



**TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W MONOTERAPII, STOSOWANY W
TRZECIEJ I KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA CHORYCH NA
NIEDROBNOKOMÓRKOWEGO RAKA PŁUCA Z MUTACJĄ T790M
W GENIE *EGFR***

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, wrzesień-listopad 2020

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	24
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	24
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	24
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	25
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	26
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	27
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	29
2.6. SELEKCJA INFORMACJI.....	30
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	31
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	33
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	34
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	35
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	38
4.1. WSTĘP.....	38
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	39
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W III I KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA CHORYCH Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU W PORÓWNIANIU DO CHEMIOTERAPII.....	43
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU III LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO CHEMIOTERAPII (DOCETAKSEL W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM)	46
6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU III LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO CHEMIOTERAPII (DOCETAKSEL W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM)	49
6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU III LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO CHEMIOTERAPII (DOCETAKSEL W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM)	53
7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU ≥II LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA	54
7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W DRUGIEJ I KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z OBECNĄ MUTACJĄ T790M GENU <i>EGFR</i>	59
7.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISO® (OZYMERTYNIB) W DRUGIEJ I KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M GENU <i>EGFR</i>	77

8.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU II LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO DWULEKOWEJ CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA PLATYNIE	84
8.1.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU II LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO DWULEKOWEJ CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA PLATYNIE	88
8.2.	ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU II LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO DWULEKOWEJ CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA PLATYNIE	99
9.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII (JEDNOLEKOWEJ) W LECZENIU U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZYCH LINII LECZENIA .	110
9.1.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII (JEDNOLEKOWEJ) W \geq III LINII LECZENIA PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII Z ZASTOSOWANIEM EGFR-TKI.....	110
9.2.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII (JEDNOLEKOWEJ) W II LINII LECZENIA PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII Z ZASTOSOWANIEM EGFR-TKI.....	116
9.3.	PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII (JEDNOLEKOWEJ) W II LUB \geq III LINII LECZENIA PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII Z ZASTOSOWANIEM EGFR-TKI	120
10.	ZESTAWIENIE NAJWAŻNIEJSZYCH WYNIKÓW BADAŃ DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA OZYMERTYNIBU ORAZ CHEMIOTERAPII W ANALIZOWANEJ POPULACJI PACJENTÓW	122
11.	BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	129
11.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	129
11.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	129
12.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OZYMERTYNIBU.....	137
12.1.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	137
13.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	139
13.1.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	139
14.	DYSKUSJA.....	145
15.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	158
16.	WNIOSKI KOŃCOWE	165
17.	BIBLIOGRAFIA	169
18.	SPIS TABEL I SCHEMATÓW.....	179
19.	ANEKS.....	185
19.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	185
19.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	196
19.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	197
19.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	198
19.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	260
19.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	290
19.7.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	298
19.8.	WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	303

19.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	336
19.10. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE	338
19.11. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS	341
19.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR	341
19.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	343
19.14. TABELE POMOCNICZE	345
19.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU	349
19.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	352

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
BICR	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> ; Zaślepiąca niezależna ocena centralna
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CT	ang. <i>Computed tomography</i> ; Tomografia komputerowa
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
DCR	ang. <i>Disease Control Rate</i> ; Wskaźnik kontroli choroby
EAP	ang. <i>Expanded access program</i> ; Program rozszerzonego dostępu
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG-PS	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status</i> ; Skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
EDOR	ang. <i>Ratio Of Expected Duration Of Response</i> ; Współczynnik oczekiwanego czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EGFR	Gen kodujący receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EGFR-TKI	ang. <i>Epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EORTC QLQ	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FAS	ang. <i>Full analysis set</i> ; Populacja objęta pełną analizą

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	Górna granica normy
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Przedział międzykwartyłowy
LVEF	ang. <i>Left ventricular ejection fraction</i> ; Fracja wyrzutowa lewej komory serca
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańskie stowarzyszenie zrzeszające wiodące centra nowotworowe zajmujące się opieką nad pacjentami onkologicznymi, badaniami i edukacją
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
ORR	ang. <i>Objective Response Rate</i> ; Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PD	ang. <i>Progressive disease</i> ; Progresja choroby
PFS	ang. <i>Progression free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
QL-L13	ang. <i>Life Lung-specific Questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny objawów lub problemów w zakresie funkcjonowania układu oddechowego
QLQ-C30	ang. <i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia pod względem funkcjonowania fizycznego, społecznego, emocjonalnego, poznawczego, pełnienia ról społecznych
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
■	■
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SD	ang. <i>Stable Disease</i> ; Stabilna choroba (stabilizacja choroby)
TKI	ang. <i>Tyrosine kinase inhibitor</i> ; Inhibitor kinazy tyrozynowej
TTF	ang. <i>Time to treatment failure</i> ; Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy, wykorzystywana m.in. w ocenie jakości życia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [138]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Rak płuca stanowi jeden z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w większości państw i jest główną przyczyną zgonów na świecie wśród chorób nowotworowych. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi około 85% przypadków wszystkich nowotworów płuca, ale pomimo ciągłego postępu w diagnostyce i leczeniu wskaźniki przeżycia 5-letniego u pacjentów z rozpoznaniem NDRP z mutacją w obrębie *EGFR* wynoszą około 15% i wciąż pozostają niskie w porównaniu do innych typów raka. Ważny element w patogenezie raka płuca stanowią właśnie mutacje genu *EGFR*, które występują u 10-15% pacjentów rasy kaukaskiej z nowotworem złośliwym płuc. Mutacja T790M w eksonie 20 genu *EGFR* jest stosunkowo rzadka, częstość jej występowania wśród mutacji *EGFR* oszacowano na 2% *de novo* (tj. pierwotnie, przed wdrożeniem leczenia EGFR-TKI). Natomiast wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI starszych generacji stosowanych jako I linia leczenia NDRP, obecność tej mutacji stwierdza się u [REDACTED] zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby niniejszego opracowania. Mutacja T790M jest najczęstszym mechanizmem nabytej oporności na leczenie za pomocą preparatów z grupy EGFR-TKI w zaawansowanym stadium NDRP i stanowi 50-60% wszystkich przypadków oporności. Wczesne rozpoznanie i leczenie raka płuca stanowi wciąż poważny problem w onkologii. Przebieg kliniczny raka płuca jest bardzo podstępny; choroba niekiedy bardzo długo rozwija się bezobjawowo, a pierwsze niepokojące oznaki są często związane z zaawansowaniem choroby i wystąpieniem odległych przerzutów do innych narządów. Czynniki znacznie pogarszającymi jakość życia i rokowanie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca są progresja choroby po zastosowaniu I i II linii leczenia, jak również wystąpienie przerzutów, w szczególności do ośrodkowego układu nerwowego. Dane dotyczące możliwości do zastosowania opcji terapeutycznych w ramach III i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP i mutacją T790M są bardzo ograniczone.

Rekomendacje przedstawione w większości zidentyfikowanych wytycznych klinicznych zarówno polskich jak i światowych, zgodnie wskazują, że prawidłowym postępowaniem w przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej w celu prawidłowego dobrania leczenia, a w przypadku stwierdzenia obecności mutacji T790M wdrożenie terapii ozymertynibem. Należy jednak zaznaczyć, że zdarzają się przypadki zastosowania u pacjentów z NDRP i mutacjami genu *EGFR* - chemioterapii w I linii leczenia, a TKI-EGFR dopiero w II linii leczenia, co jest nieprawidłowym postępowaniem, które najprawdopodobniej wynika z niedoskonałości systemu opieki zdrowotnej (zaniechania właściwej diagnostyki przez lekarza, bardzo długiego czasu oczekiwania na wynik badania genetycznego czy potrzeby szybkiego wdrożenia terapii z powodu zaostrzenia choroby). W praktyce taka sytuacja nie powinna mieć miejsca, na co wskazują zarówno eksperci ankietowani na potrzeby niniejszego opracowania (szczegóły w APD [139]), jak i eksperci ankietowani przez AOTMiT [170].

W związku z powyższym istnieje silna, niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowoczesnej terapii ukierunkowanej, w ramach III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, która pozwalałaby wydłużyć okres wolny od progresji choroby, zapewnić dłuższe przeżycie, poprawić jakość życia, a jednocześnie charakteryzować się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) stosowanego w monoterapii, w trzeciej i kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z obecnością mutacji T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z potwierdzoną mutacją T790M w genie kodującym *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia NDRP z mutacją aktywującą w genie *EGFR*,
- (I) interwencję wnioskowaną: stosowanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) w monoterapii, w ramach leczenia trzeciej i kolejnych linii,

- (C) komparator: chemioterapia:
 - zgodnie z wskazaniami polskich ekspertów klinicznych, w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, najczęściej stosowane są: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina,
 - natomiast światowe wytyczne praktyki klinicznej wskazują również możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (nie można precyzyjnie określić, jaki rodzaj chemioterapii zostanie zastosowany, ponieważ wybór chemioterapeutyka w dużej mierze zależy od wcześniej stosowanych schematów leczenia) [139];
- (O) punkty końcowe – wyniki z zakresu skuteczności klinicznej (czas przeżycia wolny od progresji choroby [PFS, ang. *progression-free survival*]; czas przeżycia całkowitego [OS, ang. *overall survival*]; wskaźnik odpowiedzi na leczenie [ORR, ang. *objective response rate*]; całkowita odpowiedź na leczenie [CR, ang. *complete response*]; częściowa odpowiedź na leczenie [PR, ang. *partial response*]; stabilna choroba (SD, ang. *stable disease*); wskaźnik kontroli choroby [DCR, ang. *disease control rate*]; czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*), głębokość odpowiedzi guza na leczenie (ang. *depth of response*), zgon z jakichkolwiek przyczyn, zmiany jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa [działania/zdarzenia niepożądane ogółem; poszczególne działania/zdarzenia niepożądane; ciężkie działania/zdarzenia niepożądane; działania/zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); działania/zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (≥ 3 stopnia); rezygnacja z udziału w badaniu lub zmiana sposobu dawkowania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych; zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych].

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [136], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [137] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [138],
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz jednoramienne badania eksperymentalne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne Nie i wsp. 2018 [16]-[17], bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ozymertynibu w III linii leczenia względem docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem – zdecydowano o uwzględnieniu badania w niniejszej analizie, ze względu na fakt, że stanowi jedyne wiarygodne badanie dotyczące zastosowania ozymertynibu w III linii leczenia, w porównaniu do chemioterapii docetakselem – przyjęto konserwatywne założenie, że oceniony w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] schemat dwulekowej chemioterapii (docetaksel + bewacyzumab) jest reprezentatywny dla efektywności klinicznej monochemioterapii stosowanej w ramach III linii leczenia, mając na uwadze ograniczenie tego założenia wynikające z zaniżonej względnej efektywności ozymertynibu (raportowane w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] różnice w zakresie

- skuteczności leczenia pomiędzy ozymertynibem a docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem są mniejsze niż ma to miejsce w rzeczywistości, porównując ozymertynib względem docetakselu),
- 2 badania jednoramienne fazy II – AURA extension (AURAex) i AURA2 [1]-[9], których wyniki przedstawiono indywidualnie jak i w formie analizy zbiorczej, dotyczące efektywności ozymertynibu w \geq II linii leczenia pacjentów z NDRP z obecną mutacją T790M genu *EGFR* (w przypadku punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wyszczególniono wyniki dla kohorty pacjentów otrzymującej ozymertynib w ramach \geq III linii leczenia),
 - 1 randomizowane badanie AURA3 [10]-[15], bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ozymertynibu (II linia leczenia) względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (cisplatyna/karboblatyna + pemetreksed) w populacji pacjentów z NDRP, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (należy zaznaczyć, że rejestracja ozymertynibu przez Europejską Agencję Leków dokonana została na podstawie dowodów naukowych dotyczących przede wszystkim stosowania ozymertynibu w II linii leczenia [badania AURA2 i AURA3], ale nie została ograniczona wyłącznie do II linii leczenia. Wynika z tego, że dowody naukowe dotyczące stosowania ozymertynibu w II linii leczenia stanowią również dowód na skuteczność tego leku w kolejnych liniach leczenia.
 - 31 badań o niższej wiarygodności (opisanych w 35 referencjach): 2 prospektywne, jednoramienne badania kliniczne II fazy: badanie o akronimie TREM [23] oraz badanie Nakao 2019 [37]; 1 prospektywne, otwarte badanie kliniczne II fazy o akronimie AURA17 [32], 1 prospektywne, kohortowe badanie I fazy Jänne 2015 [49], 12 prospektywnych badań obserwacyjnych Cao 2019 [21]-[22], Santos 2018 [24], Bitar 2018 [25], Planchard 2016 [26], Jakopovic 2017 [27], Jakopovic 2017 [28], Shimada 2017 [29], Tan 2017 [30], Noronha 2017 [31], Ohe 2020 [33]-[34], Remon 2017 [35], Lai 2018 [36]; 1 prospektywne badanie pilotażowe Nanjo 2018 [38], 8 retrospektywnych badań obserwacyjnych: badanie o akronimie EXPLORE [39]-[40], [41], Oh 2019 [42], Mu 2019 [43], Nakashima 2019 [44], Schmid 2019 [45], Kishikawa 2020 [46], So 2020 [47], Imamura 2020 [48], 6 opisów przypadków Chen 2017 [50], Horiuchi 2019 [51], Reichegger 2016 [52], Koba 2017 [53], Iwafuchi 2017 [54], Matsuzaki 2019 [55],
 - 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą - Chen 2019 [57] i Yi 2019[58], mające na celu ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (do tych opracowań włączano badania bez względu na linię leczenia, jeśli kryteria włączenia w tych przeglądach uwzględniały leczenie ozymertynibem \geq II linii leczenia),
 - 1 opracowanie (nie będące przeglądem systematycznym), przedstawiające porównanie pośrednie efektywności klinicznej ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii w leczeniu \geq II linii niedrobnokomórkowego raka płuca Mann 2018 [56],
 - 9 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: ChPL Tagrisso® [59], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) [60], plan zarządzania ryzykiem dla produktu Tagrisso® [61], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Tagrisso® zamieszczoną na stronie agencji FDA [62], informacje dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) [63], informacje z serwisu *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [64], a także 3 przeglądy systematyczne z agregacją danych z 2 badań RCT (opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych) Swarup 2018 [65], Thein 2018 [66], Thein 2018 [67],
 - 8 badań nieopublikowanych EudraCT Number: 2019-002805-23 [82], NCT03853551 [83], NCT04335292 [84], NCT02451852 [85], NCT03485326 [86], NCT03457220 [87], NCT02777567 [88], NCT02756039 [89],
 - 14 opisów przypadku, uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Cordova 2018 [68], Deng 2018 [69], Fujioka 2018 [70], Hirabayashi 2018 [71], García Mosquera 2017 [72], Watanabe 2017 [73], Kiri 2018 [74], Nie 2016 [75], Fan 2019 [76], Lin 2019 [77], Nukii 2019 [78], Ogata 2017 [79], Wang 2018 [80], Tachi 2017 [81].

W związku z brakiem badań klinicznych dotyczących zastosowania chemioterapii (schematów jednolekowych zgodnych z wskazaniami polskich ekspertów klinicznych jako najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej technologie alternatywne dla ozymertynibu – docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina) w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M w obrębie genu *EGFR*, poszukiwano badań klinicznych dotyczących zastosowania ww. jednoskładnikowych chemioterapii w populacji pacjentów jak najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej (pacjenci z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym NDRP, z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia), które dostarczałyby wiarygodnych danych w zakresie najważniejszych punktów końcowych oceniających efektywność terapii przeciwnowotworowych,

w celu przedstawienia poziomu efektywności chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia u pacjentów po progresji. W wyniku selekcji zidentyfikowanych badań zdecydowano o włączeniu i przedstawieniu wyników 3 badań:

- badania randomizowanego Schuller 2015 [19], które oceniało efekty kontynuacji terapii afatynibem w skojarzeniu z paklitaksellem względem zastosowania samej chemioterapii jednolekowej po nabyciu przez pacjentów oporności na erlotynib/gefitynib oraz afatynib w monoterapii w leczeniu **≥III linii** niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym. Ocenę obecności mutacji w obrębie genu *EGFR* przeprowadzono jedynie u niewielkiego odsetka badanych chorych, jednak należy mieć na uwadze, że wszyscy ci pacjenci odnosili korzyść kliniczną przez ≥12 tygodni podczas terapii afatynibem;
- badania retrospektywnego Zhou 2014 [18], bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną pemetreksedu (monoterapia) względem docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem w **≥III linii leczenia** pacjentów z gruczolakorakiem płuc z mutacjami aktywującymi w obrębie genu *EGFR*, którzy stosowali wcześniej gemcytabinę z cisplatyną w terapii pierwszego rzutu oraz TKI-EGFR w leczeniu drugiego rzutu lub EGFR-TKI w terapii pierwszego rzutu a gemcytabinę z cisplatyną w terapii drugiego rzutu;
- badania retrospektywnego Park 2015 [20] oceniającego skuteczność monoterapii pemetreksedem w bezpośrednim porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (gemcytabina+cisplatyna/karboplatyna lub taksan + karboplatyna) w leczeniu II linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP, po niepowodzeniu terapii I linii z zastosowaniem EGFR-TKI (u wszystkich pacjentów potwierdzono występowanie mutacji aktywujących w genie *EGFR*, przy czym nie analizowano obecności mutacji T790M, jednak należy mieć na uwadze fakt, że u około 50% pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI I lub II generacji rozwinie się oporność na leczenie spowodowana wystąpieniem mutacji T790M [168]).

WYNIKI:

Skuteczność kliniczna ozymertynibu w porównaniu do docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem (III linia leczenia) – najważniejsze wyniki z badania Nie i wsp. 2018 [16]-[17]:

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej wykazała, że stosowanie ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem w III linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecną mutacją T790M, wiąże się z:

- **istotną redukcją ryzyka progresji o 77%** (HR=0,23; 95% CI: 0,12–0,38),
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (należy jednak mieć na uwadze *cross over* w przypadku wszystkich chorych z ramienia kontrolnego u których wystąpiła progresja oraz niedojrzałość danych dotyczących przeżycia całkowitego),
- **istotnie statystycznie ponad 7-krotnie wyższym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie** (61,6% vs 8,3%),
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia.

Bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w porównaniu do docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem (III linia leczenia) – najważniejsze wyniki z badania Nie i wsp. 2018 [16]-[17]:

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem w III linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecną mutacją T790M, wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia biegunki i suchości skóry, a równocześnie istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia anoreksji, nudności i wymiotów.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Skuteczność kliniczna ozymertynibu – najważniejsze wyniki badań AURA2 i AURAex (≥II linia leczenia) [1]-[9]

Ozymertynib stosowany u pacjentów z NDRP i potwierdzoną mutacją T790M w genie *EGFR*, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującego stosowanie co najmniej jednej linii leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) *EGFR*, pozwala uzyskać:

- **OS wynoszące 26,8 miesięcy** (mediana, populacja ogólna);
- **porównywalne OS pomiędzy kohortą leczoną w II i ≥III linii leczenia, mediana OS wyniosła odpowiednio: 26,5 miesięcy (95% CI, 24,0-31,7 miesięcy) i 26,8 miesięcy (95% CI, 22,1-29,9 miesięcy),**
- **PFS wynoszące 9,9 miesięcy; 95%CI: 9,5; 12,3 miesięcy** (mediana, populacja ogólna), PFS był dłuższy w przypadku kohorty pacjentów stosującej ozymertynib w ramach ≥III linii leczenia i wynosił 11 miesięcy (mediana), a w kohorcie pacjentów stosującej ozymertynib w II linii leczenia wynosił 9,7 miesięcy (mediana),
- **ORR na poziomie 66%** (262 z 398 pacjentów; 95% CI: 61%-70%), a ORR w obrębie OUN wynosił 54% (27 z 50 pacjentów z przerzutami do OUN; 95% CI: 39%-68%),
- ORR>50% we wszystkich analizowanych predefiniowanych podgrupach, wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, przynależność etniczną, wiek pacjenta oraz region; dodatkowo zaobserwowano trend w kierunku zwiększonego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których mutacja T790M współwystępowała z delecjami w eksonie 19, w porównaniu z współwystępowaniem mutacji T790M i L858R (70% vs 57%);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie wynoszący 12,3 miesiąca [mediana; 95%CI: 11,1; 13,8], dodatkowo czas trwania odpowiedzi na leczenie nie był zależny od linii leczenia, w której zastosowano ozymertynib;
- **kontrolę choroby w przypadku 91% pacjentów** (361 z 398 pacjentów; 95%CI: 87%-93%),
- **poprawę jakości życia,**
- zmniejszenie wielkości guza u 94% pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu – najważniejsze wyniki badań AURA2 i AURAex (≥II linia leczenia) [11]-[19]

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ozymertynibu wiązało się z:

- wystąpieniem co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego u 99% pacjentów, a 89% chorych zgłosiło wystąpienie zdarzenia niepożądanego, którego związek ze stosowaniem ozymertynibu badacz ocenił jako możliwy,
- wystąpieniem zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥3, których związek ze stosowaniem ozymertynibu badacz ocenił jako możliwy u 16% chorych, z czego najczęściej (występujące u >5 pacjentów) raportowano: zmniejszenie liczby neutrofilii (n = 8; 2%), neutropenię (n = 7; 2%), zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (n = 5; 1%), leukopenię (n = 5; 1%) i niedokrwistość (n = 5; 1%),
- wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych u 39% pacjentów, a ciężkich zdarzeń niepożądanych, których związek z stosowaniem ozymertynibu badacz ocenił jako możliwy u 7% pacjentów,
- przerwaniem udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych u 9% pacjentów,
- wystąpieniem zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych u 6% chorych,
- wystąpieniem wysypki (42%), biegunki (39%), suchości skóry (32%) i zanokcicy (32%) jako najczęstszych zdarzeń niepożądanych, których związek z leczeniem ozymertynibem badacz uznał za możliwy.

Skuteczność kliniczna ozymertynibu w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (II linia leczenia) – najważniejsze wyniki z badania AURA3 [10]-[15]:

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej wykazała, że stosowanie ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed) w II linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecną mutacją T790M wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (należy jednak mieć na uwadze *cross over* w przypadku 60% chorych z grupy stosującej chemioterapię opartą na platynie),

- istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby (HR=0,30; 95%CI: 0,23; 0,41; p<0,001),
- istotnie statystycznie, ponad 2-krotnie wyższym, wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie (71% vs 31%),
- istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji oraz stabilizacji choroby,
- istotnym statystycznie, około dwukrotnym wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie (9,7 miesięcy vs 4,1 miesięcy),
- istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem trwania odpowiedzi na leczenie przez: >6, 9, 12 miesięcy od rozpoczęcia badania,
- istotnie statystycznie większą szansą uzyskania kontroli choroby (93% vs 74%),
- istotną statystycznie poprawą jakości życia pod względem wszystkich ocenianych parametrów jakości życia,
- istotnie statystycznego mniejszego ryzyka przerwania terapii ogółem oraz przerwania terapii z powodu progresji choroby.

Bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (II linia leczenia) – najważniejsze wyniki z badania AURA3 [10]-[15]:

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed) w II linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecną mutacją T790M, wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, zdarzeń niepożądanych których związek ze stosowaniem ozymertynibu badacz ocenił jako możliwy, zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia, których związek ze stosowaniem ozymertynibu badacz ocenił jako możliwy, ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- istotną redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia (o 52%),
- istotną redukcją ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, których związek ze stosowaniem ozymertynibu badacz ocenił jako możliwy (o 77%).

Zestawienie najważniejszych wyników badań dotyczących zastosowania ozymertynibu oraz chemioterapii w analizowanej populacji pacjentów

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, zidentyfikowano jedno badanie bezpośrednio porównujące ozymertynib stosowany w III linii leczenia pacjentów z NDRP z obecną mutacją T790M genu *EGFR* względem schematu dwulekowej chemioterapii – docetaksel (wskazany przez ekspertów klinicznych jako substancja stosowana w polskiej praktyce klinicznej w terapii III linii NDRP) w skojarzeniu z bewacyzumabem. Przyjmując założenie, że terapia skojarzona docetaksel + bewacyzumab ma większą skuteczność niż zastosowanie docetakselu w monoterapii, to obserwowany efekt kliniczny w grupie kontrolnej badania Nie i wsp. 2018 [16]-[17] jest większy niż byłby obserwowany w przypadku monoterapii docetakselem. W związku z tym założenie, że oceniony w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] schemat dwulekowej chemioterapii (docetaksel + bewacyzumab) jest reprezentatywny dla efektywności klinicznej monochemioterapii stosowanej w ramach III linii leczenia jest założeniem wysoce konserwatywnym, które zaniża względną efektywność raportowaną dla grupy badanej stosującej ozymertynib (raportowane w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] różnice w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy ozymertynibem a docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem są mniejsze niż ma to miejsce w rzeczywistości porównując ozymertynib względem docetakselu). Dodatkowo należy zaznaczyć, że w Unii Europejskiej bewacyzumab nie jest zarejestrowany do stosowania w III linii leczenia NDRP, jak również raczej nie jest stosowany ani finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu, co dodatkowo potwierdzają wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych na potrzeby niniejszego opracowania) [139].

W sytuacji braku badań bezpośrednio porównujących ozymertynib względem komparatora (chemioterapia jednolekowa) przyjęto konserwatywne założenie, że przedstawione w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] porównanie ozymertynibu względem docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem jest reprezentatywne dla monochemioterapii, mając na uwadze omówione powyżej

ograniczenia. Jakkolwiek ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania zarówno bezpośredniego jak i pośredniego pomiędzy ozymertynibem a monochemioterapią, poniżej przedstawiono proste zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) względem wyników z wyselekcjonowanych badań dotyczących komparatora (chemioterapia, badania które odnaleziono poszukując badań przeprowadzonych w najbardziej zbliżonej populacji względem populacji leczonej ozymertynibem w ramach włączonych badań klinicznych, w celu przedstawienia poziomu efektywności chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia u pacjentów po progresji), z podziałem w zależności od zastosowanej linii leczenia – II lub III linia (wyniki badań AURA2 i AURAex przedstawiono w obu zestawieniach, ponieważ dotyczyły terapii ozymertynibem w ramach \geq II linii leczenia, a w przypadku PFS oraz OS wyszczególniono osobne wyniki dla subpopulacji leczonych w II i \geq III linii). Dodatkowo niniejsze zestawienie uzupełniono o wyniki przedstawione dla zbilansowanej, na potrzeby adjustowanego porównania pośredniego Mann 2018 [56], kohorty pacjentów leczonych dwulekową chemioterapią opartą na platynie w ramach badania IMPRESS (publikacja źródłowa badania IMPRESS [163]).

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) względem wyników z wyselekcjonowanych badań dotyczących komparatora (chemioterapia) stosowanych w II linii leczenia

Tabela 1. Porównanie metodologii oraz zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) oraz komparatora (chemioterapia) w analizowanej populacji pacjentów w ramach II linii leczenia.

