 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
- 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 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 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 płuc (ICD-10: C34) - rozszew 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 delinsCCAGCGTGGA 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)”.
RPA 34/2020	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 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 delinsCCAGCGTGGA 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)”.
RPA 53/2020	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 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.
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 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 9.10.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	Search: ((((((lung[Title/Abstract] OR (pulmonary[Title/Abstract])) OR (bronchial[Title/Abstract])) AND (((((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) AND (((cell[Title/Abstract] AND ((non small[Title/Abstract] OR (non-small[Title/Abstract])))) OR ((non small cell lung[Title/Abstract] OR (non-small-cell lung[Title/Abstract])) OR (NSCLC[Title/Abstract])) AND (((L861Q[Supplementary Concept] OR (L861Q[Title/Abstract]) OR (exon 21[Supplementary Concept]) OR (exon 21[Title/Abstract])) AND (((("osimertin b" [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]))	42
#4	Search: ((((((lung[Title/Abstract] OR (pulmonary[Title/Abstract])) OR (bronchial[Title/Abstract])) AND (((((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) AND (((cell[Title/Abstract] AND ((non small[Title/Abstract] OR (non-small[Title/Abstract])))) OR ((non small cell lung[Title/Abstract] OR (non-small-cell lung[Title/Abstract])) OR (NSCLC[Title/Abstract])) AND (((L861Q[Supplementary Concept] OR (L861Q[Title/Abstract]) OR (exon 21[Supplementary Concept]) OR (exon 21[Title/Abstract]))	569
#3	Search: (((L861Q[Supplementary Concept] OR (L861Q[Title/Abstract])) OR (exon 21[Supplementary Concept]) OR (exon 21[Title/Abstract]))	1,204
#2	Search: ((((((lung[Title/Abstract] OR (pulmonary[Title/Abstract])) OR (bronchial[Title/Abstract])) AND (((((carcinoma*[Title/Abstract] OR (cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract])) OR (neoplasm*[Title/Abstract])) AND (((cell[Title/Abstract] AND ((non small[Title/Abstract] OR (non-small[Title/Abstract])))) OR ((non small cell lung[Title/Abstract] OR (non-small-cell lung[Title/Abstract])) OR (NSCLC[Title/Abstract]))	68,659
#1	Search: (((("osimertin b" [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]))	1,215