Badanie	Analiza zbiorcza AURA2 i AURAex [1]	AURA 3 [10]		IMPRESS (na podstawie danych z porównania pośredniego) [56]	Park i wsp. [20]	
Metodyka badania	Badania jednoramienne, otwarte, II fazy, wielośrodkowe.	Wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III.		Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III.	Wielośrodkowe badanie retrospektywne, z grupą kontrolną.	
Populacja	Pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> , po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem EGFR-TKI.	Pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M, po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI w ramach I linii terapii.		Pacjenci z zaawansowanym NDRP w IIIB-IV stopniu zaawansowania, po progresji choroby w trakcie stosowania EGFR-TKI (gefitynib).	Pacjenci z NDRP z mutacjami w obrębie genu <i>EGFR</i> , którzy otrzymywali terapię z zastosowaniem EGFR-TKI w ramach I linii leczenia.	
Obecność mutacji T790M genu <i>EGFR</i>	99%	99%		100% (w wyodrębnionej pod względem występowania mutacji T790M populacji poddanej adjustowaniu).	Brak informacji, ale u wszystkich pacjentów wystąpiła progresja po leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI I/II generacji (w około 50% przypadków oporności na leczenie EGFR-TKI I/II generacji występuje mutacja T790M genu <i>EGFR</i>).	
Interwencja	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę	Dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny: pemetreksed w dawce 500 mg/m ² , dożylnie w skojarzeniu z karboplatiną (docelowy obszar ciała poniżej AUC5) lub w skojarzeniu z cisplatiną w dawce 75 mg/m ² . Schemat otrzymywano co 3 tygodnie, do momentu otrzymania 6 cykli leczenia	Standardowa chemioterapia pemetreksedem i cisplatiną (maksymalnie sześć cykli, podawaną dożylnie pierwszego dnia każdego cyklu) *przedstawiono dane dotyczące tylko ramienia w którym stosowano chemioterapię opartą na platynie	Pemetreksed w monoterapii (brak informacji o dawkowaniu)	Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie (gemcytabina + cisplatiną/karboplatiną lub taksan + karboplatiną) - brak informacji o dawkowaniu
Linia leczenia	≥II	II linia		II linia	≥II linia	
Liczność grupy	N=411	N=279	N=140	N=53 (zbilansowana kohorta)	N=37	N=46

Badanie	Analiza zbiorcza AURA2 i AURAex [1]		AURA 3 [10]		IMPRESS (na podstawie danych z porównania pośredniego) [56]	Park i wsp. [20]	
Okres leczenia/obserwacji	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań/ zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu, zajścia w ciążę lub poważnego nieprzestrzegania zaleceń leczenia. Mediana czasu leczenia ozymertynibem wynosiła 16,4 miesiący; zakres: 0,0-29,7 miesiący), a dla przeżycia całkowitego (OS) i bezpieczeństwa data odcięcia to 1 maj 2018 r (mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 16,4 miesiący; zakres: 0,0-46,7 miesiący).		Po randomizacji pacjenci otrzymywali ozymertynib do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie ozymertynibem trwało średnio 8,6 miesiąca (mediana:8,1 miesiąca; zakres: 0,2-18,5 miesiąca).		W przypadku leczenia pemetreksedem w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną terapię kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub otrzymania 6 cykli leczenia. Chemioterapię podawano przez średnio 4,8 miesiący (mediana:4,2 miesiąca; zakres: 0,4-14,5 miesiący) – mediana cykli pemetreksedu wynosiła 6 (mediana czasu leczenia podtrzymującego wynosiła 3,1 miesiący - ± 4 cykle), mediana cykli cisplatiny oraz karboplatyny wynosiła 4.	Mediana czasu leczenia z zastosowaniem chemioterapii cytotoksycznej w ramach drugiej linii wynosiła 2,5 miesiąca (95% CI: 1,8 ; 2,9 miesiąca).	
						5,5 miesiąca (0,4–27,6)	Pacjenci stosujący monoterapię pemetreksedem byli leczeni przez 4 miesiące (mediana; 95% CI: 2,2-5,0 miesiący).
PFS [miesiące] - mediana, 95% CI	ogółem	9,9 (9,5-12,3) N=411	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)	5,3 (bd)	4,2 (2,9-6,2)	2,7 (1,5-3,2)
	II linia	9,7 (8,3; 11,7) N=129					
OS [miesiące] - mediana, 95% CI	ogółem	26,8 (24,0; 29,1) N=411	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8) *dopuszczalny był cross-over w trakcie badania	14,1 (bd)	15,1 (9,7-26,0)	11,0 (9,4-21,2)
	II linia	26,5 (24,0;31,7) N=129					
ORR – % (95%CI)	66% (61%-70%) N=398		71% (bd)	31% (bd)	33,3% (bd)	32,4 (bd)	17,4 (bd)
DCR	91% (87%; 93%) N=398		93% (90; 96)	74% (66; 81)	75,0% (bd)	78,4 (bd)	50,0 (bd)

Bd-brak danych

Podsumowując, ozymertynib stosowany w II linii leczenia w porównaniu do chemioterapii wiązał się z uzyskaniem:

- około dwukrotnie dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji (mediana w zakresie 9,1-10,1 miesiący vs 2,7-5,3 miesiący),
- znaczącego klinicznie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (mediana: 26,5-26,8 miesiący vs 11,0-14,1 miesiący) – w przypadku badania AURA3 dopuszczalny był *cross-over* pacjentów z

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



ramienia stosującego chemioterapię po wystąpieniu progresji do grupy przyjmującej ozymertynib, stąd OS wynoszący 22,5 miesiący w przypadku grupy kontrolnej badania AURA2, w znacznej części jest wynikiem stosowania u dużego odsetka pacjentów ozymertynibu,

- znaczącego klinicznie wyższego odsetka odpowiedzi na leczenie (66%-71% vs 17,4 -31%) oraz wskaźnika kontroli choroby (91-93% vs 50%-78,4%).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) względem wyników z wyselekcjonowanych badań dotyczących komparatora (chemioterapia) stosowanych w \geq III linii leczenia.

Tabela 2. Porównanie metodologii oraz zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) oraz komparatora (chemioterapia) w analizowanej populacji pacjentów w ramach \geq III linii leczenia.

Badanie	Analiza zbiorcza AURA2 i AURAex [1]	Nie i wsp. 2018 [16]		Schuller i wsp. [19]	Zhou i wsp. 2014 [18]	
Metodyka badania	Badania jednoramienne, otwarte, II fazy, wielośrodkowe.	Wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III.		Wielośrodkowe, randomizowane, brak informacji o zaślepieniu badania.	Jednośrodkowe badanie retrospektywne z grupą kontrolną.	
Populacja	Pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> , po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem EGFR-TKI .	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI lub chemioterapii (w dowolnej kolejności), z potwierdzoną mutacją T790M genu <i>EGFR</i> .		Pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie NDRP, którzy otrzymali wcześniej \geq 1 linię chemioterapii i u których wystąpiła progresja po uzyskaniu początkowej kontroli choroby (\geq 12 tygodni) w trakcie terapii erlotynibem lub gefitynibem, a następnie afatynibem.	Pacjenci z rakiem płuca i mutacją w <i>EGFR</i> , którzy poddani byli III linii leczenia pemetreksesem w monoterapii lub skojarzeniu z bewacyzumabem.	
Obecność mutacji T790M genu <i>EGFR</i>	99%	100%		Brak informacji, ale u wszystkich pacjentów wystąpiła progresja po leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI I/II generacji.	Brak analizy obecności mutacji T790M, jednak należy mieć na uwadze fakt, że u około 50% pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI I lub II generacji rozwinię się oporność na leczenie spowodowana wystąpieniem mutacji T790M.	
Interwencja	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę	Docetaksel (dożylnie w dawce 75mg/m ²) + bewacyzumab (dożylnie w dawce 7,5 mg/m ²) co 21 dni.	chemioterapia (monoterapia) wybrana przez badacza *przedstawiono dane dotyczące tylko ramienia w którym stosowano chemioterapię w formie monoterapii	Pemetreksed w monoterapii, w dawce 500 mg/m ² w postaci dożylniej infuzji w cyklu 21-dniowym, wraz z suplementacją kwasem foliowym i witaminą B12 oraz deksametazonem w dawce 4 mg/dobę	pemetreksed (500 mg/m ² podawano w drugim dniu, wraz z premedykacją taką jak w przypadku monoterapii) + bewacyzumab (w dawce 7,5 mg/ kg masy ciała w postaci infuzji dożylniej w 1. dniu po chemioterapii)
Linia leczenia	\geq II	III linia		III linia	III linia	
Liczebność grupy	N=411	N=74	N=73	60	N=61	N=55

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Badanie	Analiza zbiorcza AURA2 i AURAex [1]		Nie i wsp. 2018 [16]		Schuller i wsp. [19]	Zhou i wsp. 2014 [18]	
Okres leczenia/obserwacji	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań/ zdarzeń niepożądanych, wycofania pacjenta na udział w badaniu, zajścia w ciążę lub poważnego nieprzestrzegania zaleceń leczenia. Mediana czasu leczenia ozymertynibem wynosiła 16,4 miesiące; zakres: 0,0-29,7 miesiące), a dla przeżycia całkowitego (OS) i bezpieczeństwa data odcięcia to 1 maj 2018 r (mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 16,4 miesiące; zakres: 0,0-46,7 miesiące).		Leczenie ozymertynibem lub docetakselem z bewacyzumabem kontynuowano: do wystąpienia progresji choroby określonej w oparciu o kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) wersja 1.1; gdy stan sprawności oceniono na 3 punkty według ECOG, do wystąpienia niekontrolowanych poważnych zdarzeń niepożądanych lub zgonu pacjenta. [nie podano mediany czasu leczenia].		Mediana czasu ekspozycji na wybraną przez badacza chemioterapię (monoterapia) wynosiła 51 dni.	Brak danych – retrospektywny charakter badania	
PFS [miesiące] - mediana, 95% CI	ogółem	9,9 (9,5-12,3) N=411	10,20 (8,27-9,75)	2,95 (1,53-2,29)	2,8 (bd)	9,49 miesiące	13,64 miesiące
	≥III linia	11,0 (8,5; 12,6) N=282					
OS [miesiące] - mediana, 95% CI	ogółem	26,8 (24,0; 29,1) N=411	15,65 (10,35-11,96)	15,29 (9,86-11,25)	12,2 (bd)	OS podano dla czasu od diagnozy do wystąpienia śmierci, a więc uwzględniając również leczenie w ramach I i II linii.	
	≥III linia	26,8 (22,1;29,9) N=282	*dopuszczalny był cross-over w trakcie badania				
ORR – % (95%CI)	66% (61-70) N=398		61,6% (55,5-67,7)	8,3% (1,3-15,3)	13,2% (bd)	24,59%	27,27%
DCR	91% (87; 93) N=398		87,7% (79,8-95,4)	43,1% (35,1-50,9)	45,6%	77,05%	80,00%

Bd-brak danych

Podsumowując, ozymertynib stosowany w ≥III linii leczenia w porównaniu do chemioterapii wiązał się z uzyskaniem:

- znaczącego klinicznie wydłużenia czasu przeżycia ogólnego – w przypadku badania Nie i wsp. [16] dopuszczalny był *cross-over* pacjentów z ramienia stosującego chemioterapię po wystąpieniu progresji do grupy przyjmującej ozymertynib, stąd brak różnic istotnych statystycznie w zakresie OS pomiędzy analizowanymi grupami, w znacznej części jest wynikiem stosowania u dużego odsetka pacjentów z grupy kontrolnej ozymertynibu,
- znaczącego klinicznie wyższego odsetka odpowiedzi na leczenie (61,6%-66% vs 8,3%-27,27%) oraz wskaźnika kontroli choroby (87,7%-91% vs 43,1%-80%).

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Dodatkowo należy zwrócić uwagę na porównywalne efekty kliniczne obserwowane dla ozymertynibu pomiędzy II i \geq III linią leczenia. Na podstawie danych z badań AURA2 i AURAex wykazano między innymi, że przeżycie całkowite pacjentów leczonych ozymertynibem w II linii leczenia jest bardzo zbliżone do przeżycia całkowitego raportowanego w przypadku pacjentów leczonych ozymertynibem w ramach \geq III linii leczenia. Wyniki te wskazują, że stosowanie ozymertynibu w II linii leczenia wiąże się z praktycznie takimi samymi efektami zdrowotnymi jak stosowanie ozymertynibu w III i kolejnych liniach leczenia. Na porównywalne efekty kliniczne ozymertynibu w II i \geq III linii leczenia wskazano również w opracowaniu AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych ozymertynibu (Tagrisso) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34) z mutacją T790M w genie *EGFR* w III i kolejnej linii [169].

Również należy zaznaczyć, że rejestracja wnioskowanej technologii przez Europejską Agencję Leków, dokonana na podstawie dowodów naukowych dotyczących przede wszystkim stosowania ozymertynibu w II linii leczenia (badania AURA2 i AURA3) nie została ograniczona wyłącznie do II linii leczenia. Wynika z tego, że dowody naukowe dotyczące stosowania ozymertynibu w II linii leczenia stanowią również dowód na skuteczność tego leku w kolejnych liniach leczenia.

Powyższe zestawienia mają jedynie charakter informacyjny, interpretując je trzeba mieć na uwadze, że uwzględnione w zestawieniu badania znacznie różniły się między sobą m.in. pod względem metodologii, czasu trwania badania, okresu leczenia i obserwacji, rodzaju zastosowanej chemioterapii oraz wielkością analizowanej populacji pacjentów.

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności, zarówno prospektywnych jak i retrospektywnych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej wskazują na skuteczność kliniczną ozymertynibu oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję leku, u najczęściej intensywnie wcześniej przeleczonych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc obserwowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Autorzy większości badań wskazywali na uzyskanie efektów leczenia porównywalnych do wyników raportowanych w randomizowanych badaniach klinicznych. Należy jednocześnie podkreślić, że w większości ww. opisanych badań pacjenci stosowali ozymertynib w ramach \geq II linii leczenia po wcześniejszej progresji, a najczęściej wyniki uzyskane w grupie chorych leczonych w II linii oraz u pacjentów poddanych terapii \geq III linii były przedstawiane łącznie. Jedynie w 3 badaniach retrospektywnych: badaniu EXPLORE [39]-[40], Mu 2019 [43] oraz Kishikawa 2020 [46] opisano efekty stosowania ozymertynibu w wyodrębnionej subpopulacji pacjentów poddanych terapii w ramach \geq III linii.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ozymertynibu:

Ogólny profil bezpieczeństwa ozymertynibu stosowanego w drugiej lub dalszej linii leczenia (ocena bezpieczeństwa na podstawie wyników jednoramiennych badań klinicznych fazy 2 - AURAex oraz AURA2) był zasadniczo spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w grupie pacjentów otrzymujących ozymertynib w ramach wyłącznie II linii leczenia (w badaniu AURA3). Nie obserwowano dodatkowego lub niespodziewanego działania toksycznego, a działania niepożądane występowały w sposób zgodny z przewidywaniami w odniesieniu do rodzaju, stopnia nasilenia oraz częstości występowania [59].

Do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych ozymertynibem (niezależnie od linii leczenia) należały: biegunka, wysypka, suchość skóry, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, zapalenie jamy ustnej oraz obniżenie apetytu, zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów, limfocytów lub neutrofilów [59], [62]. Większość działań/ zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się 1. lub 2. stopniem nasilenia [59]. Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie związanych ze stosowaniem ozymertynibu należały: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc (inne niż infekcyjne), biegunka, zapalenie jelit i gorączka. W czasie stosowania ozymertynibu należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia: śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, wydłużenia odcinka QT, kardiomiopatii, zapalenia rogówki, jak i zwrócić szczególną uwagę na potencjalnie toksyczny wpływ na zarodek/ płód [59], [61], [62].

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu, uzyskane w czasie badań postmarketingowych [60], jak również przypadki zgłaszane do WHO za pośrednictwem bazy danych VigiBase® [64] były generalnie spójne z wynikami uprzednio raportowanymi w ramach badań klinicznych I-III fazy, a zdecydowana większość przypadków charakteryzowała się nieciężkim przebiegiem [60].

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w ramach przeglądów systematycznych Swarup 2018 [65], Thein 2018 [66], Thein 2018 [67] wskazały na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej, a także żołądkowo-jelitowych lub wątrobowych działań niepożądanych, takich jak: nudności, wymioty lub wzrost aktywności AspAT i AlAT oraz istotnie statystycznie większe ryzyko kardiotoxyczności w przypadku stosowania ozymertynibu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą chemioterapię opartą na pochodnych platyny z pemetrekselem lub erlotynib/ gefitynib. Natomiast uwzględnione opisy przypadków chorych na NDRP leczonych ozymertynibem wskazują na możliwość wystąpienia podczas terapii tym lekiem takich zdarzeń niepożądanych jak: śródmiąższowa choroba płuc (Deng 2018 [69], Kiriu 2018 [74], Nie 2016 [75], Fan 2019 [76], Tachi 2017 [81]), zapalenie mięśni (Fujioka 2018 [70]), gorączka polekowa i hepatotoksyczność (Hirabayashi 2018 [71]), skórne działania niepożądane (García Mosquera 2017 [72], Lin 2019 [77], Wang 2018 [80]), zastoinowa niewydolność serca (Watanabe 2017 [73]), pneumatoza (Nukii 2019 [78]), niedokrwistość aplastyczna (Ogata 2017 [79]).

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej. Wyniki zidentyfikowanych metaanaliz Chen 2018 [57] i Yi 2019 [58] jednoznacznie wskazują na skuteczność kliniczną ozymertynibu w terapii NDRP, przy równoczesnej dobrej tolerancji leczenia przez pacjentów. Z kolei wyniki opracowania Mann 2018 [56], przedstawiającego porównanie pośrednie z adjustacją ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie u pacjentów z NDRP i mutacją T790M genu *EGFR*, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem TKI *EGFR*, potwierdzają wyniki pierwotnego badania klinicznego AURA3 wskazującego na przewagę ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioski z analizy klinicznej:

Na podstawie wyników badań jednoramiennych fazy II, badań RCT o najwyższym stopniu wiarygodności, jak i w oparciu o wyniki badań o niższej wiarygodności można wnioskować, że ozymertynib – inhibitor kinazy tyrozynowej *EGFR* trzeciej generacji, cechuje się wysoką skutecznością kliniczną w trzeciej i kolejnych liniach leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, z mutacją T790M w genie *EGFR*. Wykazano, że efektywność kliniczna ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia jest porównywalna z efektywnością kliniczną ozymertynibu stosowanego w \geq III linii leczenia pacjentów z analizowanej populacji w związku z czym można założyć, że efekty kliniczne dla ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia, obserwowane w ramach badania AURA3 [10]-[15] są również reprezentatywne dla leczenia \geq III linii.

Terapia ozymertynibem wiązała się z:

- uzyskaniem znaczących dla pacjentów korzyści klinicznych takich jak: wysoki i trwały wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR=66%; mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 12,3 miesiąca), wydłużony czas przeżycia wolnego od progresji (9,9 miesiąca – mediana; a w przypadku kohorty \geq III linii leczenia ozymertynibem 11,0 miesięcy) oraz przeżycie całkowite wynoszące 26,8 miesiąca (mediana) [1],
- uzyskaniem korzyści klinicznych również w przypadku występowania przerzutów do OUN (ORR=54%, DCR=92%) [1],
- istotnie statystycznie większą skutecznością kliniczną w terapii II linii pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M niż chemioterapia pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną/karboplatiną – stosowanie ozymertynibu w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie wiązało się z uzyskaniem ponad 2-krotnie dłuższego przeżycia wolnego od progresji, istotnie wyższego wskaźnika odpowiedzi na leczenie [71% vs 31%] i czasu trwania odpowiedzi na leczenie, wyższych odsetków pacjentów wolnych od progresji po 6 jak i po 12 miesiącach, istotnie wyższego wskaźnika kontroli choroby, istotnej poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem oraz istotnego zmniejszenia rozmiarów guza [10]),
- uzyskaniem korzyści klinicznych w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych z przerzutami do OUN,

- co wskazuje na dobrą penetrację leku przez barierę krew-mózg [4],
- uzyskaniem istotnie statystycznie większej skuteczności klinicznej w terapii III linii pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M niż chemioterapia docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem – stosowanie ozymertynibu w porównaniu do chemioterapii wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie: wyższego wskaźnika odpowiedzi (61,6% vs. 8,3%; $p < 0,001$), i dłuższego przeżycia wolnego od progresji (10,2 miesiący vs 2,95 miesiący; HR= 0,23; 95% CI: 0,12–0,38; $p < 0,001$),
- znaczącej poprawy jakości życia.

Terapia ozymertynibem cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i lepszą tolerancją leczenia względem chemioterapii. Należy zwrócić uwagę, że w porównaniu do chemioterapii leczenie ozymertynibem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia. Na korzystny profil bezpieczeństwa ozymertynibu wpływa m.in. jego większa selektywność w stosunku do zmutowanego *EGFR* względem „dzikiego” genu dla EGFR (hamowanie również niezmutowanego *EGFR*, jak w przypadku standardowych EGFR-TKI indukuje toksyczność skórą oraz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem biegunki) [161]. Ponadto, obserwowane korzyści kliniczne w wyniku terapii ozymertynibem wydają się przewyższać ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Niniejsza analiza została przygotowana w odpowiedzi na wezwanie Ministra Zdrowia do przedłożenia wniosku refundacyjnego przez Podmiot odpowiedzialny, wydanego na skutek opinii AOTMiT wskazującej na zasadność finansowania ze środków publicznych ozymertynibu w ramach III i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z potwierdzoną mutacją T790M genu *EGFR* oraz uwzględniając wysoce niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów w tym zakresie. Należy jednak mieć na uwadze, że stosowanie ozymertynibu dopiero w III linii leczenia u pacjentów z mutacją T790M genu *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia jest niedoskonałością systemu opieki zdrowotnej (zaniechania właściwej diagnostyki przez lekarza, bardzo długiego czasu oczekiwania na wynik badania genetycznego czy potrzeby szybkiego wdrożenia terapii z powodu zaostrzenia choroby). W praktyce taka sytuacja nie powinna mieć miejsca, na co wskazują zarówno eksperci ankietowani na potrzeby niniejszego opracowania (szczegóły w APD Tagrisso® [139]), jak i eksperci ankietowani przez AOTMiT [170]. Wszyscy pacjenci w momencie postawienia diagnozy NDRP powinni mieć przeprowadzoną pełną diagnostykę w zakresie mutacji w obrębie genu *EGFR*, a w przypadku stwierdzenia mutacji aktywujących genu *EGFR* wdrożone najbardziej optymalne leczenie z zastosowaniem TKI-EGFR. Co istotne, wielkość docelowej populacji pacjentów, którą przewiduje się do leczenia ozymertynibem w ramach III i kolejnych linii leczenia jest niewielka (w ramach BIA liczebność populacji docelowej oszacowano na 19 pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku i 16 pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku finansowania), a w momencie objęcia ozymertynibu refundacją również w ramach I linii leczenia NDRP liczba ta prawdopodobnie będzie jeszcze mniejsza. Dodatkowo, zarówno polskie wytyczne praktyki klinicznej, jak i większość światowych wytycznych klinicznych (poza najnowszymi wytycznymi opracowanymi przez ESMO, ASCO, NCCN) nie precyzują schematów leczenia, które powinny zostać zastosowane w przypadku leczenia pacjentów z NDRP z obecnymi mutacjami w obrębie genu EGFR w III i kolejnych liniach leczenia (szczegóły przedstawiono w APD Tagrisso® [139]).

Ograniczona dostępność wiarygodnych danych z wysokiej jakości badań klinicznych w analizowanej populacji pacjentów wynika w pewnym stopniu z omówionych powyżej aspektów, jak również faktu, że rejestracja wnioskowanej technologii przez Europejską Agencję Leków, dokonana na podstawie dowodów naukowych dotyczących przede wszystkim stosowania ozymertynibu w II linii leczenia (badania AURA2 i AURA3), nie została ograniczona wyłącznie do II linii leczenia, a więc EMA uznała, że ozymertynib wykazuje skuteczność kliniczną bez względu na linię leczenia. Pomimo to, odnaleziono badania eksperymentalne dotyczące zastosowania ozymertynibu w co najmniej II linii leczenia w analizowanej populacji pacjentów (AURA2, AURAex i AURA3) oraz jedno badanie Nie 2018 [16], dotyczące zastosowania ozymertynibu w III linii leczenia (badanie nie było sponsorowane przez Wnioskodawcę – AstraZeneca, w związku z czym nie ma dostępu do jakichkolwiek danych nieopublikowanych), które wskazują na jego obiecującą efektywność kliniczną i zadowalający profil bezpieczeństwa w analizowanym wskazaniu.

PODSUMOWANIE

Wyniki bieżącej analizy klinicznej wskazują, że podawanie ozymertynibu w trzeciej i kolejnych liniach leczenia odpowiada na obecnie niezaspokojone potrzeby w zakresie skutecznej oraz dobrze tolerowanej terapii przeciwnowotworowej, która nie tylko istotnie opóźnia wystąpienie progresji choroby, ale poprawia długoterminowe wskaźniki przeżycia oraz jakość życia u wszystkich pacjentów z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Należy zaznaczyć, że 50-60% pacjentów leczonych standardowymi EGFR-TKI, w ciągu średnio 9-12 miesięcy nabywa oporność na leczenie z powodu wystąpienia mutacji T790M [141], w przypadku takich pacjentów standardem postępowania jest podanie ozymertynibu. Natomiast dostępne wytyczne kliniczne nie precyzują postępowania w III i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*, ponieważ taka sytuacja, w której pacjenci z obecnymi mutacjami genu *EGFR* nie otrzymali leczenia odpowiednimi TKI-EGFR nie powinna mieć miejsca w praktyce klinicznej i wynika ona z nieprawidłowo przeprowadzonego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że ozymertynib pozwala uzyskać istotnie lepsze efekty leczenia niż chemioterapia (cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed oraz docetaksel + bewacyzumab), wykazując przy tym równoczesną dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym ozymertynib stanowi obecnie najlepszą opcję terapeutyczną w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) stosowanego w monoterapii, w trzeciej i kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z obecnością mutacji T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*).

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [136] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [138].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,

- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [136] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 22.09-04.10.2020 (data ostatniego przeszukania: 04.10.2020 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,

- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 22.09-04.10.2020 (data ostatniego przeszukania: 04.10.2020 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej, określone na podstawie schematu PICOS.

Tabela 3. Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej, określone na podstawie schematu PICOS.

Kryterium zgodnie ze schematem PICOS	Charakterystyka
(P) populacja pacjentów (ang. <i>population</i>)	Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z potwierdzoną mutacją T790M w genie kodującym <i>EGFR</i> , po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia NDRP z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> .
(I) interwencja wnioskowana (ang. <i>intervention</i>)	Ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®; tabletki powlekane) w monoterapii, w dawce 80 mg/dzień, w ramach leczenia trzeciej i kolejnych linii (uwzględniano również badania eksperymentalne dotyczące populacji mieszanych - stosujących ozymertynib w drugiej i dalszych liniach leczenia). *W przypadku opracowań wtórnych włączano badania bez względu na zastosowaną linię leczenia, jeśli kryteria włączenia do tych opracowań wtórnych

	uwzględniały badania dotyczące ozymertynibu stosowanego w ramach \geq II linii leczenia.
(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. <i>comparison</i>)	<p>Chemioterapia – zgodnie ze wskazaniami polskich ekspertów klinicznych, w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, najczęściej stosowane są: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina.</p> <p>Natomiast światowe wytyczne praktyki klinicznej wskazują również na możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (brak możliwości precyzyjnego wskazania, jaki konkretnie schemat dwulekowej chemioterapii zostanie zastosowany, ponieważ wybór chemioterapeutyka w dużej mierze zależy od wcześniej stosowanych schematów leczenia).</p>
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. <i>outcomes</i>):	<p><u>Z zakresu skuteczności klinicznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>); - czas przeżycia całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i>); - wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>); - całkowita odpowiedź na leczenie (CR, ang. <i>complete response</i>); - częściowa odpowiedź na leczenie (PR, ang. <i>partial response</i>); - stabilna choroba (SD, ang. <i>stable disease</i>); - wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. <i>disease control rate</i>); - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>), - głębokość odpowiedzi guza na leczenie (ang. <i>depth of response</i>), - zgon z jakichkolwiek przyczyn.
	Zmiana jakości życia.
	<p><u>Z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - działania/zdarzenia niepożądane ogółem; - poszczególne działania/zdarzenia niepożądane; - ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania/zdarzenia niepożądane; - działania/zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>); - działania/zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (\geq3 stopnia); - rezygnacja z udziału w badaniu lub zmiana sposobu dawkowania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych; - zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. <i>study</i>)	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności, dostępne w formie publikacji pełnotekstowych lub abstraktów konferencyjnych.

W analizie nie brano pod uwagę publikacji:

- w których ozymertynib podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż miejscowo zaawansowany lub uogólniony niedrobnokomórkowy rak płuca,
 - w leczeniu pierwszej linii leczenia,
 - w skojarzeniu z inną terapią przeciwnowotworową,
 - w populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia,
- które dotyczyły badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*,
 - dotyczących analizy mechanizmów rozwoju oporności na EGFR-TKI ,
 - dotyczących porównania efektywności różnych metod pomiaru/oceny występujących u chorych mutacji,
- stanowiących opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy meta-analizy, analizy zbiorczej, raportu HTA lub przeglądu systematycznego).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*),

- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ██████████). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [136].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT w września 2016 [136], [137]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z

badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [137].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcas-le - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [136]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [147].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznej. (np. jeśli przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [148], [149]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości [150].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.14. Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (██████████) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [145].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych

przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (ozymertynib stosowany w III i kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z obecnością mutacji T790M genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [139].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z potwierdzoną mutacją T790M w genie kodującym *EGFR*.

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i drugim co do częstości występowania u kobiet w Polsce; w 2017 roku na raka płuca zachorowało 13 798 mężczyzn oraz 7 747 kobiet. Niedrobnokomórkowy rak płuca rozpoznawany u 85% osób z nowotworem złośliwym płuca. Istotnym elementem w patogenezie raka płuca stanowią mutacje genu *EGFR*, które występują u 10-15% pacjentów rasy kaukaskiej z rakiem gruczołowym lub nowotworem z przewagą tego typu histologicznego. W populacji polskiej mutacje w genie dla *EGFR* stwierdza się u 7,5-8,5% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy.

Mutacja T790M w eksonie 20 genu *EGFR* jest stosunkowo rzadka, częstość jej występowania wśród mutacji *EGFR* oszacowano na 2% *de novo* (tj. pierwotnie, przed wdrożeniem leczenia EGFR-TKI) [140]. Natomiast wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI starszych generacji stosowanych jako I linia leczenia NDRP, obecność tej mutacji stwierdza się u [redacted] zgodnie z opiniami

ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby niniejszego opracowania) [139]. Mutacja T790M jest najczęstszym mechanizmem nabytej oporności na leczenie za pomocą preparatów z grupy EGFR-TKI w zaawansowanym stadium NDRP i stanowi 50-60% wszystkich przypadków oporności [162].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®; tabletki powlekane, w dawce 80 mg/dzień) w monoterapii, w trzeciej i kolejnych liniach leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca, u pacjentów z mutacją T790M genu *EGFR*.

Ozymertynib jest EGFR-TKI trzeciej generacji, który w badaniach przedklinicznych wykazywał zahamowanie wzrostu linii komórkowych raka płuca z mutacjami w *EGFR*; w przeciwieństwie do EGFR-TKI pierwszej i drugiej generacji, ozymertynib nieodwracalnie i selektywnie wiąże się ze zmutowanym *EGFR*, ale nie z prawidłowym (dzikim) genem *EGFR* [139].

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi chemioterapia:

- zgodnie z wskazaniami polskich ekspertów klinicznych, w ramach trzeciej i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, najczęściej stosowane są: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina (jako technologie alternatywne względem ozymertynibu),
- natomiast światowe wytyczne praktyki klinicznej w analizowanej populacji wskazują również możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (brak możliwości precyzyjnego wskazania, jaki konkretnie schemat dwulekowej chemioterapii zostanie zastosowany, ponieważ wybór chemioterapeutyka w dużej mierze zależy od wcześniej stosowanych schematów leczenia).

Wszystkie wymienione wyżej alternatywne opcje terapeutyczne są aktualnie w Polsce dostępne dla pacjentów bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii [139].

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna mierzona jako:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS),
 - wystąpienie progresji choroby lub zgonu,
 - czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*;))
 - wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR)
 - całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*; CR)
 - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*; PR),
 - stabilna choroba [stabilizacja choroby] (ang. *stable disease*; SD),

- wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*; DCR),
- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*),
- głębokość odpowiedzi guza na leczenie (ang. *depth of response*),
- zgon z jakichkolwiek przyczyn,
- zmiana jakości życia (ang. *quality of life*; QoL),
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem,
 - poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - działań/ zdarzeń niepożądanych o poważnym nasileniu (≥ 3 stopnia),
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - zmiany sposobu dawkowania leków z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań/ zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (██████).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®) u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M genu *EGFR*.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne uwzględnione w zasadniczej części analizy			
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI lub chemioterapii (w dowolnej kolejności), z potwierdzoną mutacją T790M genu <i>EGFR</i> .	Ozymertynib (III linia leczenia) vs docetaksel + bewacyzumab (III linia leczenia)	bezpośrednie	Nie 2018 [16]-[17]
Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia TKI EGFR pierwszej lub drugiej generacji i potwierdzoną mutacją T790M genu <i>EGFR</i> .	Ozymertynib (II linia leczenia) vs dwulekowa chemioterapia: pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna (II linia leczenia)	bezpośrednie	AURA 3 [10]-[15]
Randomizowane badania kliniczne uwzględnione w części dotyczącej badań o niższej wiarygodności			
Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> , którzy doświadczyli progresji w czasie stosowania EGFR-TKI.	Ozymertynib (eskalacja dawki leku) vs ozymertynib (80 lub 160 mg/dobę)	bezpośrednie	Jänne 2015 [49]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja
Badania bez randomizacji uwzględnione w zasadniczej części analizy			
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu EGFR-TKI .	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Ozymertynib \geq II linii leczenia (wyszczególniono kohortę \geq III linii leczenia)	AURA2 i AURAex [1]-[9]
Badania o niższej wiarygodności			

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja	
Dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> , którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI.	Prospektywne badania obserwacyjne		Cao 2019 [21]-[22], Santos 2018 [24], Planchard 2016 [26], Shimada 2017 [29], Tan 2017 [30], Remon 2017 [35]	
Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI I/ II generacji.			Bitar 2018 [25], Jakopovic 2017 [27], Jakopovic 2017 [28]	
Pacjenci z zaawansowanym, nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M.			Noronha 2017 [31]	
Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> , opornym na leczenie za pomocą EGFR-TKI, którzy stosowali ozymertynib w ramach ≥ 2 linii leczenia.			Ohe 2020 [33]-[34]	
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie <i>EGFR</i> , po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI lub chemioterapii.			Lai 2018 [36]	
Dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> , którzy stosowali wcześniej EGFR-TKI.	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Ozymertynib \geq II linii leczenia	Auliac 2019 [39]-[40], [41], Oh 2019 [42], Mu 2019 [43]	
Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> , będący w złym stanie sprawności ogólnej (PS 2-4) według ECOG.			Nakashima 2019 [44]	
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>			Schmid 2019 [45]	
Pacjenci z zaawansowanym/ nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M, leczeni wcześniej za pomocą EGFR-TKI I/ II generacji.			Kishikawa 2020 [46]	
Pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy doświadczyli progresji po leczeniu I linii za pomocą EGFR-TKI.			So 2020 [47]	
Pacjenci z nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> , którzy kwalifikowali się do leczenia ratunkowego.			Imamura 2020 [48]	
Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> , którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI.			Badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej (jednoramienne), otwarte.	Eide 2020 [23] (badanie o akronimie TREM); Zhou 2017 [32] (badanie o akronimie AURA17)
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat) z NDRP u których wystąpiło niepowodzenie wcześniejszej terapii z zastosowaniem EGFR lub nawrót choroby, ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M genu <i>EGFR</i>			Prospektywne badanie eksperymentalne jednoramienne	Nakao 2020 [37]
Pacjenci z NDRP z mutacją T790M po niepowodzeniu standardowych EGFR-TKI, u których występują oporne na leczenie przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych.			Prospektywne badanie pilotażowe	Nanjo 2018 [38]
Pacjenci z NDRP po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z rozpoznaną mutacją T790M przed wdrożeniem ozymertynibu			Opisy przypadków	Ozymertynib \geq III linii leczenia Chen 2017 [50], Horiuchi 2019 [51], Reichegger 2016 [52], Koba 2017 [53], Iwafuchi 2017 [54], Matsuzaki 2019 [55]

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Badania o niższej wiarygodności dotyczące komparatora (chemioterapia)			
Pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie NDRP, którzy otrzymali wcześniej ≥ 1 linię chemioterapii i u których wystąpiła progresja po uzyskaniu początkowej kontroli choroby (≥ 12 tygodni) w trakcie terapii erlotynibem lub gefitynibem, a następnie afatynibem.	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, brak informacji o zaślepieniu badania.	afatynib + paklitaxel vs chemioterapia (monoterapia) wybrana przez badacza	Schuller i wsp. [19]
Pacjenci z rakiem płuca i mutacją w <i>EGFR</i> , którzy poddani byli 3. linii leczenia pemetreksedem w monoterapii lub skojarzeniu z bewacyzumabem.	Jednoośrodkowe badanie retrospektywne, z grupą kontrolną	Pemetreksed vs pemetreksed + bewacyzumab	Zhou i wsp. 2014 [18]
Pacjenci z NDRP z mutacjami w obrębie genu <i>EGFR</i> , którzy otrzymywali terapię z zastosowaniem EGFR-TKI w ramach I linii leczenia.	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne, z grupą kontrolną	Pemetreksed w monoterapii vs dwulekowa chemioterapia oparta na platynie (gemcytabina + cisplatyna/karboplatyna lub taksan + karboplatyna)	Park i wsp. 2015 [20]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ozymertynibu			
Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami w obrębie genu <i>EGFR</i>	<i>European Medicines Agency; EMA (ChPL i EPAR)</i>	ozymertynib	ChPL Tagrisso [59], Streszczenie EPAR [60], Program zarządzania ryzykiem [61]
	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>		ulotka informacyjna dla produktu leczniczego Tagrisso® [62], informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) [63], [64]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		raporty o zdarzeniach niepożądanych [64]
	przeglądy systematyczne z agregacją danych		Swarup 2018 [65], Thein 2018 [66], Thein 2018 [67]
Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacjami w obrębie genu <i>EGFR</i> , po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	Opisy przypadków		Cordova 2018 [68], Deng 2018 [69], Fujioka 2018 [70], Hirabayashi 2018 [71], García Mosquera 2017 [72], Watanabe 2017 [73], Kiriu 2018 [74], Nie 2016 [75], Fan 2019 [76], Lin 2019 [77], Nukii 2019 [78], Ogata

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
			2017 [79], Wang 2018 [80], Tachi 2017 [81].
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z NDRP i mutacją T790M genu <i>EGFR</i> , u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem TKI <i>EGFR</i> .	Porównanie pośrednie	Ozymertynib vs dwulekowa chemioterapia oparta na platynie	Mann 2018 [56]
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.	Przegląd systematyczny z metaanalizą	Ozymertynib vs platyna + pemetreksed vs standardowe <i>EGFR</i> -TKI vs docetaksel + bewacyzumab vs dwulekowa chemioterapia na bazie platyny vs placebo. (Badania włączano bez względu na linię leczenia)	Chen 2019 [57]
Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczeni ozymertynibem		Ozymertynib (Badania włączano bez względu na linię leczenia)	Yi 2019 [58]
Badania niepublikowane			
Pacjenci z zaawansowanym NDRP, z mutacją T790M w obrębie genu <i>EGFR</i> , po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia	www.clinicaltrials.gov ; clinicaltrialsregister.eu	ozymertynib	EudraCT Number: 2019-002805-23 [82], NCT03853551 [83], NCT04335292 [84], NCT02451852 [85], NCT03485326 [86], NCT03457220 [87], NCT02777567 [88], NCT02756039 [89]

EGFR – ang. *epidermal growth factor receptor*; receptor naskórkowego czynnika wzrostu; EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSEO® (OZYMERTYNIB) W III I KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA CHORYCH Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU W PORÓWNIANIU DO CHEMIOTERAPII

W ramach niniejszej analizy klinicznej oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) względem stosowania chemioterapii (zgodnie z wskazaniami polskich ekspertów klinicznych, w trzeciej i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, najczęściej stosowane są: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina [jako technologie alternatywne względem ozymertynibu], natomiast światowe wytyczne praktyki klinicznej w analizowanej populacji wskazują również możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na platynie) w trzeciej i kolejnych liniach leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne Nie i wsp. 2018 [16]-[17], które dotyczyło zastosowania ozymertynibu **w leczeniu III linii** pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP, z obecną mutacją T790M w genie *EGFR*, po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia (w schemacie EGFR-TKI – chemioterapia lub chemioterapia – EGFR-TKI), w bezpośrednim porównaniu do schematu dwulekowej chemioterapii – docetaksel (wskazany przez ekspertów klinicznych jako substancja stosowana w polskiej praktyce klinicznej w terapii III linii NDRP) w skojarzeniu z bewacyzumabem. Badanie Nie i wsp. 2018 [16]-[17] stanowi jedyne dostępne źródło danych o wysokiej wiarygodności, dotyczące zastosowania ozymertynibu wyłącznie w ramach III linii leczenia. Przyjmując założenie, że terapia skojarzona docetaksel + bewacyzumab ma większą skuteczność niż zastosowanie docetakselu w monoterapii, to obserwowany efekt kliniczny w grupie kontrolnej badania Nie i wsp. 2018 [16]-[17] jest większy niż byłby obserwowany w przypadku monoterapii docetakselem. W związku z tym, założenie że oceniony w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] schemat dwulekowej chemioterapii (docetaksel + bewacyzumab) jest reprezentatywny dla efektywności klinicznej monochemioterapii stosowanej w ramach III linii leczenia jest założeniem wysoce konserwatywnym, które zaniża względną efektywność ozymertynibu raportowaną dla grupy badanej (przedstawione w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] różnice w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy ozymertynibem a docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem są mniejsze niż ma to miejsce w rzeczywistości porównując ozymertynib względem docetakselu). Dodatkowo należy zaznaczyć, że w Unii Europejskiej bewacyzumab nie jest zarejestrowany do stosowania w III linii leczenia NDRP, jak również raczej nie jest stosowany ani finansowany w Polsce w

analizowanym wskazaniu, co dodatkowo potwierdzają wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych na potrzeby niniejszego opracowania) [139].

W sytuacji braku badań bezpośrednio porównujących ozymertynib względem komparatora (chemioterapią jednolekową) przyjęto konserwatywne założenie, że przedstawione w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] porównanie ozymertynibu względem docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem jest reprezentatywne dla monochemioterapii, mając na uwadze omówione powyżej ograniczenia.

Ponadto, zaplanowano włączenie do analizy badań uwzględniających pacjentów z populacji mieszanych - stosujących ozymertynib w \geq II linii leczenia, w których znaczną część stanowili pacjenci stosujący analizowaną interwencję w ramach \geq III linii leczenia. Uwzględniając powyższe założenia, w wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do niniejszego opracowania dwa jednoramienne badania fazy II – AURA extension (AURAex) i AURA2 [1]-[9], których wyniki przedstawiono indywidualnie jak i w formie analizy zbiorczej, a co więcej w przypadku punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wyszczególniono wyniki dla kohorty pacjentów otrzymującej ozymertynib w ramach \geq III linii leczenia.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę m.in. wyniki badań AURA2 i AURAex wskazujące, że efektywność kliniczna ozymertynibu stosowanego w \geq III linii leczenia jest porównywalna z efektywnością ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia:

- czas przeżycia całkowitego (porównanie II vs \geq III linia leczenia): 26,5 miesięcy (95%CI: 24,0-31,7 miesięcy) vs 26,8 miesięcy (95%CI: 22,1-29,9 miesięcy) [analiza zbiorcza [1]],
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (porównanie II vs \geq III linia leczenia): 11,1 miesięcy (95%CI: 9,0-15,1 miesięcy) vs 12,5 miesięcy (95%CI: 11,1; 15,1 miesięcy) [analiza zbiorcza [1]],
- wskaźnik odpowiedzi na leczenie (porównanie II vs \geq III linia leczenia): 73% (60-83) vs 69% (61-77) [badanie AURA2 [3]] oraz 62% (49-74) vs 61% (53-70) [badanie AURAex [9]],
- odsetek pacjentów żyjących (porównanie II vs \geq III linia leczenia):
 - po 12 miesiącach: 83% (95% CI: 75%;88%) vs 78% (95% CI: 73%;83%);
 - po 24 miesiącach: 59% (95% CI: 50%;67%) vs 53% (95% CI: 47%;59%),
 - po 36 miesiącach: 37% (95% CI: 29%;46%) vs 37% (95% CI: 32%;43%) [analiza zbiorcza [1]],

zdecydowano o przedstawieniu w niniejszym opracowaniu również wyników randomizowanego badania AURA3 [10]-[15], bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną ozymertynibu (II linia leczenia) względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie w populacji pacjentów z NDRP, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Należy również zaznaczyć, że porównanie ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie przedstawiono także w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego przez Mann i wsp. 2018 [56], w którym porównano dwa indywidualne zbiory danych pochodzące z badań

nierandomizowanych: zbiorczą populację pacjentów z dwóch badań: AURAex i AURA2 (ozymertynib 80 mg, N= 405,) oraz pacjentów z ramienia kontrolnego badania randomizowanego IMPRESS (dwulekowa chemioterapia oparta na platynie, N= 61). W ramach tego porównania, w celu uwzględnienia różnic pod względem wyjściowej charakterystyki pacjentów pomiędzy analizowanymi badaniami dokonano zrównoważenia analizowanej kohorty pacjentów z zastosowaniem techniki ang. *propensity score matching*. Wyniki tego porównania szczegółowo przedstawiono w rozdziale dotyczącym opracowań wtórnych (rozd. 13) oraz w Aneksie analizy klinicznej (rozd. 19.6).

Ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania zarówno bezpośredniego jak i pośredniego pomiędzy ozymertynibem a monochemioterapią (względem schematów jednolekowych zgodnych z wskazaniami polskich ekspertów klinicznych jako najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej technologie alternatywne dla ozymertynibu – docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina) w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M w obrębie genu *EGFR*, poszukiwano badań klinicznych dotyczących zastosowania ww. jednoskładnikowych chemioterapii w populacji pacjentów jak najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej (pacjenci z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym NDRP, z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia), które dostarczałyby wiarygodnych danych w zakresie najważniejszych punktów końcowych oceniających efektywność terapii przeciwnowotworowych, w celu przedstawienia poziomu efektywności chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia u pacjentów po progresji. W wyniku selekcji zidentyfikowanych badań zdecydowano o włączeniu i przedstawieniu wyników 3 badań:

- badania randomizowanego Schuller i wsp. 2015 [19], które oceniało efekty kontynuacji terapii afatynibem w skojarzeniu z paklitakselem względem zastosowania samej chemioterapii jednolekowej po nabyciu przez pacjentów oporności na erlotynib/ gefitynib oraz afatynib w monoterapii w leczeniu **≥III linii** niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym. Ocenę obecności mutacji w obrębie genu *EGFR* przeprowadzono jedynie u niewielkiego odsetka badanych chorych, jednak należy mieć na uwadze, że wszyscy Ci pacjenci odnosili korzyść kliniczną przez ≥12 tygodni podczas terapii afatynibem;
- badania retrospektywnego Zhou i wsp. 2014 [18], bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną pemetreksedu (monoterapia) względem docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem w **≥III linii leczenia** pacjentów z gruczolakorakiem płuc z mutacjami aktywującymi w obrębie genu *EGFR*, którzy stosowali wcześniej gemcytabinę z cisplatyną w terapii pierwszego rzutu oraz TKI-*EGFR* w leczeniu drugiego rzutu lub *EGFR*-TKI w terapii pierwszego rzutu a gemcytabinę z cisplatyną w terapii drugiego rzutu;
- badania retrospektywnego Park i wsp. 2015 [20] oceniającego skuteczność monoterapii pemetreksedem w bezpośrednim porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (gemcytabina+cisplatyna/karboplatyna lub taksan + karboplatyna) w leczeniu II linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP, po niepowodzeniu terapii I linii z zastosowaniem *EGFR*-TKI (u wszystkich

pacjentów potwierdzono występowanie mutacji aktywujących w genie *EGFR*, przy czym nie analizowano obecności mutacji T790M, jednak należy mieć na uwadze fakt, że u około 50% pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie z zastosowaniem *EGFR*-TKI I lub II generacji rozwinie się oporność na leczenie spowodowana wystąpieniem mutacji T790M [168].

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSE® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU III LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO CHEMIOTERAPII (DOCETAKSEL W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM)

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne Nie i wsp. 2018 [16], które dotyczyło zastosowania ozymertynibu w leczeniu III linii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP z obecną mutacją T790M w genie *EGFR*, po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia (w schemacie *EGFR*-TKI – chemioterapia lub chemioterapia – *EGFR*-TKI) w bezpośrednim porównaniu do docetakselu stosowanym w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Badanie Nie i wsp. 2018 [16] to wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w III linii leczenia względem chemioterapii składającej się z docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem. W badaniu uczestniczyli dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niepłaskonabłonkowym NDRP z obecną mutacją T790M w genie *EGFR*, po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia (w schemacie *EGFR*-TKI – chemioterapia lub chemioterapia – *EGFR*-TKI). Obecność mutacji T790M, była badana w momencie wystąpienia progresji po leczeniu drugiej linii, przed randomizacją do badania. Mutację potwierdzano w badaniu z tkanki guza (u 109/147 pacjentów) lub z surowicy (38/147 pacjentów), przy użyciu *Amplification Refractory Mutation System*.

W badaniu przeprowadzono randomizację komputerową, przydzielając pacjentów do grup w stosunku 1:1. Podczas randomizacji wykonano równoważenie grup w odniesieniu do stanu sprawności, ocenianego za pomocą skali sprawności Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), płci i typu mutacji *EGFR*. Do badania włączono 147 pacjentów, z czego jedna grupa otrzymywała doustnie ozymertynib (80 mg / dobę), a druga grupa otrzymywała docetaksel (75 mg / m²) i bewacyzumab (7,5 mg / kg) we wlewie dożylnym co 21 dni. Leczenie ozymertynibem lub docetakselem-bewacyzumabem kontynuowano: do wystąpienia progresji choroby określonej w oparciu o kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) wersja 1.1; gdy stan sprawności oceniono na 3 punkty według ECOG; gdy wystąpiły niekontrolowane ciężkie zdarzenia niepożądane lub zgon pacjenta.

Przejęcie pacjentów z grupy stosującej docetaksel-bewacyzumab do grupy leczonej ozymertynibem (*cross-over*) było dozwolone w przypadku wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 lub w oparciu o decyzję lekarza.

W trakcie badania dozwolone były dwie redukcje stosowanej dawki ozymertynibu, najpierw do 80 mg podawanych co drugi dzień, a następnie do 40 mg co drugi dzień. Pacjenci leczeni docetaksem z bewacyzumabem mogli również dwukrotnie zmniejszyć dawkę, za każdym razem o 10%. Pacjentów wycofywano z badania, jeśli konieczne było dalsze zmniejszenie dawki.

Porównywane grupy były dobrze zbilansowane, 74 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy ozymertynibu, w tym 1 pacjent nie rozpoczął leczenia (73 pacjentów otrzymywało ozymertynib); 73 pacjentów przydzielono do grupy stosującej docetaksel-bewacyzumab, przy czym 1 pacjent wycofał się z badania. Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli Chińczykami. U wszystkich chorych występował NDRP w IV stopniu zaawansowania (według systemu AJCC 2007). Łącznie 70,7% pacjentów (104 ze 147) stanowiły kobiety, a 93,2% (137 ze 147) chorych miało gruczolakoraka stwierdzonego w badaniu histologicznym. Chociaż do badania kwalifikowano pacjentów w skali sprawności 0–2 w skali ECOG, to u żadnego zakwalifikowanego pacjenta stan sprawności nie został oceniony na 0. Może to wynikać z faktu, że wszyscy włączeni do badania pacjenci byli w zaawansowanym stadium i otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię EGFR-TKI oraz cytotoksyczną dwuskładnikową chemioterapię opartą na platynie. Mutację EGFR T790M wykryto w tkance guza lub surowicy u wszystkich włączonych pacjentów.

Data odcięcia danych był 30 maj 2016 roku, natomiast w przypadku analizy OS, ostatnią obserwację w badaniu przeprowadzono 15 lutego 2017 roku [16].

W tabeli poniżej przedstawiono skrócony opis metodyki badania Nie i wsp. 2018 [16], natomiast szczegółowy opis wraz charakterystyką wyjściową populacji włączonej do badania znajduje się w Aneksie do opracowania (rozdz. 19.4).

Tabela 5. Opis metodyki badania Nie i wsp. 2018 [16].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu względem docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem. Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -potwierdzony (w badaniu patologicznym lub cytologicznym) miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niepłaskonabłonkowy NDRP z obecnością mutacji T790M genu <i>EGFR</i> (ocenę obecności mutacji przeprowadzano po progresji w ramach II linii terapii, w oparciu o badanie tkanki guza (109/147 pacjentów) lub surowicy (38/147 pacjentów), za pomocą Amplification Refractory Mutation System (ARMS), płynną biopsję wykonywano, jeśli tkanka pacjenta nie była dostępna, -oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące w momencie rejestracji do badania,

Opis metodyki badania	
	<ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z niepowodzeniem leczenia z zastosowaniem TKI (gefitynib lub erlotynib), chemioterapii (paklitaksel + karboplatyna / cisplatyna lub karboplatyna / cisplatyna + pemetrekseid) – w dowolnej kolejności, - leczenie miejscowe musiało zostać zakończone co najmniej 4 tygodnie przed wykonaniem skanu wyjściowego zmian przed rozpoczęciem badania, - pacjenci w wieku 18–80 lat - stan sprawności ≤ 2 wg ECOG oraz prawidłowa czynność hematologiczna, wątroby i nerek, -obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany nowotworowej zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1, -zgoda pacjenta na udział w badaniu. <p style="text-align: center;"><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -wcześniejsze leczenie EGFR-TKI trzeciej generacji, -pacjenci którzy otrzymali wcześniej tylko jedną linię leczenia.
Randomizacja	Przeprowadzono randomizację komputerową, przydzielając pacjentów do grup w stosunku 1:1. Podczas randomizacji wykonano równoważenie grup w odniesieniu do stanu sprawności, ocenianego za pomocą skali sprawności Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), płci i typu mutacji EGFR.
Populacja	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI lub chemioterapii (w dowolnej kolejności), z potwierdzoną mutacją T790M genu <i>EGFR</i> .
Grupa badana	Ozymertynib, N=74.
Grupa kontrolna	Chemioterapia: docetaksel + bewacyzumab dni; N=73.
Cross-over	Wszyscy pacjenci stosujących docetaksel + bewacyzumab, u których wystąpiła progresja choroby rozpoczęli leczenie ozymertynibem.
Okres leczenia i obserwacji	<p>Leczenie ozymertynibem lub docetakselem-bewacyzumabem kontynuowano: do wystąpienia progresji choroby określonej w oparciu o kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) wersja 1.1; gdy stan sprawności oceniono na 3 punkty według ECOG; do wystąpienia niekontrolowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zgonu pacjenta.</p> <p>Data odcięcia danych był 30 maj 2016 roku, natomiast w przypadku analizy OS, ostatnią obserwację w badaniu przeprowadzono 15 lutego 2017 roku [16].</p>
Dawka[^]	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę [^] . Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Tagrisso®. Docetaksel (dożylnie w dawce 75mg/m ²) + bewacyzumab (dożylnie w dawce 7,5 mg/m ²) co 21 dni.
Utrata pacjentów z badania/przerwanie udziału w badaniu.	Z 74 pacjentów włączonych do grupy stosującej ozymertynib, 1 pacjent nie rozpoczął leczenia, a z 73 pacjentów włączonych do grupy kontrolnej, 1 pacjent wycofał się z udziału w badaniu. W trakcie trwania badania z grupy stosującej ozymertynib udział w badaniu przerwało 15 osób (1 pacjent z powodu biegunki III stopnia, w pozostałych przypadkach nastąpił zgon pacjenta), a z grupy stosującej chemioterapię 16 pacjentów przerwało udział w badaniu (1 pacjent z powodu nieprawidłowej funkcji wątroby, 2 przypadku wycofania z udziału w badaniu oraz 13 przypadków zgonów).
Sponsor	Granty przyznane przez <i>National Health and Family Planning Commission of Peoples Republic of China, Medical Technology Research Center for Health Development Grants W2012FZ007(YJ)</i> .
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Czas przeżycia wolny od progresji; PFS	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.
Czas przeżycia całkowitego	Czas od randomizacji do zgonu.
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie	Suma odpowiedzi całkowitych oraz częściowych ocenianych zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.
Wskaźnik kontroli choroby	Suma wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika stabilizacji choroby.
Odpowiedź na leczenie ze strony guza	<p>Oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1, i klasyfikowano jako: odpowiedź całkowitą (zanik zmian nowotworowych), odpowiedź częściową (zmniejszenie o co najmniej 30% sumy rozmiarów zmian nowotworowych), stabilna choroba (brak zmian) lub progresja (zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy rozmiarów zmian nowotworowych).</p> <p>Pomiary wielkości zmian nowotworowych za pomocą tomografii komputerowej płuc i jamy brzusznej lub USG, w przypadku zmian podskórnych i węzłów chłonnych wykonywano podczas</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania	
	<i>skriningu</i> , a następnie co 4 tygodnie. USG wykonywano co 4 tygodnie, a tomografię komputerową co 2 miesiące, w przypadku pacjentów z podejrzeniem szybkiej progresji nie było ograniczeń czasowych co do przeprowadzenia takich badań.
Jakość życia	W publikacji referencyjnej nie podano informacji jakich skal użyto do oceny jakości życia.
Profil bezpieczeństwa	Działania/ zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events wersja 3.0. Ocena bezpieczeństwa leczenia przeprowadzano w każdym punkcie kontrolnym w czasie trwania badania (co 4 tygodnie).
Metodyka oceny punktów końcowych	
Analizę skuteczności w zakresie PFS i OS przeprowadzono w populacji pacjentów zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> , ITT). W przypadku pozostałych punktów końcowych analizę przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i> ; populacja objęta analizą). W publikacji referencyjnej nie podano precyzyjnych definicji ww. populacji pacjentów objętych analizą, jednak zaznaczono, że nie stwierdzono różnic pomiędzy populacją ITT a FAS.	

^ W trakcie badania dozwolone były dwie redukcje stosowanej dawki ozymertynibu, najpierw do 80 mg podawanych co drugi dzień, a następnie do 40 mg co drugi dzień. Pacjenci leczeni docetaksellem-bewacyzumabem mogli również dwukrotnie zmniejszyć dawkę, za każdym razem o 10%. Pacjentów wycofywano z badania, jeśli konieczne było dalsze zmniejszenie dawki.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Nie i wsp. 2018 [16] było przeżycie wolne od progresji (PFS) definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. Drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu było: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, wskaźnik kontroli choroby, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa terapii.

Analizę skuteczności w zakresie PFS i OS przeprowadzono w populacji pacjentów zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*, ITT). W przypadku pozostałych punktów końcowych analizę przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full analysis set*; populacja objęta analizą). W publikacji referencyjnej nie podano precyzyjnych definicji ww. populacji pacjentów objętych analizą, jednak zaznaczono, że nie stwierdzono różnic pomiędzy populacją ITT a FAS.

6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU III LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO CHEMIOTERAPII (DOCETAKSEL W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM)

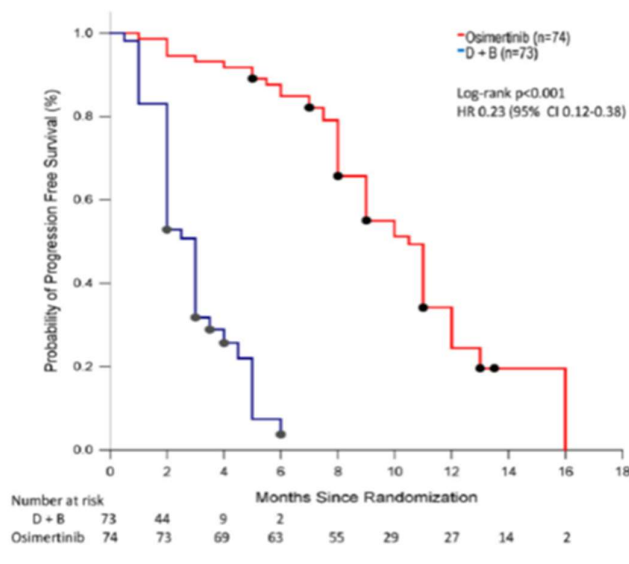
Łącznie 255 cykli docetakselu + bewacyzumab podano 72 pacjentom z grupy stosującej chemioterapię, średnio 3,49 (mediana 3) cykli na każdą osobę. Nie stwierdzono różnicy między populacją ITT a populacją FAS.

Przeżycie wolne od progresji

Tabela 6. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem docetakselu+bewacyzumab; czas przeżycia wolnego od progresji (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT;[16].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=74	Grupa kontrolna Docetaksel + bewacyzumab N=73	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia wolnego od progresji [miesiące] – mediana (95%CI)	10,20 (8.27–9.75)	2,95 (1.53–2.29)	0,23 [0,12–0,38]	<0,001

* dane przedstawione w publikacji referencyjnej



Wykres 1. Czas przeżycia wolny od progresji, oszacowany metodą Kaplana Meiera, populacja FAS; [16].

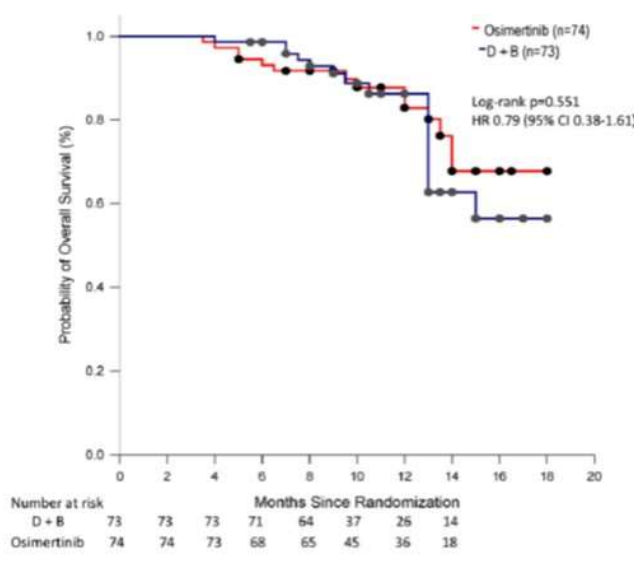
Stosowanie ozymertynibu w porównaniu do docetakselu z bewacyzumabem wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie ($p < 0,001$) dłuższego PFS (HR=0,23; 95% CI: 0,12–0,38). Mediana PFS wyniosła 10,20 miesiąca w grupie stosującej ozymertynib i 2,95 miesiąca w grupie stosującej docetaksel + bewacyzumab. W zakresie przeżycia wolnego od progresji, pacjenci odnosili korzyść kliniczną z leczenia ozymertynibem, niezależnie od statusu mutacji genu *EGFR*: T790M + delecja w egzonie 19 (N=41) vs T790M + mutacja punktowa L858R (N=33) – HR=1,27; 95%CI: 0,76; 2,33; $p=0,361$.

Przeżycie całkowite

Tabela 7. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem docetakselu+bewacyzumab; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95%CI [miesiące]); populacja ITT;[16].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=73	Grupa kontrolna Docetaksel + bewacyzumab N=72	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia całkowitego [miesiące] – mediana (95%CI)	15,65 (10,35–11,96)	15,29 (9,86–11,25)	0,79 [0,38–1,61]	=0,551

* dane przedstawione w publikacji referencyjnej



Wykres 2. Czas przeżycia całkowitego, oszacowany metodą Kaplana Meiera, populacja FAS; [16].

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie przeżycia całkowitego (HR 0,79; 95% CI: 0,38–1,61; $p = 0,551$), jakkolwiek wartość $HR < 1,00$ wskazuje na trend w kierunku wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w grupie stosującej ozymertynib względem grupy kontrolnej (docetaksel + bewacyzumab). Należy jednak zaznaczyć, że mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup (dane dotyczące OS są niedojrzałe), a dodatkowo nie odnaleziono informacji o dacie publikacji finalnej analizy przeżycia całkowitego. **Interpretując wyniki OS, należy mieć na uwadze fakt, że brak różnic istotnych statystycznie może być spowodowany efektem *cross over* - przejścia wszystkich pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie leczenia docetakselem z bewacyzumabem do grupy stosującej ozymertynib.** Nie odnaleziono żadnej publikacji dotyczącej omawianego badania Nie i wsp. 2018 [16], w której przedstawiono dane dotyczące przeżycia całkowitego po korekcie uwzględniającej wpływ efektu *cross-over* na uzyskane wartości OS, a ponieważ Wnioskodawca (AstraZeneca) nie był sponsorem tego badania, nie ma również dostępu do danych nieopublikowanych w tym zakresie. Ze względu na *cross-*

over, czyli rozpoczęcie podawania ozymertynibu pacjentom z grupy stosującej docetaksel z bewacyzumabem po wystąpieniu progresji w trakcie tego leczenia, raportowane wartości przeżycia całkowitego w grupie kontrolnej są zawyżone. Wynika to z faktu, że jako kolejną linię leczenia pacjenci ci otrzymali bardziej skuteczną terapię niż dotychczas (świadczy o tym istotnie statystycznie dłuższy PFS w grupie stosującej ozymertynib niż w grupie kontrolnej), w związku z tym obserwowane wartości OS są dłuższe niż w przypadku gdyby u tych pacjentów nie zastosowano terapii ozymertynibem.

Podobnie jak w przypadku analizy PFS, w przypadku OS również nie stwierdzono wpływu rodzaju mutacji genu *EGFR* (T790M + delecja w egzonie 19 (N=41) vs T790M + mutacja punktowa L858R (N=33) na obserwowany efekt kliniczny leczenia ozymertynibem – HR=0,78; 95%CI: 0,26; 2,27; p=0,638.

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie

Tabela 8. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem docetakselu+bewacyzumab; odpowiedź na leczenie (n, %, 95% CI); populacja FAS [16].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=73	Grupa kontrolna Docetaksel + bewacyzumab N=72	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH*
Obiektywna odpowiedź na leczenie – n (%); [95%CI]	45 [^] (61,6) [55,5–67,7]	6 [^] (8,3) [1,3–15,3]	7,4 [3,5; 16,2]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 3]
Całkowita odpowiedź na leczenie – n (%)	2 (2,7)	0	Peto OR=7,4 [0,5; 119,3]	0,162 [^] >0,05*	-
Częściowa odpowiedź na leczenie – n (%)	43 (58,9)	6 (8,3)	7,1 [3,4; 15,5]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 3]
Stabilna choroba – n (%)	19 (26,0)	25 (34,7)	0,7 [0,5; 1,2]	>0,05	-
Progresja – n (%)	9 (12,3)	41 (56,9)	0,2 [0,1; 0,4]	<0,05*	2 [2;3]
Wskaźnik kontroli choroby - n (%); [95%CI]	64 [^] (87,7) [79,8–95,4]	31 [^] (43,1) [35,1–50,9]	2,0 [1,6; 2,7]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2;3]

[^] dane przedstawione w publikacji [16].*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wyniósł 61,6% (95% CI: 55,5–67,7) wśród pacjentów stosujących ozymertynib i był istotnie statystycznie (p<0,001) wyższy niż w grupie stosującej docetaksel i bewacyzumab – ORR=8,3% (95% CI: 1,3–15,3). Dwóch pacjentów stosujących ozymertynib osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie, podczas gdy żaden pacjent leczony docetakselem z bewacyzumabem nie uzyskał całkowitej odpowiedzi. **Częściową odpowiedź na leczenie w grupie stosującej ozymertynib uzyskało blisko 60% chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej częściową odpowiedź na leczenie raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów (8,3% chorych).** Ryzyko względne progresji choroby w grupie pacjentów stosujących ozymertynib było istotnie statystycznie niższe (o 80%) w porównaniu do terapii docetaksel + bewacyzumab (RR=0,2; 95% CI: 0,1; 0,4; p<0,05). Parametr NNT wyniósł 2 [95% CI: 2; 3].

Dodatkowo raportowano praktycznie dwa razy większy wskaźnik kontroli choroby w grupie stosującej ozymertynib niż w grupie leczonej docetaksem w skojarzeniu z bewacyzumabem (odpowiednio: 86,7% vs 43,1%).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie wskaźnika odpowiedzi pomiędzy pacjentami, u których status mutacji T790M EGFR określano na podstawie badania krwi lub wycinka guza.

Wskaźnik kontroli choroby wyniósł 87,7% (95% CI, 79,8–95,4) wśród pacjentów stosujących ozymertynib i był istotnie statystycznie ($p < 0,001$) wyższy niż w grupie stosującej docetaksel i bewacyzumab – DCR=43,1% (95% CI, 35,1– 50, 9).

Jakość życia

W publikacji referencyjnej badania Nie i wsp. [16] dane dotyczące jakości życia zostały opisane bardzo skąpo. Podano jedynie informację, że nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie oceny jakości życia pacjentów.

6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU III LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO CHEMIOTERAPII (DOCETAKSEL W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM)

Tabela 9. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem docetakselu+bewacyzumab; poszczególne zdarzenia niepożądane (n, %); populacja FAS [16].

Zdarzenia niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=73 – n(%)		Grupa kontrolna Docetaksel + bewacyzumab N=72 – n(%)		Wartość p	
	Wszystkich stopni	Stopnia 3 lub 4	Wszystkich stopni	Stopnia 3 lub 4	Wszystkich stopni	Stopnia 3 lub 4
Wysypka lub trądzik	26 (35,6)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	<0,001	-
Biegunka	19 (26,0)	2 (2,7)	5 (6,9)	1 (1,4)	0,004	0,990
Suchość skóry	21 (28,8)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	<0,001	-
Anoreksja	16 (21,9)	0 (0)	62 (86,1)	9 (12,5)	<0,001	0,005
Nudności	8 (11,0)	0 (0)	55 (76,4)	6 (8,3)	<0,001	0,036
Wymioty	1 (1,4)	0 (0)	18 (25,0)	2 (2,8)	<0,001	0,470
Zaparcie	3 (4,1)	0 (0)	10 (13,9)	5 (6,9)	0,077	0,066
Łysienie	1 (1,4)	0 (0)	56 (77,8)	11 (15,3)	<0,001	0,002
Neutropenia	1 (1,4)	0 (0)	43 (59,7)	7 (9,7)	<0,001	0,019
Niedokrwistość	0 (0)	0 (0)	4 (5,6)	0 (0)	0,125	-
Śródmiąższowa choroba płuc	2 (2,7)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0,483	0,994
Wydłużony odstęp QT	5 (6,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,071	-

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym wśród pacjentów leczonych ozymertynibem była wysypka lub trądzik skórny, który wystąpił u 35,6% pacjentów w porównaniu do 1,4% chorych w grupie

leczonej docetakselem z bewacyzumabem ($p < 0,001$). Biegunka i suchość skóry występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ozymertynibu niż w grupie stosującej docetaksel z bewacyzumabem (26,0% vs 6,9%, 28,8% vs 1,4%). Natomiast występowanie anoreksji, nudności i wymiotów raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej docetakselem i bewacyzumabem.

U dziewięciu pacjentów z grupy stosującej docetaksel i bewacyzumab konieczne było zmniejszenie dawki z powodu neutropenii lub toksyczności ze strony przewodu pokarmowego. U dwóch z nich konieczne było również ponowne (drugie) zmniejszenie dawki z powodu neutropenii 4. stopnia. Jeden pacjent doznał łagodnego krwawienia z nosa po 7 cyklach leczenia docetakselem-bewacyzumabem; ale nie raportowano zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej ani neuropatii w tej grupie.

U trzech pacjentów w badaniu wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc, dwóch z nich przerwało leczenie ozymertynibem, a jeden pacjent z ramienia kontrolnego został wyleczony poprzez zmniejszenie dawki chemioterapii i wdrożenie leczenia steroidami. U pięciu pacjentów leczonych ozymertynibem obserwowano bezobjawowe, łagodne, wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG wykonanym po 2–3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, zdarzenie to utrzymywało się do momentu zakończenia leczenia. Jeden pacjent przerwał badanie z powodu utrzymującej się biegunki 3. stopnia po dwukrotnym zmniejszeniu dawki ozymertynibu. W żadnej z grup nie stwierdzono zgonów związanych z zastosowanym leczeniem. U wszystkich pacjentów wykonano MRI mózgu lub tomografię komputerową mózgu w momencie progresji choroby. U sześciu pacjentów z grupy leczonej docetakselem z bewacyzumabem wystąpiły przerzuty do mózgu i wszyscy ci pacjenci przeszli do grupy leczonej ozymertynibem. U dwóch pacjentów z grupy stosującej ozymertynib wystąpiły przerzuty do mózgu.

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU ≥II LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA

W związku z odnalezieniem tylko jednego badania randomizowanego dotyczącego zastosowania ozymertynibu w III linii leczenia u pacjentów z NDRP z mutacją T790M genu *EGFR* do niniejszej analizy włączono również badania uwzględniające pacjentów stosujących ozymertynib w ≥II linii leczenia, w których znaczną część stanowili pacjenci stosujący analizowaną interwencję w ramach ≥III linii leczenia. W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do niniejszego opracowania dwa jednoramienne badania fazy II – AURA extension (AURAext) i AURA2 [1]-[21] (5 publikacji pełnotekstowych [1], [3], [4], [6], [9] i 3 abstrakty konferencyjne [2], [5], [7]; w publikacjach referencyjnych [1], [2], [4], [5], [6] przedstawiono wyniki analizy zbiorczej obu badań, w publikacjach referencyjnych [3], [7] przedstawiono wyniki dotyczące tylko badania AURA2, a w

publikacji referencyjnej [9] przedstawiono wyniki dotyczące tylko badania AURAex), w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w drugiej i kolejnych liniach leczenia (w przypadku niektórych punktów końcowych wyszczególniono wyniki dla pacjentów stosujących ozymertynib w ≥ 3 linii) dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M genu *EGFR*, po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem TKI EGFR.

Do badań AURA2 i AURAex włączano pacjentów wieku ≥ 18 lat z potwierdzoną diagnozą niedrobnokomórkowego raka płuca, w stanie sprawności 0-1 według skali WHO. Dodatkowo pacjenci musieli mieć potwierdzoną w badaniu radiologicznym progresję choroby, po wcześniejszej I linii terapii EGFR-TKI (kohorta II linii) lub po leczeniu co najmniej dwoma liniami wcześniejszej terapii, w tym co najmniej jedną z zastosowaniem EGFR-TKI (kohorta \geq III linii).

W przypadku pacjentów z badania AURA2 z kohorty stosującej ozymertynib \geq III linii, jedną z wcześniejszych linii leczenia musiała być dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny. Występowanie mutacji T790M w genie *EGFR* oceniano przy użyciu testu Cobas w kierunku wykrycia mutacji EGFR w laboratorium centralnym. Pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego mogli zostać włączeni do badania, jeśli choroba przebiegała bezobjawowo, była stabilna i nie wymagała podawania kortykosteroidów przez co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą dawką ozymertynibu [1].

Łącznie do obu badań włączono 411 pacjentów (201 pacjentów w ramach badania AURAex i 210 pacjentów w ramach badania AURA2), z czego 398 pacjentów zostało ocenionych pod kątem wystąpienia odpowiedzi na leczenie. U 96% pacjentów włączonych do badania stwierdzono występowanie raka gruczołowego płuca, a u 39% pacjentów występowały przerzuty do OUN. Wszyscy pacjenci, którzy brali udział w badaniu otrzymywali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, z czego 31% pacjentów (N=129) stosowało wcześniej pierwszą linię leczenia z wykorzystaniem TKI EGFR (61 pacjentów z badania AURAex i 63 pacjentów z badania AURA2), a 69% pacjentów (N=282) zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia (140 pacjentów z badania AURAex i 142 pacjentów z badania AURA2) [1], [3], [9]).

Pacjenci otrzymywali ozymertynib doustnie w dawce 80 mg/dzień. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań/ zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu, zajścia w ciążę lub poważnego nieprzestrzegania zaleceń leczenia). Kontynuacja leczenia po wystąpieniu progresji choroby (potwierdzonej przez badaczy zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RECIST, wersja 1.1.) była możliwa tak długo, jak utrzymywały się korzyści kliniczne, zgodnie z oceną badaczy. Jeśli leczenie ozymertynibem zostało przerwane z jakiegokolwiek innego powodu niż progresja choroby, ocenę efektów leczenia kontynuowano dalej co 6 tygodni, aż do stwierdzenia progresji choroby, niezależnie od zastosowanych dalszych schematów leczenia [1].

W tabeli poniżej przedstawiono skrócony opis metodyki badań AURA2 i AURAex, natomiast szczegółowy opis wraz z wyjściową charakterystyką pacjentów znajduje się w Aneksie do opracowania (rozdz. 19.4).

Tabela 10. Opis metodyki badań AURA2 i AURAex [1]-[9].

Opis metodyki badania	
Metodyka badań	<p>Badania jednoramienne (brak hipotezy badawczej), otwarte, II fazy, wieloośrodkowe (44 ośrodki w przypadku badania AURA2 i 46 ośrodków w przypadku badania AURAex), brak danych dotyczących sposobu alokacji pacjentów do badania.</p> <p>Główne kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca, - niepowodzenie I linii terapii z wykorzystaniem EGFR-TKI lub niepowodzenie co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia (w tym co najmniej jedna linia leczenia z wykorzystaniem EGFR-TKI), - obecność mutacji T790M, - stan sprawności 0-1 wg skali WHO, - potwierdzenie obecności mutacji aktywujących w genie dla EGFR.
Populacja	<p>Pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem EGFR-TKI.</p>
Okres leczenia i obserwacji	<p>Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań/ zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu, zajęcia w ciąży lub poważnego nieprzestrzegania zaleceń leczenia. Kontynuacja leczenia po wystąpieniu progresji choroby (potwierdzonej przez badaczy zgodnie z kryteriami <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>; RECIST, wersja 1.1.) była możliwa tak długo, jak utrzymywały się korzyści kliniczne, zgodnie z oceną badaczy.</p> <p>W publikacji referencyjnej [1] dla punktów końcowych ocenianych wg RECIST (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>) data odcięcia to 1 listopada 2016 r. W publikacji mediana czasu leczenia ozymertynibem wynosiła 16,4 miesiące; zakres: 0,0-29,7 miesiące), a dla przeżycia całkowitego (OS) i bezpieczeństwa data odcięcia to 1 maj 2018 r (mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 16,4 miesiące; zakres: 0,0-46,7 miesiące).</p> <p>W publikacji referencyjnej [6] dla punktów końcowych ocenianych wg RECIST) data odcięcia to 1 listopada 2016 r, a dla przeżycia całkowitego (OS) i bezpieczeństwa data odcięcia to 1 maj 2018 r (mediana czasu trwania leczenia ozymertynibem, łącznie z przerwami, wyniosła 15,2 miesiąca (zakres: 0,0-29,2 miesiąca).</p> <p>W chwili zbierania danych przedstawionych w publikacji [3] (badanie AURA2), mediana całkowitego czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 12,9 miesiące (zakres: 0,03-16,49), a mediana okresu obserwacji: 13 miesiące (IQR:7,6-14,2).</p> <p>W chwili zbierania danych przedstawionych w publikacji [9] (badanie AURAex), mediana całkowitego czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 13,2 miesiące (zakres: 0,1-17,6).</p> <p>W przypadku publikacji [4] datą odcięcia był 1 listopad 2015; mediana czasu leczenia ozymertynibem wynosiła 12 miesiące (zakres 1,5-17,1 miesiąca).</p>
Dawka	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę [^] . Dawkowanie zgodne z zalecany w ChPL Tagrisso®.
Przerwanie udziału w badaniu	Leczenie przerwało (z jakichkolwiek przyczyn, m.in. progresji, zdarzeń niepożądanych, decyzji pacjenta, naruszenia protokołu itd.) łącznie 140 chorych (34%).
Sponsor	AstraZeneca
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie; ORR	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <p>Odsetek pacjentów z mierzalnymi objawami choroby, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź, zweryfikowana w badaniu co najmniej 4 tygodnie później (ocena RECIST; ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> wersja 1.1.).</p>
Czas przeżycia wolny od progresji; PFS	Czas od podania pierwszej dawki leku do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn przy braku progresji, niezależnie od wycofania z badania lub leczenia za pomocą innej terapii przeciwnowotworowej przed wystąpieniem progresji.
Czas przeżycia całkowitego	Czas od podania pierwszej dawki leku w ramach badania do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

Opis metodyki badania	
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas od pierwszej, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu przy braku progresji.
Wskaźnik kontroli choroby; DCR	Odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie obejmującą: całkowitą odpowiedź na leczenie, częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizacją choroby trwającą ≥ 6 tygodni.
Stopień obkurczenia guza	Oceniany według RECIST wersja 1.1.
Głębokość odpowiedzi na leczenie	Względna, sumaryczna zmiana średnicy guza oceniana według względem wartości początkowych, przy braku nowych zmian lub progresji zmian (największe zmniejszenie zmiany nowotworowej w porównaniu do stanu początkowego).
Jakość życia	Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items (QLQ-C30)</i> oraz <i>Lung Cancer 13 items (QLQ-LC13)</i> uzupełnianego przed włączeniem do badania, a następnie co 6 tygodni.
Parametry oceniane po wystąpieniu progresji	Rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej, Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu,
Profil bezpieczeństwa	Działania/ zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami <i>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> wersja 4.0. W czasie trwania badania klinicznego wykonywano: badania biochemiczne, hematologiczne, analizę moczu, badania fizykalne, badanie elektrokardiograficzne, pomiar wagi, badanie lewokomorowej frakcji wyrzutowej serca, badanie okulistyczne, a także ocenę stanu sprawności (ang. <i>Performance Status</i>) według klasyfikacji <i>World Health Organization (WHO)</i> .
Metodyka oceny punktów końcowych	
Analizę skuteczności klinicznej w zakresie ORR przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dla których możliwe było przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie (ang. <i>evaluable-for-response set</i>). Analizę skuteczności klinicznej w zakresie pozostałych punktów końcowych oraz w zakresie bezpieczeństwa terapii przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>full-analysis set</i>), która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku zgodnie z leczeniem rzeczywiście stosowanym.	
Sposób raportowania danych	
Wyniki raportowano łącznie dla ozymertynibu stosowanego \geq II linii leczenia, ale w przypadku OS i PFS wyszczególniono subpopulację pacjentów stosujących ozymertynib w II linii leczenia oraz subpopulację pacjentów stosujących ozymertynib w \geq III linii leczenia.	

[^]dawkowanie zmniejszono lub przerwano, jeśli u pacjentów wystąpiły: niezwiązane z chorobą zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . lub nieakceptowalna toksyczność terapii; objawy związane ze średniąszą chorobą płuc lub wydłużenie odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca (wzrost > 500 ms lub wzrost > 60 ms od punktu odniesienia). Jeśli zdarzenie niepożądane ustąpiło lub jego nasilenie zmniejszyło się do ≤ 2 stopnia w ciągu 3 tygodni, leczenie ozymertynibem wznowiano w tej samej dawce (80 mg) lub mniejszej (40 mg). Jeśli zdarzenie niepożądane nie ustąpiło lub nasilenie nie uległo zmniejszeniu do wymaganego poziomu, po 3 tygodniach pacjenta wycofywano z badania i obserwowano do czasu ustąpienia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate; ORR*) oceniany w sposób zamaskowany przez niezależny, centralny komitet dla wszystkich pacjentów (ang. *blinded independent central review; BICR*), określany na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Analizę wrażliwości dla czasu ORR przeprowadzono w oparciu o oceny RECIST dokonywane w sposób zamaskowany przez niezależny, centralny komitet dla wszystkich pacjentów.

Do drugorzędowych ocenianych punktów końcowych należały:

- czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression free survival; PFS*),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*) obejmujący całkowitą odpowiedź na leczenie, częściową odpowiedź na leczenie lub stabilną chorobę trwającą ≥ 6 tygodni przed jakimkolwiek zdarzeniem wskazującym na progresję,

- stopień obkurczenia guza,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

W badaniu raportowano również rozpoczęcie i rodzaj kolejnej terapii przeciwnowotworowej po wystąpieniu progresji w czasie stosowania ozymertynibu w ramach badania.

Oceny zmian nowotworowych dokonywano przed rozpoczęciem badania oraz co 6 tygodni od podania pierwszej dawki ozymertynibu w ramach badania, aż do czasu wystąpienia progresji choroby. Badanie obrazowe mózgu przed rozpoczęciem leczenia było wymagane tylko u pacjentów z obecnością lub podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN); a w czasie trwania badania klinicznego wykonywano je co 6 tygodni.

Analizę skuteczności klinicznej w zakresie ORR przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dla których możliwe było przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie (ang. *evaluable-for-response set*) – N=398.

Analizę skuteczności klinicznej w zakresie pozostałych punktów końcowych oraz w zakresie bezpieczeństwa terapii przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full-analysis set*), która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku zgodnie z leczeniem rzeczywiście stosowanym (N=411) [1].

Wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań/ zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu, zajęcia w ciążę lub poważnego nieprzestrzegania zaleceń leczenia). Kontynuacja leczenia po wystąpieniu progresji choroby (potwierdzonej przez badaczy zgodnie z kryteriami *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RECIST, wersja 1.1.) była możliwa tak długo, jak utrzymywały się korzyści kliniczne, zgodnie z oceną badaczy.

W publikacji referencyjnej [1], dla punktów końcowych ocenianych wg RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) data odcięcia danych to 1 listopada 2016 r. (mediana czasu leczenia ozymertynibem wynosiła 16,4 miesięcy; zakres: 0,0-29,7 miesięcy), a dla przeżycia całkowitego (OS) i bezpieczeństwa data odcięcia to 1 maj 2018 r (mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 16,4 miesięcy; zakres: 0,0-46,7 miesięcy).

W chwili zbierania danych przedstawionych w publikacji [3] (badanie AURA2), mediana całkowitego czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 12,9 miesięcy (zakres: 0,03-16,49), a mediana okresu obserwacji: 13 miesięcy (IQR:7,6-14,2).

W chwili zbierania danych przedstawionych w publikacji [9] (badanie AURAex), mediana całkowitego czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 13,2 miesięcy (zakres: 0,1-17,6).

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące przede wszystkim z głównych publikacji pełnotekstowych [1], [3], [9] które uzupełniono o dodatkowe dane i/lub wyniki subanaliz (w zakresie tych punktów końcowych, które nie zostały przedstawione w publikacjach pełnotekstowych) przedstawione w abstraktach konferencyjnych [2], [5], [7] i publikacji pełnotekstowych dotyczących konkretnych subpopulacji pacjentów [4] (subpopulacja pacjentów z przerzutami do OUN), [6] (subpopulacja pacjentów z Japonii).

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 19.13.

7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W DRUGIEJ I KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z OBECNĄ MUTACJĄ T790M GENU *EGFR*

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania leczenia ozymertynibem wynosiła 16,4 miesiąca (zakres 0,0-29,7 miesiąca). Całkowitą lub częściową odpowiedź na zastosowane leczenie ogółem raportowano u 262 pacjentów (N=398; ang. *evaluable-for-response set*) [1].

Tabela 11. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; wskaźnik odpowiedzi na leczenie (n, %, 95% CI).

Punkt końcowy	Badanie	Ozymertynib			
		n/N	%	95%CI	
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie; ocena BICR; populacja pacjentów, u których możliwe było przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie (ang. <i>evaluable-for-response set</i>).	Analiza zbiorcza badań AURA2 i AURAex [1]	262/398	66%	61%-70%	
	Badanie AURA2 ogółem [3]	140/199	70%	64%-77%	
	Badanie AURA2 [3]	Kohorta II linii leczenia	46/63	73%	60%-83%
		Kohorta ≥III linii leczenia	94/136	69%	61%-77%
	Badanie AURAex [9]	122/198	62%	54%-68%	
	Badanie AURAex [9]	Kohorta II linii leczenia	38*/61	62%	49%-74%
		Kohorta ≥III linii leczenia	84*/137	61%	53%-70%
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie; ocena BICR; populacja FAS	Analiza zbiorcza badań AURA2 i AURAex [1]	263/411	64%	59%-69%	
	Analiza zbiorcza badań AURA2 i AURAex [1]	299/411	73%	68% - 77%	

Punkt końcowy	Badanie	Ozymertynib		
		n/N	%	95%CI
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie; ocena badaczy; populacja FAS	Badanie AURA2 [3]	153/210	73%	66%-79%

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Wśród pacjentów, którzy kwalifikowali się do przeprowadzenia oceny odpowiedzi na leczenie (ocena BICR, data odcięcia danych: 01.11.2016), współczynnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 66% (262 z 398 pacjentów; 95% CI: 61%-70%). Był on zgodny z ORR określonym w populacji FAS oraz ORR określonym w oparciu o ocenę przeprowadzoną przez badacza w populacji FAS [1].

Wskaźniki odpowiedzi na leczenie w kohorcie pacjentów stosujących ozymertynib w \geq III linii leczenia były porównywalne względem wskaźników odpowiedzi na leczenie raportowanych dla kohorty pacjentów stosujących ozymertynib w II linii leczenia i wynosiły:

- **61% (kohorta \geq III linii leczenia) vs 62% (kohorta II linii leczenia) - badanie AURAex [9];**
- **69% (kohorta \geq III linii leczenia) vs 73% (kohorta II linii leczenia) - badanie AURA2 [3].**

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie z podziałem na subpopulacje pacjentów wyodrębnione pod względem cech demograficznych i klinicznych

Tabela 12. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie; subpopulacje pacjentów wyodrębnione pod względem cech demograficznych i klinicznych; ORR (95%CI), N.

Subpopulacje pacjentów		Analiza zbiorcza [1] N=398	Badanie AURA 2 [3] N=199	Badanie AURAex [9] N=198
Rasa	azjatycka	70% (63;75) N=236	72% (63;79) N=123	67% (58;76) N=113
	nie-azjatycka	61% (53;69) N=156	68% (57;79) N=76	54% (43;66) N=79
Płeć	męska	66% (57;74) N=129	69% (56;80) N=64	63% (50;75) N=65
	żeńską	66% (60;71) N=269	71% (63;79) N=135	61% (52;69) N=133
Wiek w czasie skriningu [lata]	<65	65% (59;72) N=217	71% (61;79) N=103	63% (54;72) N=114
	\geq 65	66% (59; 73) N=181	70% (60;79) N=96	60% (48;70) N=84
Współwystępujące mutacje aktywujące w genie <i>EGFR</i> , udokumentowane przed rozpoczęciem udziału w badaniu	Delecja w eksonie 19	70% (64;75) N=270	77% (69;84) N=129	64% (55;72) N=140
	L858R	57% (47;66) N=112	59% (46;71) N=63	57% (42;71) N=49
Czas trwania ostatniej terapii z zastosowaniem EGFR-TKI przed rozpoczęciem udziału w badaniu	<6 miesięcy	63% (52;73) N=89	69% (54;81) N=48	55% (39;70) N=42
	\geq 6 miesięcy	67% (61;72) N=309	71% (63;78) N=151	63% (55;71) N=156

Subpopulacje pacjentów		Analiza zbiorcza [1] N=398	Badanie AURA 2 [3] N=199	Badanie AURAex [9] N=198
Obecność przerzutów do OUN w momencie rozpoczęcia badania	Obecne	60% (51;67) N=158	69% (58;79) N=84	53% (41;64) N=74
	Brak	70% (64;76) N=240	71% (62;79) N=115	67% (58;75) N=124
Palenie tytoniu	Nigdy	65% (59;71) N=284	71% (63;78) N=150	59% (51;68) N=133
	Zawsze	68% (58;76) N=114	67% (52;80) N=49	66% (53;77) N=65
Ostatnia zastosowana terapia przed rozpoczęciem udziału w badaniu	EGFR-TKI (ogółem)	65% (59;70) N=308	70% (62;77) N=150	61% (52;68) N=157
	EGFR-TKI stosowane <30 dni przed pierwszą dawką ozymertynibu	63% (56;70) N=211	69% (59;78) N=106	57% (47;66) N=104
	EGFR-TKI stosowane ≥30 dni przed pierwszą dawką ozymertynibu	69% (59;78) N=97	73% (57;85) N=44	68% (54;80) N=53
	Inna niż EGFR-TKI	69% (58;78) N=90	71% (57;83) N=49	66% (49;80) N=41

Wartości odsetków obiektywnych odpowiedzi wg BICR powyżej 50% były obserwowane we wszystkich analizowanych predefiniowanych podgrupach, wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, przynależność etniczną, wiek pacjenta oraz region. Jednak warto zaznaczyć, że zaobserwowano trend w kierunku zwiększonego odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których mutacja T790M współwystępowała z delecjami w eksonie 19, w porównaniu z współwystępowaniem mutacji T790M i L858R (70% vs 57%). Wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie raportowano w przypadku podgrupy pacjentów bez przerzutów do OUN w momencie włączenia do badania niż w podgrupie z obecnymi przerzutami do OUN, odpowiednio: 70% vs 60% [1].

Poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie

Wyniki z zakresu poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie ozymertynibem, przedstawiono w publikacji [1] (analiza zbiorcza) oraz w publikacji [3] (badanie AURA2), natomiast w publikacji dotyczącej badania AURAex [9] nie przedstawiono wskaźników uzyskanych dla poszczególnych rodzajów odpowiedzi. [9].

Tabela 13. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; rodzaje odpowiedzi na leczenie (n, %); populacja, w której przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (ang. *evaluable for response analysis set*).

Punkt końcowy	Ozymertynib	
	Analiza zbiorcza [1] N=398	Badanie AURA 2 [3] N=199
Całkowita odpowiedź na leczenie	8 (2%)	6 (3%)
Częściowa odpowiedź na leczenie	254 (64%)	134 (67%)
Stabilizacja choroby trwająca ≥6 tygodni	99 (25%)	42 (21%)
Progresja	35 (9%)	15 (7%)
Brak możliwości oceny	2 (<1%)	2 (1%)

Odpowiedź guza na leczenie była oceniana przez badaczy zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1.

Stosowanie ozymertynibu wiązało się z uzyskaniem częściowej odpowiedzi na leczenie u 64% pacjentów [1].

W dniu zbierania danych (ang. *data cutoff*) wśród pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na zastosowane leczenie, progresję choroby lub zgon raportowano u 159 z 262 (61%) pacjentów [1] (badanie AURA2: u 70/140 [50%] pacjentów [3]; badanie AURAex: u 46/122 [38%] pacjentów [9]).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi na zastosowane leczenie był oszacowany za pomocą metody Kaplan-Meiera, od momentu uzyskania udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do momentu udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, przy braku cech progresji choroby [1].

Tabela 14. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana, 95% CI, [miesiące]); populacja, w której wystąpiła odpowiedź na leczenie.

Punkt końcowy		Analiza zbiorcza [1]	Badanie AURA 2 [3]	Badanie AURAex [9]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	ogółem	12,3 (11,1; 13,8) N=262	11,4 (9,0; NC) N=140	15,2 (11,3; NC) N=122
	Kohorta II linii leczenia	11,1 (9,0-15,1) N=85	10,0 (8,3;NC) N=46	bd
	Kohorta ≥III linii leczenia	12,5 (11,1-15,1) N=177	12,2 (8,4;NC) N=94	bd

NC-nie do obliczenia; bd-brak danych

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 12,3 miesiąca [95%CI: 11,1; 13,8]. Nie stwierdzono zależności pomiędzy długością czasu trwania odpowiedzi na leczenie a linią leczenia w której zastosowano u pacjentów ozymertynib. Jednak należy zaznaczyć, że z klinicznego punktu widzenia raportowany czas trwania odpowiedzi na leczenie w kohorcie ≥III linii leczenia był dłuższy niż obserwowany w kohorcie otrzymującej ten lek w II linii leczenia. Z kolei mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 5,9 tygodnia, 84% odpowiedzi na leczenie zidentyfikowano podczas pierwszego ponownego badania obrazowego [1].

Tabela 15. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas trwania odpowiedzi na leczenie (%; 95% CI), populacja, w której przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (ang. *evaluable for response analysis set*).

Punkt końcowy	Analiza zbiorcza [1] N=398	Badanie AURA 2 [3] N=199	Badanie AURAex [9] N=198
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie			
Odpowiedź na leczenie w 6. miesiącu	77% (71-82)	76% (67-82)	bd
Odpowiedź na leczenie w 9. miesiącu	63% (57-69)	59% (50-67)	
Odpowiedź na leczenie w 12. miesiącu	51% (44-57)	48% (39-57)	

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. na – ang. *not assessable*; niemożliwe do oszacowania.

Odpowiedź na leczenie ozymertynibem utrzymywała się przez 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii u blisko 80% chorych [1].

Wskaźnik kontroli choroby

Wskaźnik kontroli choroby definiowano jako odsetek pacjentów, u których raportowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby trwającą ≥ 6 tygodni przed wystąpieniem jakiegokolwiek zdarzenia wskazującego na progresję.

Tabela 16. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; wskaźnik kontroli choroby (n, %, 95% CI); populacja, w której przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (ang. *evaluable for response analysis set*).

Punkt końcowy	Analiza zbiorcza [1] N=398	Badanie AURA 2 [3] N=199	Badanie AURAex [9] N=198
Wskaźnik kontroli choroby	361 (91%) [95%CI: 87-93]	182 (92%) [95%CI: 87-95]	179 (90%) [95%CI: 85-94]

Wskaźnik kontroli choroby w wyniku leczenia ozymertynibem wynosił 91% [95% CI: 87; 93] [1].

Stopień obkurczenia guza

Ocenę stopnia obkurczenia guza (przeprowadzoną zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1.) przedstawiono jedynie w publikacjach dotyczących wyników z poszczególnych badań (AURA2 [3] i AURAex [9]).

Tabela 17. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; stopień obkurczenia guza (n, %); populacja, w której przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (ang. *evaluable for response analysis set*).

Punkt końcowy	Badanie AURA 2 [3] N=198	Badanie AURAex [9] N=198
Zmniejszenie wielkości guza	186 (94%)	186* (94%)

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Zmniejszenie wielkości guza w wyniku terapii ozymertynibem obserwowano u 94% pacjentów. Średnia najlepsza procentowa zmiana rozmiaru ogniska nowotworowego (maksymalne zmniejszenie względem

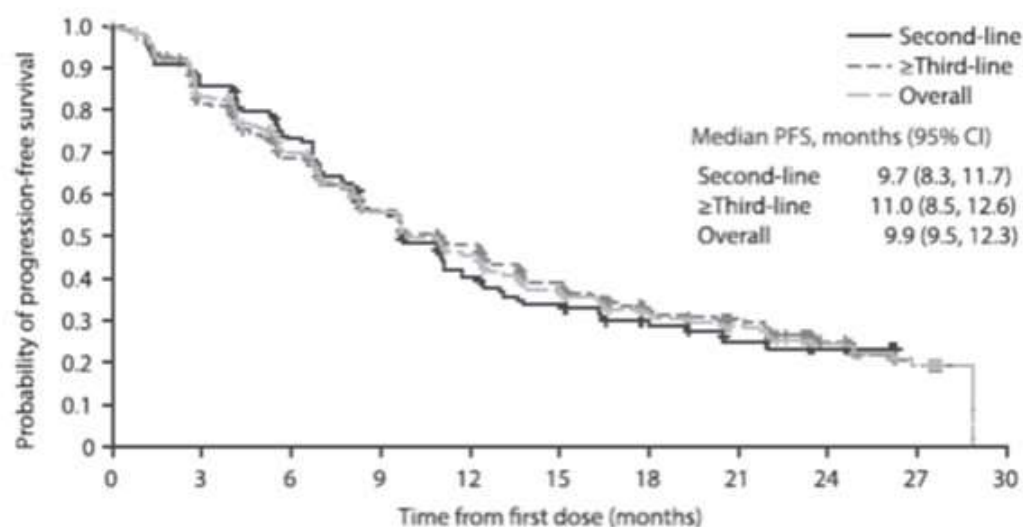
wartości początkowych lub minimalne zwiększenie względem wartości początkowych przy braku redukcji wielkości zmiany) wynosiła -52% (SD=33) w badaniu AURA2 [3] oraz -42,7% (SD=brak danych) w badaniu AURAex [9].

Czas przeżycia wolny od progresji

Tabela 18. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana, 95% CI [miesiące]), ocena BICR; populacja FAS.

Punkt końcowy		Analiza zbiorcza [1]	Badanie AURA 2 [3] N=210	Badanie AURAex [9] N=201
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Ogółem	9,9 (9,5-12,3) N=411	9,9 (8,5-12,3) N=210	12,3 (9,5;13,8) N=201
	Kohorta II linii leczenia	9,7 (8,3; 11,7) N=129	10,9 (8,3; 13,1) N=68	11,0 (6,7; NC) N=61
	Kohorta ≥III linii leczenia	11,0 (8,5; 12,6) N=282	9,7 (8,3; 12,5) N=142	12,4 (9,5; 15,5) N=140

* NC-nie do obliczenia



No. of patients at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Second-line	129	109	90	63	44	36	24	18	14		
≥Third-line	282	222	179	138	112	85	64	56	36	12	
Overall	411	331	269	201	156	121	88	74	50	12	

Wykres 3. Czas przeżycia wolnego od progresji, oszacowany metodą Kaplana Meiera, ocena BICR; populacja FAS; [1].

Leczenie z zastosowaniem ozymertynibu pozwalało na uzyskanie czasu przeżycia wolnego od progresji wynoszącego 9,9 miesiąca (mediana, ocena BICR). **Co więcej, czas ten był dłuższy w przypadku kohorty pacjentów stosującej ozymertynib w ramach ≥III linii leczenia i wynosił 11 miesięcy (mediana), podczas gdy czas przeżycia wolny od progresji wynosił 9,7 miesięcy w**

kohorcie pacjentów stosujących analizowaną interwencję ramach II linii leczenia. Natomiast mediana PFS w ocenie badacza wynosiła 11,1 miesiący (95%CI: 9,; 12,5) [1].

Tabela 19. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas bez progresji choroby; n(%); ocena BICR; populacja FAS.

Punkt końcowy		Analiza zbiorcza [1] N=411	Badanie AURA 2 [3] N=210	Badanie AURAex [9] N=201
Czas bez progresji choroby	Po 6 miesiącach	288* (70)	149* (71)	141* (70)
	Po 12 miesiącach	189* (46)	92* (44)	105* (52)
	Po 24 miesiącach	99* (24)	bd	bd

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych

Po 6, 12 i 24 miesiącach terapii ozymertynibem odpowiednio u 70%, 46% i 24% pacjentów nie stwierdzono występowania żadnych objawów wskazujących na progresję choroby [1].

Wpływ ozymertynibu na czas przeżycia wolny od progresji w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, wyodrębnionych pod względem cech demograficznych i klinicznych

Tabela 20. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas przeżycia wolny od progresji; subpopulacje pacjentów wyodrębnione pod względem cech demograficznych i klinicznych; mediana (95%CI) [miesiące], N.

Subpopulacje pacjentów		Analiza zbiorcza [1] N=411	Badanie AURA 2 [3] N=210	Badanie AURAex [9] N=201
Rasa	azjatycka	11,2 (9,5; 12,3) N=246	10,9 (8,3; 12,5) N=132	12,6 (9,7; 16,6) N=114
	nie-azjatycka	9,7 (7,7; 11,7) N=159	9,7 (6,9; 13,6) N=78	9,7 (7,0; 13,8) N=81
Płeć	męska	11,0 (8,1; 13,6) N=133	bd	12,5 (9,6; NC) N=68
	żeńska	9,8 (8,3; 12,3) N=278		11,0 (8,1; 15,5) N=133
Wiek w czasie skringingu [lata]	<65	9,7 (8,2; 11,1) N=224	bd	11,7 (8,2; 13,7) N=116
	≥65	12,3 (9,7; 13,8) N=187		12,5 (7,0; 16,6) N=85
Współwystępujące mutacje aktywujące w genie <i>EGFR</i> , udokumentowane przed rozpoczęciem udziału w badaniu	Delecja w eksonie 19	11,1 (9,7; 13,1) N=279	10,9 (9,5; 13,6) N=137	12,5 (9,7; NC) N=142
	L858R	9,5 (7,7; 12,3) N=116	8,5 (6,9; 12,7) N=66	9,6 (6,9; 13,8) N=50
Czas trwania ostatniej terapii z zastosowaniem <i>EGFR</i> -TKI przed rozpoczęciem udziału w badaniu	<6 miesięcy	9,5 (6,6; 11,2) N=93	bd	9,5 (4,2; 13,7) N=43
	≥6 miesięcy	11,0 (9,6; 12,5) N=318		12,4 (9,7; NC) N=158
	Obecne	8,2 (6,9; 9,7) N=161	9,2 (7,7; 11,1) N=87	7,1 (4,2; 12,3) N=74

Subpopulacje pacjentów		Analiza zbiorcza [1] N=411	Badanie AURA 2 [3] N=210	Badanie AURAex [9] N=201
Obecność przerzutów do OUN w momencie rozpoczęcia badania	Brak	12,4 (9,8; 13,8) N=250	11,1 (9,6; 13,6) N=123	13,7 (11,0; NC) N=107
Palenie tytoniu	Nigdy	11,0 (9,5; 12,5) N=294	bd	12,5 (9,5; NC) N=134
	Aktualnie lub w przeszłości	9,7 (7,7; 12,4) N=117		12,3 (6,9; 13,8) N=67
Ostatnia zastosowana terapia przed rozpoczęciem udziału w badaniu	EGFR-TKI (ogółem)	9,7 (8,3; 11,7) N=317	bd	12,3 (8,1; 13,8) N=159
	EGFR-TKI stosowane <30 dni przed pierwszą dawką ozymertynibu	9,7 (8,0; 12,3) N=216		11,0 (6,9; 17,0) N=105
	EGFR-TKI stosowane ≥30 dni przed pierwszą dawką ozymertynibu	11,0 (8,6; 12,5) N=101		12,5 (8,1; NC) N=54
	Inna niż EGFR-TKI	12,3 (8,3; 17,9) N=94		12,5 (7,1; 15,5) N=42

Bd-brak danych; NC-nie do obliczenia

Czas przeżycia bez progresji choroby w podgrupie pacjentów z przerzutami do OUN był krótszy niż w podgrupie pacjentów bez przerzutów do OUN i wynosił odpowiednio: 8,2 miesiąca (mediana; 95% CI: 6,9-9,7 miesiąca) oraz 12,4 miesiąca (mediana; 95% CI: 9,8-13,8 miesiąca).

Analizy PFS w przypadku pozostałych predefiniowanych subpopulacji wskazały na tendencje w kierunku dłuższego PFS u pacjentów rasy azjatyckiej vs innej niż azjatycka oraz u pacjentów ze współwystępującą z mutacją T790M równoczesną delecją eksonu 19 w porównaniu z współwystępującą mutacją L858R [1].

Wystąpienie progresji choroby lub zgonu

Tabela 21. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; wystąpienie progresji choroby lub zgonu (n, %); populacja FAS.

Punkt końcowy	Analiza zbiorcza [1] N=411	Badanie AURA 2 [3] N=210	Badanie AURAex [9] N=201
Progresja choroby lub zgon - n(%)	280* (68%)	120* (57%)	107* (53%)

* obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W granicznym dniu zbierania danych (ang. *data cutoff* – 1 listopada 2016 r. w przypadku analizy zbiorczej; mediana okresu obserwacji dla PFS wynosiła 8,3 miesiąca) przedstawionych w publikacji [1] odnotowano 280 przypadków progresji (68%, populacja FAS) - wystąpienie progresji choroby

(definiowanej według kryteriów RECIST) raportowano u 258 pacjentów (63%), a 22 (5%) pacjentów stosujących ozymertynib zmarło bez objawów progresji definiowanej według kryteriów RECIST. Przed wystąpieniem progresji 9 pacjentów (3%) przerwało stosowanie ozymertynibu. Z kolei zgodnie z oceną badaczy odnotowano 325/411 (79%) przypadków progresji choroby, z czego u 73% pacjentów wystąpiła progresja zgodnie z kryteriami RECIST, a 6% pacjentów zmarło [1].

Wystąpienie nowych zmian nowotworowych

W granicznym dniu zbierania danych (ang. *data cutoff* – 1 listopada 2016 r. w przypadku analizy zbiorczej) u 167/411 (41%) pacjentów odnotowano wystąpienie nowych zmian nowotworowych (ocena przeprowadzona przez badacza). Najczęściej nowe zmiany były zlokalizowane w płucach (13%), OUN (8%), kościach (7%) i wątrobie (7%). Podobnie, spośród 161 pacjentów, u których w momencie włączenia do badania występowały przerzuty do OUN, najczęstszymi lokalizacjami nowych zmian były: OUN (14%), płuca (11%), kości (6%) i wątroba (6%) [1].

Tabela 22. Wystąpienie nowych zmian nowotworowych (n, %); populacja FAS; [1].

Punkt końcowy	Analiza zbiorcza		
	Ogólna populacja pacjentów (N=411)	Subpopulacja z przerzutami do OUN na początku badania (N=161)	Subpopulacja bez przerzutów do OUN na początku badania (N=250)
Nowe zmiany nowotworowe			
Pacjenci z progresją tylko w obrębie wcześniej istniejących zmian	244 (59)	90 (56)	154 (62)
Pacjenci u których wystąpiły nowe zmiany nowotworowe	167 (41)	71 (44)	96 (38)
Lokalizacja nowych zmian nowotworowych			
Nadnercza	3 (1)	1 (1)	2 (1)
Wodobrzusze i /lub zmiany w otrzewnej	3 (1)	2 (1)	1 (<1)
Kości	28 (7)	9 (6)	19 (8)
Piersi	1 (<1)	0	1 (<1)
OUN	32 (8)	23 (14)	9 (4)
Odległe węzły chłonne Nerkowy	8 (2)	4 (2)	4 (2)
Głowa i szyja (w tym nosogardziel, krtań, tchawica)	1 (<1)	1 (1)	0
Wątroba	27 (7)	10 (6)	17 (7)
Lokalne węzły chłonne	7 (2)	2 (1)	5 (2)
Płuco	54 (13)	17 (11)	37 (15)
Mięśnie i / lub skóra / tkanki miękkie	2 (<1)	0	2 (1)
Inna	3 (1)	1 (1)	2 (1)
Trzustka	1 (<1)	0	1 (<1)
Opłucna i / lub wysięk w opłucnej	17 (4)	8 (5)	9 (4)
Nerki	1 (<1)	1 (1)	0

U pacjenta mogła wystąpić więcej niż jedna nowa zmiana nowotworowa.

Czas przeżycia całkowitego

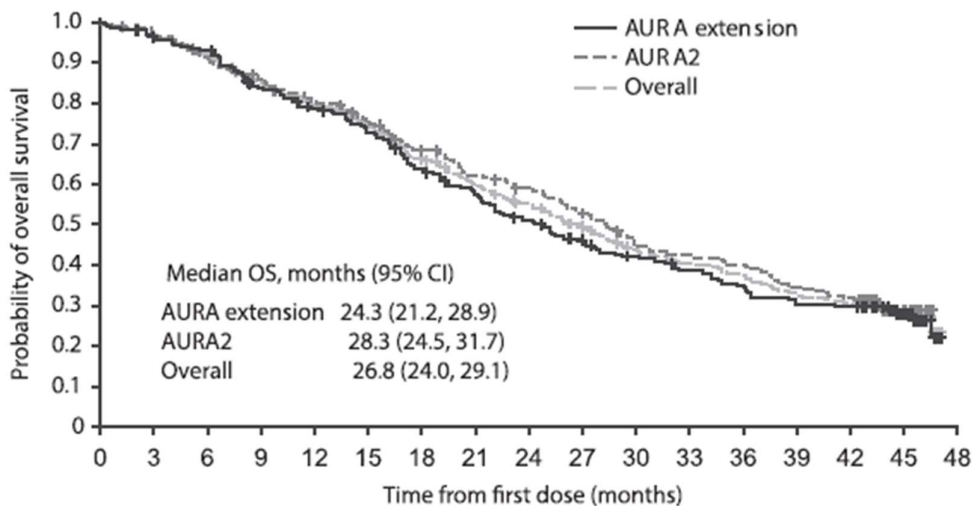
Czas przeżycia całkowitego określano od dnia przyjęcia pierwszej dawki ozymertynibu do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

W przypadku analizy czasu przeżycia całkowitego datą odcięcia danych w analizie zbiorczej [1] był 1 maj 2018 roku. Dojrzałość danych wyniosła 66% [1].

Tabela 23. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja FAS; [1].

Punkt końcowy		Analiza zbiorcza	Badanie AURA 2	Badanie AURAex
Czas przeżycia całkowitego	Ogółem	26,8 (24,0; 29,1) N=411	28,3 (24,5;31,7) N=210	24,3 (21,2; 28,9) N=201
	Kohorta II linii leczenia	26,5 (24,0; 31,7) N=129	bd	bd
	Kohorta ≥III linii leczenia	26,8 (22,1; 29,9) N=282	bd	bd

Bd-brak danych



No. of patients at risk

AURA extension	201	191	184	163	151	139	121	107	94	81	72	65	59	51	50	23
AURA2	210	202	189	175	162	150	133	120	112	100	82	77	73	63	58	13
Overall	411	393	373	338	313	289	254	227	206	181	154	142	132	114	108	36

Wykres 4. Czas przeżycia całkowitego, oszacowany metodą Kaplana Meiera, populacja FAS; [1].

W momencie odcięcia danych, mediana czasu leczenia ozymertynibem wyniosła 16,4 miesiąca (zakres 0,0-46,7 miesiąca). Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 26,8 miesiąca (95% CI, 24,0-29,1 miesiąca). **Dodatkowo, zaobserwowano porównywalne przeżycie całkowite pomiędzy**

kohortą II i \geq III linii leczenia, mediana OS wyniosła odpowiednio: 26,5 miesiąca (95% CI, 24,0-31,7 miesiąca) i 26,8 miesiąca (95% CI, 22,1-29,9 miesiąca) [1].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; wskaźniki przeżycia całkowitego w danych punktach czasowych; n(%); populacja FAS.

Punkt końcowy			Analiza zbiorcza [1]^ N=411	Badanie AURA 2 [3]^ N=210	Badanie AURAex [9]^ N=201
Odsetek pacjentów żyjących	po 12 miesiącach badania	Ogółem	80% (75% - 83%)	81% (75%-86%)	79% (72-84)
		Kohorta II linii leczenia	83% (75% - 88%)	bd	bd
		Kohorta \geq III linii leczenia	78% (73%-83%)		
	po 24 miesiącach badania	Ogółem	55% (50% - 60%)	bd	bd
		Kohorta II linii leczenia	59% (50%-67%)		
		Kohorta \geq III linii leczenia	53% (47%-59%)		
	po 36 miesiącach badania	Ogółem	37% (32% - 42%)	bd	bd
		Kohorta II linii leczenia	37% (29%-46%)		
		Kohorta \geq III linii leczenia	37 (32%-43%)		

^data odcięcia danych: 1 maj 2018; ^^data odcięcia danych 1 listopad 2015; bd-brak danych

Wskaźniki OS po 12, 24 i 36 miesiącach wynosiły odpowiednio:

- 80% (95% CI, 75% - 83%),
- 55% (95% CI, 50% - 60%),
- 37% (95% CI, 32% - 42%).

Wskaźniki OS były porównywalne w kohortach wyodrębnionych na podstawie liczby linii leczenia (ozymertynib stosowany w II i \geq III linii leczenia) we wszystkich analizowanych punktach czasowych [1].

Wpływ ozymertynibu na czas przeżycia całkowitego w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, wyodrębnionych pod względem cech demograficznych i klinicznych

Tabela 25. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas przeżycia całkowitego; subpopulacje pacjentów wyodrębnione pod względem cech demograficznych i klinicznych; mediana (95%CI) [miesiące], N.

Subpopulacje pacjentów		Analiza zbiorcza [1] N=411
Rasa	Azjatycka	28,3 (25,7; 34,9) N=246
	nie-azjatycka	24,2 (17,2; 28,8) N=159
Płeć	Męska	26,8 (21,2; 31,6) N=133
	Żeńska	26,5 (23,0; 29,9) N=278
Wiek w czasie skringu [lata]	<65	25,9 (21,4; 29,8) N=224
	≥65	27,5 (22,6; 30,7) N=187
Współwystępujące mutacje aktywujące w genie <i>EGFR</i> , udokumentowane przed rozpoczęciem udziału w badaniu	Delecja w eksonie 19	29,1 (25,4; 34,6) N=279
	L858R	21,4 (17,3; 27,2) (N=116)
Czas trwania ostatniej terapii z zastosowaniem <i>EGFR</i> -TKI przed rozpoczęciem udziału w badaniu	<6 miesięcy	21,7 (17,6; 31,7) N=93
	≥6 miesięcy	27,5 (24,3; 30,0) N=318
Obecność przerzutów do OUN w momencie rozpoczęcia badania	Obecne	20,3 (17,5; 23,6) N=161
	Brak	30,7 (27,5; 36,4) N=250
Palenie tytoniu	Nigdy	27,7 (24,0; 30,8) N=294
	Aktualnie lub w przeszłości	25,1 (19,3; 28,8) N=117
Ostatnia zastosowana terapia przed rozpoczęciem udziału w badaniu	<i>EGFR</i> -TKI (ogółem)	25,9 (22,7; 29,1) N=317
	<i>EGFR</i> -TKI stosowane <30 dni przed pierwszą dawką ozymertynibu	25,1 (20,0; 28,0) N=216
	<i>EGFR</i> -TKI stosowane ≥30 dni przed pierwszą dawką ozymertynibu	28,7 (24,2; 32,2) N=101
	Inna niż <i>EGFR</i> -TKI	27,7 (22,1; 38,0) N=94

Bd-brak danych; NC-nie do obliczenia

Nie wykazano istotnego wpływu analizowanych cech klinicznych i demograficznych na obserwowany czas przeżycia całkowitego [1].

Zgon z jakichkolwiek przyczyn

Tabela 26. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; zgon z jakichkolwiek przyczyn (n, %); populacja FAS [1].

Punkt końcowy	Analiza zbiorcza N=411	Badanie AURA 2 N=210	Badanie AURAex N=201
Zgon	271 (66%)	136 (65%)	135 (67%)

Z 411 leczonych pacjentów zmarło 271 (66%) chorych (n = 135 [67%] w badaniu AURAex; n = 136 [65%] w badaniu AURA2), a 140 (34%) przerwało leczenie przed śmiercią (przerwanie leczenia było spowodowane: decyzją pacjenta [n = 35], utratą z okresu obserwacji [n = 4]; inne przyczyny [n = 101]) [1].

Leczenie po wystąpieniu progresji choroby

Poniżej przedstawiono dane dotyczące dalszego postępowania terapeutycznego z pacjentami biorącymi udział w badaniach AURA2 i AURAex, po wystąpieniu u nich progresji choroby w trakcie trwania badania.

Tabela 27. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; dalsze leczenie po wystąpieniu progresji choroby w trakcie badania (n, %); populacja pacjentów, którzy kontynuowali leczenie ozymertynibem przez >7 dni od wystąpienia progresji choroby, a w momencie odcięcia danych na potrzeby analizy (1 listopad 2016), leczenie ozymertynibem przerwano; ocena progresji przeprowadzana przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST; [1]

Punkt końcowy	Analiza zbiorcza N=177	
	N (%)	Mediana liczby cykli
Kolejna terapia przeciwnowotworowa po wystąpieniu progresji[^]	123 (69)	bd
Terapia EGFR-TKI + inny lek przeciwnowotworowy (inny niż przeciwciała anty-PD-1/PD-L1)	21 (12)	2,0
Terapia EGFR-TKI	30 (17)	1,0
Chemioterapia cytotoksyczna nie zawierająca platyny	49 (28)	2,0
Inny systemowy lek przeciwnowotworowy	7 (4)	3,5
Przeciwciała oddziałujące na szlak PD-1/ PD-L1	27 (15)	3,0
Chemioterapia oparta na platynie	51 (29)	3,0
Radioterapia	39 (22)	Nie raportowano

[^] kolejne terapie przeciwnowotworowe po wystąpieniu progresji uwzględniały zastosowane schematy leczenia, które rozpoczęto w dniu podania ostatniej dawki ozymertynibu lub później. Pacjenci mogli otrzymywać więcej niż 1 terapię przeciwnowotworową po wystąpieniu progresji w ramach badania; bd-brak danych.

W sumie 175 z 411 pacjentów (43%) otrzymało dalsze leczenie raka płuca, w tym 166 (40%) po progresji choroby według oceny badacza i 4 (1%) przed progresją, a u 5 pacjentów (1%) nie stwierdzono progresji. U 236 pacjentów (57%) nie odnotowano zastosowania jakiegokolwiek dalszej

terapii. Spośród 301 pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby zgodnie z oceną badacza, 221 (73%) kontynuowało leczenie ozymertynibem przez > 7 dni od pierwszej progresji określonej zgodnie z kryteriami RECIST, przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 4,4 miesiąca (zakres: 1,7-9,4 miesiąca). Wśród tych pacjentów, u 177 chorych odstawiono ozymertynib w czasie odcięcia danych na potrzeby analizy (1 listopad 2016). U 137 z tych 177 pacjentów (77%) stwierdzono obiektywną progresję choroby, a 123 z 177 (69%) otrzymało kolejną terapię przeciwnowotworową, którą najczęściej była chemioterapia [1].

Jakość życia

Informacje dotyczące oceny jakości życia przedstawiono przede wszystkim w oparciu o wyniki badania AURA2 [3], ponieważ w publikacjach referencyjnych dotyczących badania AURAex nie zamieszczono precyzyjnych danych liczbowych z zakresu oceny jakości życia, a w publikacji [1] prezentującej wyniki zbiorcze z obu badań nie raportowano wyników z zakresu jakości życia.

W badaniach AURA2 i AURAex jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariuszy *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)* będącego specyficzną dla raka płuca, modyfikacją kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30*) [3], [9].

Kwestionariusz EORTC QLQ-LC13 obejmuje m.in. pytania oceniające kluczowe objawy chorobowe, takie jak: kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej, obniżenie apetytu lub zmęczenie. Zakres punktacji wynosił od 0 do 100; im większa ilość punktów tym większe obciążenie chorobą [3].

Tabela 28. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; zmiana względem wartości wyjściowych nasilenia objawów ocenianych w kontekście jakości życia w ciągu 54 miesięcy; [3].

Punkt końcowy	Badanie AURA2			
	Zmiana względem wartości wyjściowych – średnia (SD)	Odsetek pacjentów z poprawą – n(%)	Odsetek pacjentów z stabilizacją – n(%)	Odsetek pacjentów z pogorszeniem – n(%)
Kwestionariusz QLQ-LC13* (n=85) - objawy				
Kaszel	-10,6 (28,7)	28 (33)	46 (54)	11 (13)
Ból w klatce piersiowej	-7,5 (24,9)	20 (24)	57 (67)	8 (9)
Duszność	-4,6 (17,8)	35 (41)	29 (34)	21 (25)
Ból ramienia/barku	-5,5 (26,7)	22 (26)	52 (61)	11 (13)
Kwestionariusz QLQ-C30** (n=90) - objawy				
Ból	-4,1 (24,3)	27 (30)	44 (49)	19 (21)
Biegunka	7,8 (24,5)	10 (11)	55 (61)	25 (28)
Utrata apetytu	-4,4 (31,3)	22 (24)	53 (59)	15 (17)
Kwestionariusz QLQ-C30** (n=90) – poszczególne domeny oceny jakości życia (n=90)				
Ogólny stan zdrowia	0,4 (19,7)	18 (20)	55 (61)	17 (19)

Punkt końcowy	Badanie AURA2			
	Zmiana względem wartości wyjściowych – średnia (SD)	Odsetek pacjentów z poprawą – n(%)	Odsetek pacjentów z stabilizacją – n(%)	Odsetek pacjentów z pogorszeniem – n(%)
Funkcjonowanie fizyczne	-0,2 (17,8)	21 (23)	48 (53)	21 (23)
Funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy	-0,2 (29,6)	25 (28)	41 (46)	24 (27)
Funkcjonowanie emocjonalne	4,4 (21,4)	20 (22)	57 (63)	13 (14)
Funkcjonowanie poznawcze	-0,6 (20,1)	22 (24)	44 (49)	24 (27)
Funkcjonowanie społeczne	6,1 (25,3)	31 (34)	41 (46)	18 (20)

*W przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-LC13, jeśli zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła $\geq +5$, zmianę określano jako pogorszenie; jeśli zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła ≤ -5 , zmianę określano jako poprawę; w pozostałych przypadkach zmianę określano jako stabilizację.

**W przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-C30, jeśli zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła $\geq +10$, zmianę określano jako pogorszenie; jeśli zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła ≤ -10 , zmianę określano jako poprawę; w pozostałych przypadkach zmianę określano jako stabilizację.

U co najmniej 75% pacjentów poddanych leczeniu stwierdzono poprawę lub stabilizację w zakresie nasilenia kluczowych objawów raka płuca (ocena według kwestionariusza QLQ-LC13; $n = 85$) oraz w domenach funkcjonowania kwestionariusza QLQ-C30 ($n = 90$) w 54. tygodniu. Jedynie w przypadku biegunki, ponad 25% pacjentów zgłosiło pogorszenie. Natomiast największy odsetek pacjentów ($n = 77$, 91%) raportował złagodzenie bólu w klatce piersiowej [3].

Dodatkowo u 175 chorych biorących udział w badaniu AURA2 przeprowadzono ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Obserwowana poprawa stanu zdrowia dotyczyła głównie zmniejszenia nasilenia depresji / lęku i bólu / dyskomfortu. Pacjenci leczeni ozymertynibem doświadczyli również poprawy w zakresie wartości użyteczności stanu zdrowia. Średnia wartość użyteczności stanu zdrowia na początku badania wynosiła 0,745. Po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia wartość ta wzrosła do 0,819, a poprawa utrzymywała się powyżej wartości wyjściowych do 60. tygodnia leczenia (0,798) [7].

Również w przypadku pacjentów biorących udział w badaniu AURAex [9] (brak danych liczbowych) wykazano stałą i trwałą poprawę w zakresie nasilenia kluczowych objawów raka płuca, w tym duszności, kaszlu, bólu w klatce piersiowej oraz bólu ramienia lub barku. Odnotowano również trwałą poprawę pod względem ogólnego stanu zdrowia i domeny funkcjonowania fizycznego [9].

Subanaliza przeprowadzona w populacji Japończyków

W publikacji referencyjnej [6] przedstawiono wyniki analizy zbiorczej danych z badań AURA2 i AURAex w predefiniowanej subpopulacji pacjentów obejmującej tylko Japończyków ($N=81$, z czego 35 pacjentów z badania AURAex i 46 pacjentów z badania AURA2). Oceniane punkty końcowe, metodyka, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w ramach tej subanalizy są zgodne z analizą zbiorczą

przeprowadzoną dla ogólnej populacji pacjentów, przedstawionej w publikacji referencyjnej [1]. Datą odcięcia danych w analizie zbiorczej wyników dla subpopulacji Japończyków był 1 maja 2018 w przypadku oceny przeżycia całkowitego i profilu bezpieczeństwa oraz 1 listopada 2016 r. w przypadku pozostałych punktów końcowych ocenianych według kryteriów RECIST.

Mediana czasu trwania leczenia ozymertynibem, z uwzględnieniem przerw w stosowaniu analizowanej interwencji wyniosła 15,2 miesiąca (zakres: 0,0-29,2 miesiąca).

Tabela 29. Skuteczność kliniczna ozymertynibu w subpopulacji Japończyków; populacja pacjentów, u których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (ang. *evaluable response analysis set*); [6].

Punkt końcowy	Łącznie (N=77)	Kohorta II linii leczenia (N=11)	Kohorta ≥III linii leczenia (N=66)
ORR, n (%)	49 (63,6)	9 (81,8)	40 (60,6)
Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)			
Całkowita odpowiedź	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,5)
Częściowa odpowiedź	48 (62,3)	9 (81,8)	39 (59,1)
Stabilna choroba ≥ 6 tygodni	23 (29,9)	2 (18,2)	21 (31,8)
Progresja	5 (6,5)	0 (0,0)	5 (7,6)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (tygodnie), mediana^a	6,1	6,0	6,1
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (miesiące), mediana (95% CI)^a	15,2 (9,7;NC)	NC (7,8;NC)	15,2 (11,1;NC)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, n (%)^a			
Przez >3 miesiące	46 (93,9)	8 (88,9)	38 (95,0)
Przez >6 miesięcy	38 (77,6)	8 (88,9)	30 (75,0)
Przez >9 miesięcy	29 (59,2)	6 (66,7)	23 (57,5)
Przez >12 miesięcy	25 (51,0)	4 (44,4)	21 (52,5)
Wskaźnik kontroli choroby, n (%)	72 (93,5)	11 (100,0)	61 (92,4)
Największa zmiana wielkości guza względem wartości początkowych, mediana (zakres)	-48,40 (-100,0;20,0)	-52,90 (-100,0;-17,0)	-47,10 (-100,0;20,0)
OS [miesiące] – mediana (95%CI)	37,5 (bd)	bd	bd
PFS [miesiące] – mediana (95%CI)	13,8 (9,2-21,9)	bd	bd

Odpowiedź oceniana przez BICR (ang. *blinded independent central review committee*); NC-brak możliwości obliczenia; ^a - pacjenci z obiektywną odpowiedzią na leczenie (kohorta II linii leczenia: n = 9; kohorta ≥III linii leczenia: n = 40).

Obiektywna odpowiedź na leczenie ozymertynibem w subpopulacji japońskiej wyniosła 63,6% (95%CI: 51,9-74,3). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 15,2 miesiąca (oceniono u 49 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie), a u 61,4% pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się po 12 miesiącach terapii. Kontrolę choroby uzyskano u 93,5% (95% CI: 85,5-97,9) pacjentów. Czas przeżycia wolny od progresji choroby, w analizowanej subpopulacji pacjentów, wynosił 13,8 miesiąca (mediana; 95% CI 9,2-21,9), a po 12 miesiącach leczenia 54,0% pacjentów żyło i było wolnych od progresji.

W chwili granicznego odcięcia danych (1 maj 2018 roku) siedmiu pacjentów kontynuowało leczenie, a 74 pacjentów przerwało leczenie (49 pacjentów z powodu progresji choroby, 11 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu a 13 pacjentów przerwało leczenie z innych przyczyn). Przeżycie całkowite w subpopulacji Japończyków wynosiło 37,5 miesiąca

(mediana). Linia leczenia, w której zastosowano ozymertynib (II linia lub \geq III linii) nie miała wpływu na obserwowane wskaźniki przeżycia całkowitego [6].

W porównaniu do ogólnej populacji pacjentów (uczestnicy badań AURA2 i AURAex [1]), efekty kliniczne obserwowane w subpopulacji Japończyków były porównywalne pod względem wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ogólna populacja: ORR=66% vs populacja japońska: ORR=63,6%) oraz wskaźnika kontroli choroby (ogólna populacja: DCR=91% vs populacja japońska: DCR=93,5%). Natomiast raportowano nieco dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (mediana) oraz czas przeżycia całkowitego (mediana) w subpopulacji japońskiej względem ogólnej populacji pacjentów (populacja japońska: PFS=13,8 miesięcy; OS=37,5 miesięcy vs populacja ogólna: PFS=9,9 miesięcy; OS=26,8 miesięcy). Należy jednak mieć na uwadze, że przedstawione wyniki dotyczące subpopulacji Japończyków, przedstawione zostały dla stosunkowo nielicznej grupy chorych (N=77), w związku z czym należy je interpretować z ostrożnością.

Subanaliza efektów leczenia w ośrodkowym układzie nerwowym

W publikacji referencyjnej [4] przedstawiono wyniki analizy zbiorczej danych z badań AURA2 i AURAex w predefiniowanej subpopulacji pacjentów obejmującej pacjentów z przerzutami w obrębie OUN, występującymi przed rozpoczęciem udziału w badaniu (N=50, pacjenci z co najmniej jedną mierzalną zmianą nowotworową w obrębie OUN). Metodyka, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w ramach tej subanalizy są zgodne z analizą zbiorczą przeprowadzoną dla ogólnej populacji pacjentów, przedstawionej w publikacji referencyjnej [1]. Datą odcięcia danych w analizie zbiorczej wyników dla tej subpopulacji pacjentów był 1 listopad 2015 roku [4]. Pierwszorzędowym punktem końcowym w przypadku subanalizy efektów leczenia w ośrodkowym układzie nerwowym był wskaźnik odpowiedzi na leczenie w obrębie OUN oceniany przez BICR, natomiast drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: czas trwania odpowiedzi na leczenie w obrębie OUN, wskaźnik kontroli choroby w obrębie OUN oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie OUN. W ramach subanalizy efektów leczenia w ośrodkowym układzie nerwowym mierzalne zmiany w obrębie OUN w ocenie BICR były określane jako zmiany docelowe (ang. *target lesions*), a niemierzalne zmiany w OUN jako zmiany niedocelowe (ang. *non-target lesions*) [4]. W przypadku analizy zbiorczej dla ogólnej populacji pacjentów wszystkie zmiany z obrębie OUN określano jako zmiany niedocelowe [1].

Mediana czasu leczenia ozymertynibem w analizowanej subpopulacji pacjentów wynosiła 12 miesięcy (zakres 1,5–17,1 miesiąca) [4].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna ozymertynibu w supopulacji pacjentów z przerzutami do OUN; populacja pacjentów, u których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie co najmniej jednej mierzalnej zmiany nowotworowej w obrębie OUN; [4].

Punkt końcowy	Ozymertynib N=50
Pacjenci z mierzalną zmianą w obrębie OUN, kwalifikujący się do oceny odpowiedzi na leczenie	
ORR^a (odpowiedź na leczenie w obrębie OUN) - [%] (95%CI)	54% (39%;68%)
Całkowita odpowiedź, n (%)	6 (12)
Częściowa odpowiedź, n (%)	21 (42)
Stabilna choroba ≥6 tygodni, n (%)	19 (38)
Progresja, n (%)	3 (6)
Brak możliwości oceny, n (%)	1 (2)
Wskaźnik kontroli choroby w obrębie OUN, (95% CI)	92% (81%;98%)
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w obrębie OUN^b – [%]; (95%CI)	
W 3 miesiącu	100% (100%;100%)
W 6 miesiącu	80% (59%;91%)
W 9 miesiącu	75% (53%;88%)
Przeżycie wolne od progresji choroby w obrębie OUN, (95% CI)	
Odsetek pacjentów bez progresji w obrębie OUN w 3 miesiącu	88% (74%;94%)
Odsetek pacjentów bez progresji w obrębie OUN w 6 miesiącu	72% (57%;83%)
Odsetek pacjentów bez progresji w obrębie OUN w 12 miesiącu	56% (40%;70%)
Odpowiedź na leczenie w obrębie OUN w zależności od stosowania lub nie wcześniejszej radioterapii^a	
Radioterapia ≤6 miesięcy przed pierwszą dawką ozymertynibu, n	19
ORR, (95% CI)	32% (13%;57%)
Całkowita odpowiedź, n (%)	2 (11)
Częściowa odpowiedź, n (%)	4 (21)
Brak wcześniejszej radioterapii lub radioterapia >6 miesięcy przed pierwszą dawką ozymertynibu, n	31
ORR, (95% CI)	68% (49%;83%)
Całkowita odpowiedź, n (%)	4 (13)
Częściowa odpowiedź, n (%)	17 (55)

Wskaźnik kontroli choroby oblicza się na podstawie odsetka pacjentów z najlepszą obiektywną odpowiedzią w obrębie OUN w postaci odpowiedzi całkowitej, częściowej lub stabilnej choroby po ≥6 tygodniach przed progresją w obrębie OUN. Obiektywna odpowiedź na leczenie nie obejmuje pacjentów ze stabilną chorobą, brakiem możliwości oceny oraz progresją choroby; ^a -raportowane odpowiedzi na leczenie wymagały potwierdzenia po 4 tygodniach; ^b -obliczono za pomocą techniki Kaplana – Meiera.

W chwili odcięcia danych (1 listopad 2015 roku) wskaźnik ORR w obrębie OUN wynosił 54% (95% CI: 39%;68%), a całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 12% pacjentów (6/50 pacjentów). Największa zmiana procentowa względem wartości wyjściowej w zakresie wielkości mierzalnej zmiany nowotworowej w obrębie OUN wyniosła - 53% (mediana; zakres: -100%; ~ 80%). Wskaźnik kontroli choroby wyniósł 92% (95% CI: 81%-98%). U większości (81%) pacjentów, odpowiedź na leczenie wystąpiła już w trakcie pierwszych 6 tygodni badania. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w obrębie OUN nie została osiągnięta. U 6/27 pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie w obrębie

OUN wystąpiła progresja lub zgon przy równoczesnym braku objawów progresji (dojrzałość danych - 22%). Odpowiedź na leczenie w obrębie OUN obserwowano niezależnie od tego czy pacjenci stosowali wcześniej radioterapię.

U 64% pacjentów z analizowanej subpopulacji pacjentów, odnotowano również ogólnoustrojową odpowiedź na leczenie ozymertynibem, ocenioną wg kryteriów RECIST 1.1. Zgodność biologiczna pomiędzy odpowiedzią na leczenie w obrębie OUN i ogólnoustrojową odpowiedzią na leczenie ozymertynibem wynosiła 54%: u 36% pacjentów odnotowano zarówno ogólnoustrojową odpowiedź na leczenie jak i odpowiedź w obrębie OUN, a u 18% pacjentów nie odnotowano odpowiedzi na leczenie zarówno w obrębie OUN jak i ogólnoustrojowo. Obserwowane zmiany wielkości zmian nowotworowych w OUN względem wartości wyjściowych były dobrze skorelowane z ogólnoustrojowymi najlepszymi odpowiedziami na leczenie.

Mediana czasu obserwacji w zakresie oceny PFS w obrębie OUN w analizowanej subpopulacji pacjentów wyniosła 11 miesięcy. Natomiast PFS w obrębie OUN nie został osiągnięty. Odsetek pacjentów bez objawów progresji wynosił 72% (95% CI 57% do 83%) po 6 miesiącach i 56% (95% CI 40% do 70%) po 12 miesiącach leczenia. Ogółem, u 19 z 50 pacjentów wystąpiła progresja, z czego u 12 (63%) pacjentów progresję stwierdzono w obrębie OUN, a siedmiu (37%) zmarło bez progresji w obrębie OUN [4].

Uzyskany w subpopulacji pacjentów wskaźnik ogólnoustrojowej odpowiedzi na leczenie ozymertynibem (ORR=64%) [4] był porównywalny względem wskaźnika raportowanego w ogólnej populacji pacjentów (ORR= 66%) [1].

7.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W DRUGIEJ I KOLEJNYCH LINIACH LECZENIA PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M GENU *EGFR*

Ocenę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji FAS (ang. *full-analysis set*), definiowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku [1]. Dane dotyczące ogólnej charakterystyki zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie terapii ozymertynibem przedstawiono zarówno dla analizy zbiorczej [1], jak i dla poszczególnych badań włączonych do analizy zbiorczej (badań AURA2 [3] i AURAex [9]). Natomiast w przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, ze względu na bardzo zbliżone wyniki w poszczególnych badaniach AURA2 [3] i AURAex [9], wyniki przedstawiono na podstawie analizy zbiorczej wraz z uwzględnieniem podziału w zależności od stopnia nasilenia danego zdarzenia [1].

Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; działania/ zdarzenia niepożądane; (n, %); populacja FAS.

Punkt końcowy	Ozymertynib		
	Analiza zbiorcza [1] N=411	AURA 2 [3] N=210	AURAx [9] N=201
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane	408 (99)	207 (99)	199 (99)
Zdarzenia niepożądane możliwe związane z zastosowanym leczeniem	367 (89)	179 (85)	185 (92)
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3	191 (46)	72 (34)	77 (38)
Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem o stopniu nasilenia ≥ 3	65 (16)	26 (12)	30 (15)
Przerwanie dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych	115 (28)	44 (21)	43 (21)
Redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych	18 (4)	6 (3)	10 (5)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	38 (9)	11 (5)	15 (7)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem	19 (5)	7 (3)	9 (4)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane*	162 (39)	52 (25)	55 (27)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem	30 (7)	11 (5)	12 (6)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	24 (6)	7 (3)	7 (3)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do zgonu	4 (1)	1 (<1)	3 (1)

*Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały również ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci.

Większość pacjentów zgłosiła wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego (99%; 408 z 411 pacjentów), a 367 (89%) zgłosiło wystąpienie zdarzenia niepożądanego, które w ocenie badacza było potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem o stopniu nasilenia ≥ 3 zgłoszono u 65 z 411 pacjentów (16%), z których najczęściej (występujące u > 5 pacjentów) raportowano: zmniejszenie liczby neutrofilii (n = 8; 2%), neutropenię (n = 7; 2%), zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej (n = 5; 1%), leukopenię (n = 5; 1%) i niedokrwistość (n = 5; 1%) [1].

Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 162 pacjentów (39%), natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem odnotowano u 30 pacjentów (7%). W sumie 38 pacjentów (9%) przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, z czego u 19

(5%) pacjentów były to zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem. Łącznie u 24 pacjentów (6%) zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu, z czego u 4 (1%) pacjentów były to zdarzenia potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem (śródmięszowa choroba płuc, n = 3; zapalenie płuc, n = 1) [1].

Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane, których związek z zastosowanym leczeniem uznano za możliwy

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; działania/ zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów; (n, %); populacja FAS (N=411) [1].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Ogółem	1 Stopnia	2 stopnia	>3 stopnia
Wysypka*	174 (42)	148 (36)	22 (5)	4 (1)
Biegunka	162 (39)	141 (34)	19 (5)	2 (<1)
Suchość skóry*	133 (32)	122 (30)	11 (3)	0 (0)
Zanokcica	133 (32)	94 (23)	39 (9)	0 (0)
Świąd	62 (15)	51 (12)	11 (3)	0 (0)
Zapalenie jamy ustnej	55 (13)	39 (9)	16 (4)	0 (0)
Spadek liczby płytek krwi	47 (11)	36 (9)	8 (2)	3 (1)

Ocena przeprowadzana przez badacza, data odcięcia danych: 1 maj 2018 roku; * kategoria obejmuje zgrupowane zdarzenia

Najczęstszymi, potencjalnie związanymi z zastosowanym leczeniem, zdarzeniami niepożądanymi były: wysypka (42%), biegunka (39%), suchość skóry (32%) i zanokcica. Większość z tych zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie (stopień 1 lub 2) [1].

Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów; (n, %); populacja FAS (N=411) [1].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Ogółem	1 Stopnia	2 stopnia	≥ 3 stopnia
Biegunka	202 (49)	169 (41)	28 (7)	5 (1)
Wysypka*	200 (49)	167 (41)	29 (7)	4 (1)
Suchość skóry *	147 (36)	134 (33)	13 (3)	0
Zanokcica *	140 (34)	99 (24)	41 (10)	0
Nudności	103 (25)	79 (19)	20 (5)	4 (1)
Spadek apetytu	102 (25)	76 (18)	22 (5)	4 (1)
Zaparcie	100 (24)	79 (19)	19 (5)	2 (<1)
Kaszel	95 (23)	74 (18)	21 (5)	0
Ból pleców	83 (20)	58 (14)	21 (5)	4 (1)
Zmęczenie	77 (19)	47 (11)	28 (7)	2 (<1)
Świąd	74 (18)	60 (15)	14 (3)	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	59 (14)	42 (10)	12 (3)	5 (1)

Działanie/zdarzenie niepożądane	Ogółem	1 Stopnia	2 stopnia	≥3 stopnia
Wymioty	69 (17)	55 (13)	10 (2)	4 (1)
Duszność	65 (16)	33 (8)	21 (5)	11 (3)
Ból głowy	65 (16)	54 (13)	9 (2)	2 (<1)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	58 (14)	32 (8)	25 (6)	1 (<1)
Ból stawów	52 (13)	42 (10)	10 (2)	0
Niedokrwistość	72 (18)	29 (7)	30 (7)	13 (3)
Zapalenie jamy ustnej	68 (17)	49 (12)	19 (5)	0
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	53 (13)	40 (10)	13 (3)	0
Bezsenność	50 (12)	42 (10)	8 (2)	0
Obrzęk obwodowy	49 (12)	38 (9)	10 (2)	1 (<1)
Ból mięśniowo-szkieletowy	46 (11)	33 (8)	12 (3)	1 (<1)
Skurcze mięśni	45 (11)	40 (10)	5 (1)	0
Gorączka	43 (10)	39 (9)	4 (1)	0
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	43 (10)	27 (7)	5 (1)	11 (3)
Trądzikopodobne zapalenie skóry	42 (10)	39 (9)	3 (1)	0
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	42 (10)	30 (7)	9 (2)	3 (1)
Zakażenie dróg moczowych	41 (10)	19 (5)	21 (5)	1 (<1)

* kategoria obejmuje zgrupowane zdarzenia

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie terapii ozymertynibem były: biegunka, wysypka, suchość skóry i zanokcica. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego wynosiła 22 dni w przypadku biegunki, 24,5 dni w przypadku wysypki, 65 dni w przypadku suchości skóry i 100,5 dnia w przypadku zanokcicy [1].

Czternastu pacjentów zgłosiło wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc, z czego w 12 przypadkach przerwano stosowanie leczenia zgodnie z protokołem badania; u 1 pacjent przerwano na jakiś czas dawkowanie ozymertynibu, a u 1 pacjenta zmodyfikowano dawkowanie leku. W 6 przypadkach wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc pacjenci zostali wyleczeni (w ciągu 28 dni od przerwaniu leczenia ozymertynibem u 4 z 6 pacjentów), w 4 przypadkach choroba doprowadziła do zgonu [1].

Wydłużenie odstępu QT zgłoszono u 21 (5%) pacjentów (o nasileniu 1 stopnia u 13 pacjentów ; o nasileniu 2 stopnia u 3 pacjentów, o nasileniu 3 stopnia u 5 pacjentów), z czego u 18 (95%) pacjentów ta nieprawidłowość ustąpiła podczas leczenia (ogółem ustąpiła u 19/21 pacjentów). W trakcie badania nie stwierdzono przypadków wystąpienia arytmii serca [1].

Zdarzenia niepożądane związane z niewydolnością serca lub kardiomiopatią wystąpiły u 9 pacjentów (2%), w tym w przypadku 7 osób raportowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca. W ocenie badacza, w przypadku wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej serca (poza jednym przypadkiem zmniejszenia frakcji wyrzutowej serca o nasileniu 3. stopnia) związek z leczeniem ozymertynibem określono jako możliwy. W sumie u 16 pacjentów (4%) odnotowano spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca o $\geq 10\%$ poniżej wartości wyjściowej oraz

bezwzględną wartość frakcji wyrzutowej lewej komory <50% w dowolnym momencie badania. U jednego pacjenta zgłoszono obrzęk płuc (2 stopnia), którego związek z leczeniem ozymertynibem badacz uznał za możliwy. U jednego pacjenta wystąpiła zastoinowa niewydolność serca, która doprowadziła do zgonu pacjenta. Zdarzenie to badacz uznał za niezwiązane z leczeniem ozymertynibem – u pacjenta już wcześniej występowała przewlekła obturacyjna choroba płuc, zatorowość, nadciśnienie tętnicze i zastoinowa niewydolność serca, w trakcie leczenia obejmującego budezonid / formoterol, losartan i furosemid [1].

Subanaliza przeprowadzona w populacji Japończyków

W publikacji referencyjnej [6] przedstawiono wyniki analizy zbiorczej danych z badań AURA2 i AURAex w predefiniowanej subpopulacji pacjentów obejmującej tylko Japończyków (N=81, z czego 35 pacjentów z badania AURAex i 46 pacjentów z badania AURA2). Oceniane punkty końcowe, metodyka, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w ramach tej subanalizy są zgodne z analizą zbiorczą przeprowadzoną dla ogólnej populacji pacjentów, przedstawionej w publikacji referencyjnej [1]. Datą odcięcia danych w analizie zbiorczej wyników dla subpopulacji Japończyków w przypadku oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu był 1 maja 2018.

Tabela 33. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; działania/ zdarzenia niepożądane oceniane przez badacza; (n, %); subpopulacja Japończyków; populacja FAS; [6].

Punkt końcowy	Ozymertynib N=81 n (%)
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane	80 (98,8)
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3	42 (51,9)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	4 (4,9)
Redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych	8 (9,9)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	11 (13,6)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane	29 (35,8)
Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem	78 (96,3)
Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem o stopniu nasilenia ≥ 3	29 (35,8)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem	7 (8,6)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem	16 (19,8)

U większości pacjentów z subpopulacji Japończyków odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (98,8%), natomiast zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 wystąpiły u 51,9% pacjentów. Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłosiło 35,8% pacjentów, a w przypadku 4,9% pacjentów zdarzenia niepożądane przyczyniły się do śmierci chorego. Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem odnotowano u 96,3% pacjentów, w przypadku 35,8% pacjentów miały one nasilenie ≥ 3 stopnia [6].

W populacji Japonii w porównaniu do ogólnej populacji pacjentów częściej raportowano występowanie:

- jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 (51,9% [6] vs 46% [1]),
- redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych (9,9% [6] vs 4% [1]),
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (13,6% [6] vs 5% [1]),
- zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem (96,3% [6] vs 16% [1]),
- jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem (19,8% [6] vs 7% [1]).

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów z subpopulacji Japończyków; (n, %); ocena przeprowadzana przez badacza; populacja FAS; [6].

Punkt końcowy	Ozymertynib (N = 81) N (%)			
	Łącznie	Stopnia 1	Stopnia 2	stopnia ≥ 3
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane oceniane przez badacza, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów				
Wysypka*	53 (65,4)	33 (40,7)	17 (21,0)	3 (3,7)
Biegunka	42 (51,9)	34 (42,0)	6 (7,4)	2 (2,5)
Zanokcica*	40 (49,4)	17 (21,0)	23 (28,4)	0
Suchość skóry*	32 (39,5)	24 (29,6)	8 (9,9)	0
Zapalenie jamy ustnej	25 (30,9)	18 (22,2)	7 (8,6)	0
Obniżona liczba białych krwinek	26 (32,1)	4 (4,9)	15 (18,5)	7 (8,6)
Obniżona liczba płytek krwi	21 (25,9)	18 (22,2)	2 (2,5)	1 (1,2)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	22 (27,2)	10 (12,3)	12 (14,8)	0
Nudności	16 (19,8)	13 (16,0)	2 (2,5)	1 (1,2)
Gorączka	16 (19,8)	14 (17,3)	2 (2,5)	0
Niedokrwistość	14 (17,3)	4 (4,9)	6 (7,4)	4 (4,9)
Zaparcia	15 (18,5)	10 (12,3)	5 (6,2)	0
Obniżona liczba neutrofilii	14 (17,3)	2 (2,5)	6 (7,4)	6 (7,4)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	13 (16,0)	9 (11,1)	2 (2,5)	2 (2,5)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	13 (16,0)	2 (2,5)	10 (12,3)	1 (1,2)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	12 (14,8)	7 (8,6)	2 (2,5)	3 (3,7)
Wymioty	12 (14,8)	10 (12,3)	1 (1,2)	1 (1,2)
Zmniejszony apetyt	10 (12,3)	4 (4,9)	4 (4,9)	2 (2,5)
Zmęczenie	9 (11,1)	6 (7,4)	2 (2,5)	1 (1,2)
Wybrane zdarzenia niepożądane				
Śródmiąższowa choroba płuc*	5 (6,2)	2 (2,5)	0	3 (3,7)
Hiperglikemia	1 (1,2)	0	1 (1,2)	0
Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	6 (7,4)	4 (4,9)	1 (1,2)	1 (1,2)

* kategoria obejmuje zgrupowane zdarzenia. W tej subanalizie odnotowano 2 przypadki pacjentów (5,7%), u których wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia 5, (z czego 2 przypadki śmiertelne w wyniku śródmiąższowej choroby płuc w badaniu AURAex).

Najczęściej występującymi w supopulacji Japończyków zdarzeniami niepożądanymi były wysypka (65,4%), biegunka (51,9%), zanokcica (49,4%), suchość skóry (39,5%), zmniejszenie liczby białych krwinek (32,1%) i zapalenie jamy ustnej (30,9%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o stopniu nasilenia ≥ 3 były: zmniejszenie liczby białych krwinek (8,6%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (7,4%), a następnie niedokrwistość (4,9%), wysypka (3,7%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (3,7%) [6].

Należy zaznaczyć, że w przypadku populacji japońskiej w porównaniu do ogólnej populacji pacjentów obserwowano prawie dwukrotnie większy odsetek pacjentów, u których wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc (6,2% [6] vs 3,4% [1])

Subanaliza efektów leczenia w ośrodkowym układzie nerwowym

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; działania/ zdarzenia niepożądane; (n, %); subpopulacja pacjentów z przerzutami do OUN przed rozpoczęciem badania, z co najmniej jedną mierzalną zmianą w obrębie OUN, u których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie w obrębie OUN; [4]

Punkt końcowy	Ozymertynib N=50 N (%)
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane	50 (100)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	43 (86)
Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3	19 (38)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem o stopniu nasilenia ≥ 3	6 (12)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	1 (2)
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, związane z zastosowanym leczeniem, prowadzące do zgonu	1 (2)

Wszyscy pacjenci z analizowanej subpopulacji chorych zgłosili wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego, a w przypadku 43 (86%) pacjentów, badacz określił raportowane zdarzenia niepożądane jako zdarzenia potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, możliwie związane z zastosowanym leczeniem, odnotowano u sześciu pacjentów (12%). U jednego pacjenta (2%) wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc o 3 stopniu nasilenia, w wyniku której nastąpił zgon pacjenta (w ocenie badacza zdarzenie to było potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem) [4].

Profil bezpieczeństwa ozymertynibu w subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN był zasadniczo zgodny z profilem bezpieczeństwa określonym dla ogólnej populacji pacjentów, a nawet w niektórych aspektach bardziej korzystny – w populacji japońskiej w porównaniu do ogólnej populacji pacjentów rzadziej raportowano występowanie:

- jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 (38% [4] vs 46% [1]),
- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (2% [4] vs 6% [1]),
- zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem o stopniu nasilenia ≥ 3 (12% [4] vs 16% [1]).

8. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSEO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU II LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNIANIU DO DWULEKOWEJ CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA PLATYNIE

Biorąc pod uwagę m.in. wyniki badań AURA2 i AURAex wskazujące, że efektywność kliniczna ozymertynibu stosowanego w \geq III linii leczenia jest porównywalna z efektywnością ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia:

- czas przeżycia całkowitego (porównanie II vs \geq III linia leczenia): 26,5 miesięcy (95%CI: 24,0-31,7 miesięcy) vs 26,8 miesięcy (95%CI: 22,1-29,9 miesięcy) [analiza zbiorcza [1]],
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (porównanie II vs \geq III linia leczenia): 11,1 miesięcy (95%CI: 9,0-15,1 miesięcy) vs 12,5 miesięcy (95%CI: 11,1; 15,1 miesięcy) [analiza zbiorcza [1]],
- wskaźnik odpowiedzi na leczenie (porównanie II vs \geq III linia leczenia): 73% (60-83) vs 69% (61-77) [badanie AURA2 [3]] oraz 62% (49-74) vs 61 (53-70) [badanie AURAex [9]],
- odsetek pacjentów żyjących (porównanie II vs \geq III linia leczenia): po 12 miesiącach: 83% (95% CI: 75%;88%) vs 78% (95% CI: 73%;83%); po 24 miesiącach: 59% (95% CI: 50%;67%) vs 53% (95% CI: 47%;59%), po 36 miesiącach: 36 miesięcy: 37% (95% CI: 29%;46%) vs 37% (95% CI: 32%;43%) [analiza zbiorcza [1]],

zdecydowano o przedstawieniu w niniejszym opracowaniu również wyników randomizowanego badania AURA3 [10]-[15], bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną ozymertynibu (II linia leczenia) względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie w populacji pacjentów z NDRP, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Badanie AURA3 [10]-[15] jest wielośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym III fazy, porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu względem chemioterapii dwulekowej opartej na platynie. Badanie AURA3 jest w toku (planowana data zakończenia badania to 31 grudnia 2021 roku), w odnalezionych referencjach przedstawiono wyniki analizy śródkresowej, dla której data odcięcia to 15 kwietnia 2016 roku. Dodatkowo w przypadku analizy ogólnego przeżycia, dostępne są dane z abstraktu konferencyjnego, w którym datą odcięcia był 15 marca 2019 roku [11]. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dotyczące ogólnej populacji pacjentów biorących udział w badaniu AURA3.

W badaniu AURA3 uczestniczyli dorośli pacjenci z potwierdzonym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym niepłaskonabłonkowym NDRP, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI w ramach I linii leczenia, z obecną mutacją T790M w genie *EGFR*.

W ramach badania przeprowadzono centralną randomizację przy wykorzystaniu systemu IVRS (ang. *interactive voice response system*), ze stratyfikacją ze względu na rasę/pochodzenie azjatyckie i nieazjatyckie. Do badania łącznie włączono 419 pacjentów, z czego 279 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy stosującej ozymertynib w dawce 80 mg/dzień, a 140 pacjentów losowo przydzielono do grupy kontrolnej stosującej pemetreksed (dożylnie, w dawce 500 mg/m²) w skojarzeniu z karboplatiną w dawce obliczanej za pomocą wzoru Calverta z docelową wartością AUC równą 5 (69% pacjentów) lub w skojarzeniu z cisplatiną w dawce 75 mg/ m² (31% pacjentów).

Ozymertynib stosowano do momentu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Natomiast czas leczenia dwulekową chemioterapią opartą na platynie był ograniczony do 6 cykli (każdy cykl trwał 21 dni) lub wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

W czasie trwania badania w grupie stosującej ozymertynib u 27% pacjentów konieczna była modyfikacja dawkowania ozymertynibu (przerwa w stosowaniu leku lub redukcja dawki), natomiast w grupie kontrolnej (chemioterapia oparta na platynie w skojarzeniu z pemetreksedem) u przynajmniej 42% pacjentów wystąpiło opóźnienie w podaniu pemetreksedu. W obu grupach w większości przypadków powodem wymienionych modyfikacji było wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Porównywane grupy były dobrze zbilansowane pod względem mediany wieku, odsetka mężczyzn, odsetków poszczególnych ras, stopnia sprawności wg WHO, typu histologicznego NDRP i odsetka pacjentów palących kiedykolwiek papierosy. W obu grupach prawie wszyscy pacjenci otrzymywali w ramach prowadzonego badania ozymertynib w ramach II a nie III linii leczenia (96%). Najczęściej stosowanym uprzednio lekiem z grupy EGFR-TKI był gefitynib, rzadziej erlotynib oraz afatynib.

W tabeli poniżej przedstawiono skrócony opis metodyki badania AURA3, natomiast szczegółowy opis wraz z charakterystyką wyjściową pacjentów znajduje się w Aneksie do opracowania (rozd. 19.4).

Tabela 36. Opis metodyki badania AURA3 [10]–[15].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p> <p style="text-align: center;"><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP; - stopień zaawansowania w stopniu zaawansowania IIIB lub IV; - radiologicznie potwierdzona progresja choroby, występująca po stosowaniu w I linii leczenia inhibitora EGFR (EGFR TKI) oraz brak późniejszego leczenia; - potwierdzona diagnoza niepłaskonabłonkowego NDRP (możliwość stosowania dwulekowej chemioterapii z zastosowaniem pemetreksedu); - potwierdzona mutacja EGFR z określoną wrażliwością na EGFR TKI; - potwierdzona centralnie (za pomocą cobas EGFR Mutation Test) mutacja T790M; - stan sprawności 0 lub 1 wg kryteriów WHO bez pogorszenia w ciągu ostatnich 2 tygodni oraz minimalny przewidywany pozostały czas życia; - obecność co najmniej jednej zmiany nowotworowej nie poddawanej naświetleniu; - stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji.

Opis metodyki badania	
	<p style="text-align: center;"><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -wcześniejsza neoadjuwantowa lub adjuwantowa chemioterapia stosowana w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia I linii z zastosowaniem EGFR TKI; -stosowanie wcześniej >I linii leczenia zaawansowanego NDRP; -stosowanie zarejestrowanego EGFR TKI (np. erlotynibu, gefitynibu, afatynibu) w ciągu 8 dni lub w przybliżeniu przez okres pięciokrotności połowy życia przed otrzymaniem pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu; -stosowanie jakiegokolwiek leczenia eksperymentalnego lub innych leków przeciwnowotworowych z poprzednio stosowanego schematu leczenia lub innego badania w ciągu 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu; -wcześniejsze stosowanie ozymertynibu lub innego EGFR 3 generacji; -stosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu przerzutów do OUN w ciągu 4 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; -poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni przed randomizacją; -radioterapia ponad 30% szpiku kostnego lub z szerokim zakresem promieniowania w ciągu 4 tygodni od włączenia do badania; -stosowanie obecnie (lub brak możliwości przerwania stosowania co najmniej 1 tydzień przed podaniem pierwszej dawki ozymertynibu) leków lub suplementów ziołowych, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4; -wszelkie zdarzenia niepożądane wynikające wcześniejszej terapii większe niż stopień CTCAE 1 (z wyjątkiem łysienia w stopniu 2) w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu; -wszelkie objawy ciężkich lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych, w tym niekontrolowane nadciśnienie i aktywne skłonności do krwawień, które w ocenie badacza sprawiają niepożądane w badaniu lub które mogłyby zagrozić zgodności z protokołem, lub aktywnego zakażenia, w tym zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C oraz HIV; -nudności i wymioty, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, niezdolność do połykania preparatu lub istotna resekcja jelita, która wyklucza odpowiednią absorpcję ozymertynibu; -nieodpowiednie parametry kardiologiczne (w tym właściwe parametry odstępu QT); -niewłaściwa wydolność narządowa i nieprawidłowe parametry laboratoryjne; -nadwrażliwość na którykolwiek stosowany w badaniu lek; -przeciwwskazania do stosowania pemetreksedu; cisplatyny lub karboplatyny, <ul style="list-style-type: none"> -karmienie piersią; -przebyte przeszczep szpiku kostnego.
Randomizacja	Przeprowadzono centralną randomizację przy wykorzystaniu systemu IVRS (ang. <i>interactive voice response system</i>), ze stratyfikacją ze względu na rasę/pochodzenie azjatyckie i nieazjatyckie.
Populacja	Pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M, po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI w ramach I linii terapii.
Grupa badana	Ozymertynib, N=279.
Grupa kontrolna	Dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny (pemetreksed + karboplatyna lub cisplatyna); N=140.
Cross-over	82/136 (60%) pacjentów stosujących dwulekową chemioterapię opartą na związkach platyny, i u których wystąpiła progresja choroby rozpoczęło leczenie ozymertynibem (pacjenci zostali wcześniej poddani ocenie niezależnej komisji, a przejście do grupy stosującej ozymertynib było możliwe co najmniej 14 dni od ostatniej dawki chemioterapii).
Okres leczenia i obserwacji	<p>Po randomizacji pacjenci otrzymywali ozymertynib do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie ozymertynibem trwało średnio 8,6 miesiąca (mediana: 8,1 miesiąca; zakres: 0,2-18,5 miesiąca).</p> <p>Natomiast w przypadku leczenia pemetreksedem w skojarzeniu z karboplatyną lub cisplatyną terapię kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub otrzymania 6 cykli leczenia. Chemioterapię podawano przez średnio 4,8 miesiąca (mediana: 4,2 miesiąca; zakres: 0,4-14,5 miesiąca) – mediana cykli pemetreksedu wynosiła 6 (mediana czasu leczenia podtrzymującego wynosiła 3,1 miesiąca - ± 4 cykle), mediana cykli cisplatyny oraz karboplatyny wynosiła 4.</p> <p>Pacjenci mogli otrzymywać stosowane w badaniu leczenie również po wystąpieniu progresji tak długo, jak stosowanie tego leczenia przyniosło pacjentom korzyść kliniczną.</p> <p>Punkt odcięcia danych to 15 kwietnia 2016 roku dla analizy PFS (analiza ostateczna), a w przypadku oceny OS - 09.2016 (I analiza pośrednia), w przypadku finalnej analizy, której wyniki przedstawiono w referencji [11] – 15 marca 2019 roku.</p>
Dawka	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę [^] . Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Tagrisso®. Pemetreksed w dawce 500 mg/m ² , dożylnie w skojarzeniu z karboplatyną (docelowy obszar ciała poniżej AUC5) lub w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 75 mg/m ² . Schemat otrzymywano co 3 tygodnie, do momentu otrzymania 6 cykli leczenia. Pacjenci po 4 cyklach, u których nie

Opis metodyki badania	
	wystąpiła progresja choroby mogli otrzymywać leczenie podtrzymujące pemetreksedem zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem.
Utrata z badania/nieukończenie udziału w badaniu	Nieukończenie badania z powodu nieotrzymania zaplanowanego leczenia: -ozymertynib: 0/279 (0%) -pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna: 4/140 (3%) Przerwanie terapii: -ozymertynib: 113/279 (41%) – obiektywna progresja choroby 77/279 (28%), zdarzenia niepożądane 18/279 (6%), decyzja pacjenta 9/279 (3%), inna przyczyna 8/279 (3%), poważne nieprzestrzeganie protokołu badania 1/279 (<1%), -pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna: 120/136 (88%) – obiektywna progresja choroby 83/136 (61%), zdarzenia niepożądane 15/136 (11%), osiągnięcie maksymalnej liczby cykli chemioterapii 10/136 (7%), decyzja pacjenta 9/140 (7%), inna przyczyna 3/136 (2%)
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Czas przeżycia wolny od progresji; PFS	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn przy braku progresji, niezależnie od wycofania z badania lub leczenia za pomocą innej terapii przeciwnowotworowej przed wystąpieniem progresji.
Czas przeżycia całkowitego	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	Odsetek pacjentów poddanych randomizacji z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie w czasie co najmniej 1 wizyty.
Czas do odpowiedzi na leczenie	Czas od randomizacji do pierwszej, udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas od pierwszej, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu przy braku progresji.
Wskaźnik kontroli choroby	Odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie obejmującą: całkowitą odpowiedź na leczenie, częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizacją choroby trwającą ≥ 6 tygodni.
Obkurczenie guza	Bezwzględna zmiana oraz zmiana procentowa zmiana sumarycznej wielkości guza względem wartości wyjściowych.
Jakość życia	Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 items (QLQ-C30)</i> oraz kwestionariusza <i>Lung Cancer 13 items (QLQ-LC13)</i> .
Profil bezpieczeństwa	Działania/ zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami <i>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> wersja 4.0. W czasie trwania badania klinicznego wykonywano: badania biochemiczne, hematologiczne, analizę moczu, parametrów życiowych, wagę, badanie elektrokardiograficzne, ocenę stanu sprawności (ang. <i>Performance Status</i>) według klasyfikacji <i>World Health Organization (WHO)</i> co 3 tygodnie oraz badanie lewokomorowej frakcji wyrzutowej serca, przeprowadzane co 12 tygodni. Określone działania/ zdarzenia niepożądane oraz ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane były raportowane indywidualnie przez pacjentów i klasyfikowane zgodnie z stopniem nasilenia wg CTCAE (wersja 4.0).
Metodyka oceny punktów końcowych	
Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> , ITT). Poza przeżyciem wolnym od progresji, również przeżycie całkowite oraz odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (ang. <i>modified intention to treat</i> , mITT), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.	

^ możliwa redukcja dawki ozymertynibu do 40 mg/dobę; jak również poszczególnych leków stosowanych w ramach chemioterapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu AURA3 było przeżycie wolne od progresji (PFS), oceniane przez badacza, zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. **Drugorzędowe punkty końcowe** obejmowały: odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite, zmniejszenie się guza, profil bezpieczeństwa oraz jakość życia.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji pacjentów zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*, ITT). Poza przeżyciem wolnym od progresji, również przeżycie całkowite oraz odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (ang. *modified intention to treat*, mITT), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Ocenę zdarzeń niepożądanych przeprowadzono w oparciu o kryteria CTCAE w wersji 4.0, a jakość życia chorych oceniono za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ oraz EORTC QLQ-*Lung Cancer 13 items*.

8.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU II LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO DWULEKOWEJ CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA PLATYNIE

Czas przeżycia całkowitego

Czas przeżycia całkowitego określano od daty randomizacji do zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

Dane dotyczące przeżycia całkowitego pochodzą z I analizy pośredniej (mediana okresu obserwacji: 8,3 miesiąca, punkt odcięcia danych: 15 kwietnia 2016 roku) [10], oraz z kolejnej analizy przeprowadzonej z datą odcięcia 15 marca 2019 [11].

W chwili pierwszego odcięcia danych (15 kwietnia 2016 roku), odnotowano 61 zgonów (15%), w tym 13% wśród osób leczonych ozymertynibem oraz 19% w grupie stosującej pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna. Wykazanie wpływu ozymertynibu na czas przeżycia całkowitego był utrudniony ze względu na przechodzenie pacjentów z grupy stosującej chemioterapię do grupy stosującej ozymertynib (*cross over* w przypadku 60% chorych grupy stosującej chemioterapię opartą na platynie). Należy jednak zaznaczyć, że chorzy z grupy stosującej chemioterapię (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), po rozpoczęciu leczenia dalej doświadczali korzyści z leczenia (77% pacjentów było dalej leczonych ozymertynibem w momencie punktu odcięcia danych, czas trwania ekspozycji na leczenie wynosił 0,1-12,5 miesiąca, a mediana 4,2 miesiąca [10]).

Tabela 37. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT; data odcięcia danych: 15 marca 2019 roku; [11].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=140	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia całkowitego [miesiące] (mediana; 95%CI)	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8)	0,87 [0,67; 1,12]	0,277

* dane przedstawione w publikacji referencyjnej

W momencie drugiego odcięcia danych (15 kwietnia 2019 roku); 99 pacjentów (71%) przeszło do grupy stosującej ozymertynib, zmarło 188 pacjentów (67%) w grupie ozymertynibu w porównaniu do 93 pacjentów (66%) w grupie stosującej chemioterapię, w tym 66/99 (67%) pacjentów po cross over. Mediana OS w przypadku ozymertynibu wynosiła 26,8 mies. (95% CI: 23,5; 31,5), a w przypadku chemioterapii 22,5 mies. (95% CI: 20,2; 28,8). Natomiast współczynnik ryzyka (HR) wyniósł 0,87 (95% CI: 0,67; 1,12; p = 0,277). Wskaźniki przeżycia w 24 miesiącu badania wynosiły 55% (ozymertynib) vs 43% (chemioterapia pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), a po 36 miesiącu wynosiły odpowiednio 37% vs 30% [11]. W referencji [11] nie przedstawiono informacji czy przeprowadzona analiza OS uwzględniła korektę potencjalnie zakłócającego wpływu cross-over.

Przeżycie wolne od progresji

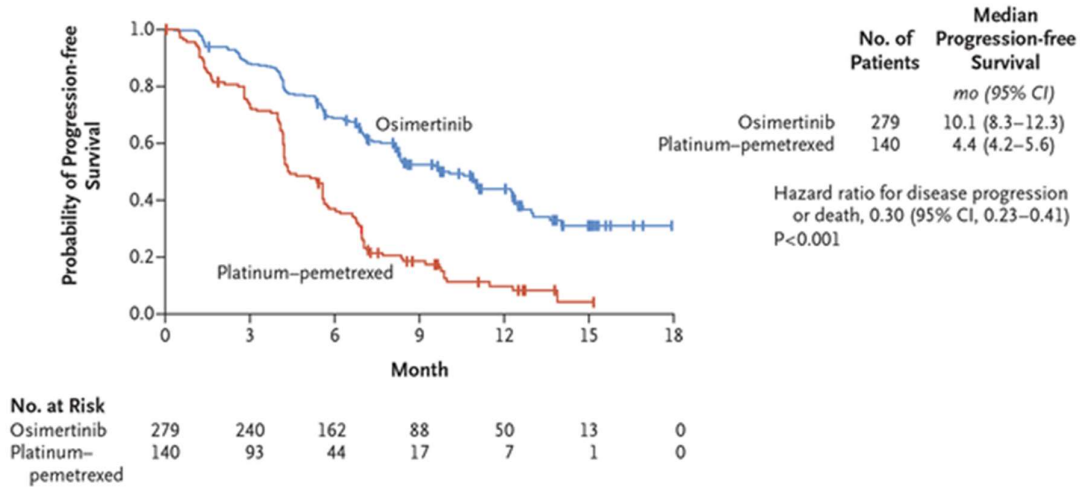
Mediana okresu obserwacji wynosiła 8,3 miesiąca. W momencie odcięcia danych u 140 pacjentów (50%) w grupie stosującej ozymertynib i u 110 pacjentów (79%) w grupie stosującej chemioterapię opartą na platynie w skojarzeniu z pemetreksedem odnotowano kwalifikujące się do analizy zdarzenia, przy czym 129 osób (46%) w grupie badanej i 104 osób (74%) w grupie kontrolnej miało progresję, reszta zmarła bez jej radiologicznych oznak [10].

Tabela 38. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas przeżycia wolnego od progresji (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT; data odcięcia danych: 15 kwietnia 2016 roku; [10].

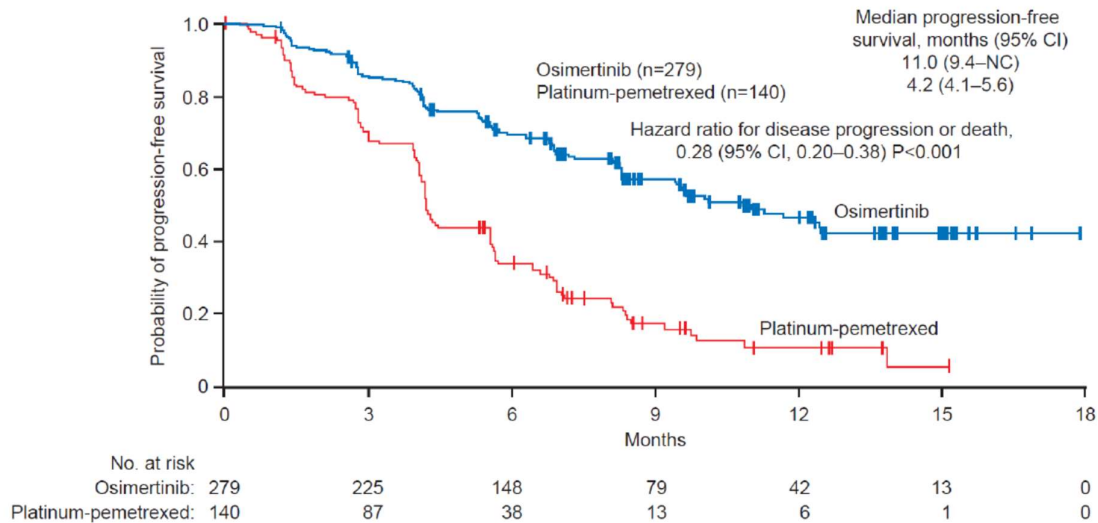
Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=140	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia wolnego od progresji w ocenie badacza [miesiące] (mediana; 95%CI)	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)	0,30 (0,23; 0,41)^	<0,001
Czas przeżycia wolnego od progresji w ocenie niezależnej komisji [miesiące] (mediana; 95%CI)	11,0 (9,4; NC)	4,2 (4,1; 5,6)	0,28 (0,20; 0,38)^	<0,001

* dane przedstawione w publikacji referencyjnej, NC-nie do obliczenia (*not calculable*); ^HR po dostosowaniu dla rasy azjatyckiej i nieazjatyckiej

Patients in Intention-to-Treat Population



Wykres 5. Czas przeżycia wolny od progresji, zgodnie z oceną badaczy w populacji ITT oszacowany metodą Kaplana Meiera; [10].



Wykres 6. Czas przeżycia wolny od progresji, zgodnie z oceną BICR w populacji ITT oszacowany metodą Kaplana Meiera; [10].

W badaniu wykazano, że przedziały ufności dla mediany przeżycia wolnego od progresji grupy badanej i grupy kontrolnej nie nachodzą na siebie zarówno w ocenie badacza, jak i w analizie wrażliwości w wykonaniu centralnej, zaślepionej, niezależnej komisji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu z chemioterapią (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) wiązało się z uzyskaniem istotnego statystycznie wydłużenia

czasu wolnego od progresji choroby. W grupie pacjentów leczonych ozymertynibem mediana czasu wolnego od progresji była ponad 2-krotnie dłuższa od mediany obserwowanej w grupie kontrolnej [10].

Tabela 39. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas przeżycia wolnego od progresji; populacja ITT; data odcięcia danych: 15 kwietnia 2016 roku; [10].

Punkt końcowy	Ocena	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=140
Pacjenci bez progresji choroby po 6 miesiącach badania (n,%; [95%CI])	Badacz	193 [^] ; 69% [63;74]	97 [^] ; 37% [29; 45]
	Niezależna komisja	195 [^] ; 70% [64;75]	48 [^] ; 34% [26;43]
Pacjenci bez progresji choroby po 12 miesiącach badania (n,%; [95%CI])	Badacz	123 [^] ; 44% [37;51]	14 [^] ; 10% [5;17]
	Niezależna komisja	131 [^] ; 47% [39; 54]	15 [^] ; 11% [6;19]

[^]dane obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; mediana okresu obserwacji wynosiła 8,3 miesiąca. Wartość odsetków pacjentów wolnych od progresji choroby estymowano z krzywej Kaplana-Meiera.

Analiza wykazała, że odsetek pacjentów pozostających przy życiu i wolnych od progresji choroby w grupie stosującej ozymertynib był znacznie większy niż w grupie stosującej chemioterapię (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) [10].

Analizę PFS przeprowadzono również w predefiniowanych grupach pacjentów (rasa azjatycka i nieazjatycka oraz pacjenci z mutacją T790M potwierdzoną zarówno w badaniu guza, jak i osocza oraz pacjenci z przerzutami do OUN), a także w kilku niepredefiniowanych podgrupach, w tym o nieznanym wyniku randomizacji. Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 40. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas przeżycia wolny od progresji choroby; subpopulacje pacjentów wyodrębnione pod względem cech demograficznych i klinicznych; [10].

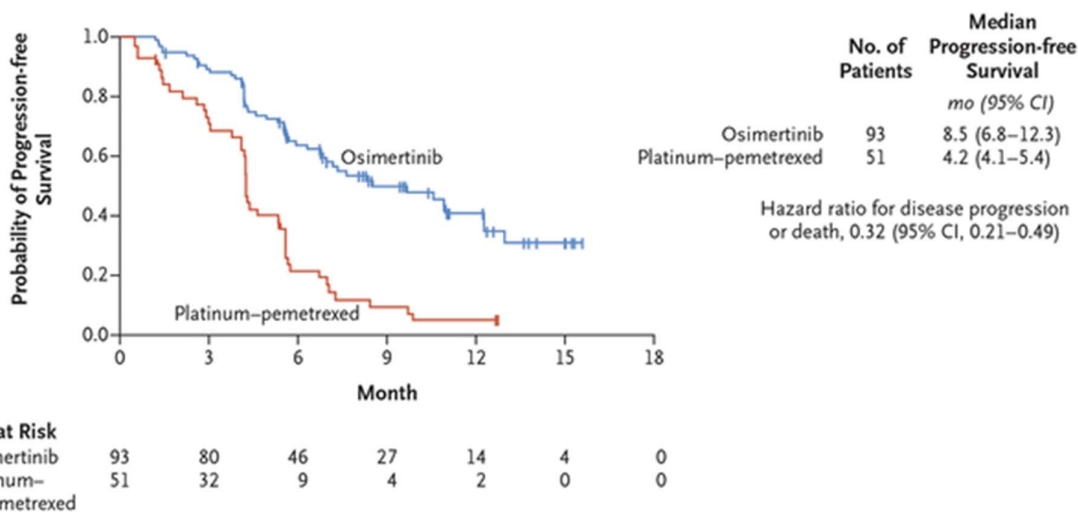
Subpopulacje pacjentów		Liczba pacjentów	HR [95% CI]*	Wartość p dla interakcji*
Ogółem	Model proporcjonalnego hazardu Coxa	419	0,37 [0,29; 0,48]	0,312
	Test log-rank	419	0,30 [0,23; 0,41]	
Rasa	Rasa azjatycka	274	0,32 [0,24; 0,44]	0,147
	Rasa nieazjatycka	145	0,48 [0,32; 0,75]	
Płeć	Mężczyźni	150	0,43 [0,28; 0,65]	0,381
	Kobiety	269	0,34 [0,25; 0,47]	
Wiek [#]	<65 lat	242	0,38 [0,28; 0,54]	0,676
	≥65 lat	177	0,34 [0,23; 0,50]	
Lokalizacja mutacji EGFR	Ekson 19	279	0,34 [0,24; 0,46]	0,263
	L858R	128	0,46 [0,30; 0,71]	
	<6 miesięcy	24	NC	bd

Subpopulacje pacjentów		Liczba pacjentów	HR [95% CI]*	Wartość p dla interakcji*
Czas trwania poprzedniej terapii TKI EGFR#	≥6 miesięcy	395	0,39 [0,30; 0,51]	
Przerzuty do OUN	Tak	144	0,32 [0,21; 0,49]	0,411
	Nie	275	0,40 [0,29; 0,55]	
Palenie papierosów	Tak	136	0,40 [0,27; 0,62]	0,700
	Nie	283	0,36 [0,26; 0,49]	
Mutacja T790M potwierdzona zarówno w badaniu guza, jak i osocza		172	0,42 (0,29; 0,61)	bd
Mutacja T790M potwierdzona tylko w badaniu guza, pacjenci o nieznanym statusie mutacji i pacjenci włączeni omyłkowo#		247	bd	

*dane przedstawione w publikacji referencyjnej; mediana okresu obserwacji wynosiła 8,3 miesiąca; NC-nie do obliczenia (*not calculable*); bd-brak danych; #-grupy o nieznanym wyniku randomizacji

Efekty terapeutyczne w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, we wszystkich subpopulacjach pacjentów były spójne i wskazywały na przewagę ozymertynibu.

Patients with CNS Metastases

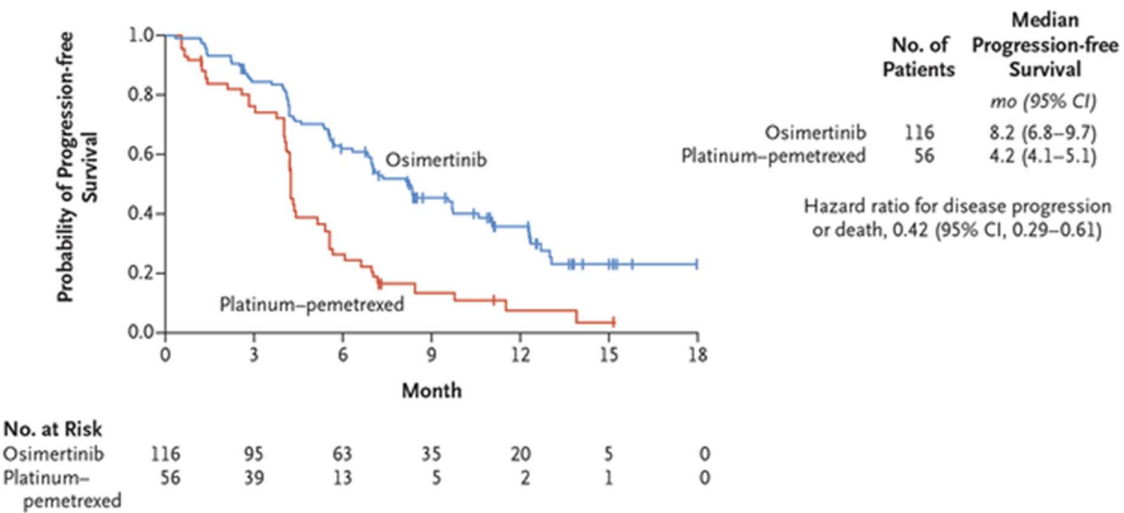


Wykres 7. Czas przeżycia wolny od progresji, zgodnie z oceną badacza w populacji pacjentów z przerzutami do OUN oszacowany metodą Kaplana Meiera; [10].

W przypadku pacjentów z przerzutami do OUN (mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 8,5 miesiąca w grupie stosującej ozymertynib vs. 4,2 miesiąca w grupie stosującej pemetreksed z cisplatyną/karboplatiną (HR=0,32; 95% CI:0,21;0,49).

Współczynnik ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji wynosił 0,34 (95% CI, 0,24 do 0,46) wśród pacjentów z delecją 19 eksonu EGFR i 0,46 (95% CI, 0,30 do 0,71) wśród osób z mutacją EGFR L858R. Wśród pacjentów azjatyckich współczynnik ryzyka dla przeżycia bez progresji wynosił: 0,32 (95% CI, 0,24 do 0,44), w porównaniu z 0,48 (95% CI, 0,32 do 0,75) wśród populacji pacjentów o innym pochodzeniu niż azjatyckie.

Patients with EGFR T790M–Positive Status in Both Tumor and Plasma



Wykres 8. Czas przeżycia wolny od progresji, zgodnie z oceną badacza w populacji pacjentów z mutacją T790M w genie *EGFR*, potwierdzoną zarówno w badaniu osocza jak i tkanki guza, oszacowany metodą Kaplana Meiera; [10].

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów z obecną mutacją T790M wynosiła 8,2 miesiąca w grupie ozymertynibu w porównaniu do 4,2 miesiąca w grupie stosującej cisplatynę/karboplatinę z pemetreksedem (HR=0,42; 95% CI: 0,29;0,61) [10].

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie

Odsetek osób z obiektywną odpowiedzią na leczenie w grupie stosującej ozymertynib był ponad 2-krotnie większy niż w grupie stosującej chemioterapię cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed [10].

Tabela 41. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; odpowiedź na leczenie (n, %, 95% CI); populacja ITT [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=140	RR / OR [95% CI]	Wartość p*	NNT/NNH
Obiektywna odpowiedź na leczenie – n/N (%)	197/279 (71%)	44/140 (31%)	RR=2,25 [1,74; 2,9]** OR=5,39 [3,47; 8,48]*	<0,001*	NNT=3 [3;4]

* dane przedstawione w publikacji [10]. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza, wykazała istotną statystycznie (p<0,001) przewagę ozymertynibu w porównaniu do chemioterapii (cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed) pod względem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Parametr NNT wyniósł 3 [95%CI: 3; 4].

W grupie stosującej ozymertynib najczęściej raportowano wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie, która wystąpiła u 69% osób badanych, zatem istotnie statystycznie ponad dwukrotnie częściej niż w grupie kontrolnej (30%).

Co istotne, stosowanie ozymertynibu prowadziło też do istotnie statystycznie rzadszych stabilizacji choroby trwających 6 miesięcy lub dłużej, w porównaniu do grupy kontrolnej.

W badaniu wykazano także istotnie statystycznie mniej przypadków progresji choroby w grupie ozymertynibu niż w grupie chemioterapii. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w obu grupach wyniosła nieco ponad 6 tygodni (równym interwałem wykonywanych badań monitorujących). Wśród pacjentów, którzy do momentu odcięcia danych mieli niepotwierdzoną ORR, w grupie ozymertynibu progresja choroby lub śmierć wystąpiła u 88 osób (ze 197 – 45%), a w grupie chemioterapii – 36 (z 44 – 82%).

Tabela 42. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; wskaźniki poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie; ocena badacza; populacja ITT [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=140	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT
Całkowita odpowiedź na leczenie – n/N (%)	4/279 (1%)	2/140 (1%)	1,00 [0,19; 5,41]	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie – n/N (%)	193/279 (69%)	42/140 (30%)	2,31 (1,77; 3,01)	<0,05	NNT=3 [3;4]
Stabilna choroba (po ≥6 tygodniach od randomizacji) – n/N (%)	63/279 (23%)	60/140 (43%)	0,53 [0,39;0,70]	<0,05	NNT=5 [4;10]
Progresja choroby – n/N (%)	18/270 (6%)	26/140 (19%)	0,35 [0,20; 0,61]	<0,05	NNT=9 [6;20]
Progresja choroby wg kryteriów RECIST – n/N (%)	15/279 (5%)	22/140 (16%)	0,34 [0,18; 0,63]	<0,05	NNT=10 [6;27]
Zgon – n/N (%)	3/279 (1%)	4/140 (3%)	0,38 [0,09; 1,66]	>0,05	-
Brak oceny odpowiedzi na leczenie – n/N (%)	1/279 (<1%)	10/140 (7%)	ND	ND	ND

* dane przedstawione w publikacji [10]. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ND- nie dotyczy

Przeprowadzona analiza wykazała, że w grupie leczonej ozymertynibem w porównaniu do grupy stosującej chemioterapię (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) odnotowano:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższe ryzyko progresji (parametr NNT wyniósł 9 [6;20]) oraz stabilizacji choroby (parametr NNT wyniósł 5 [4;10]),
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większy odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (parametr NNT wyniósł 3 [3;4]),
- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz liczby zgonów.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 6,1 tygodnia (brak możliwości oszacowania 95% CI) w grupie badanej, w której stosowano ozymertynib oraz 6,4 tygodnia (95%CI: 6,3; 7,0) w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna). W przypadku 82% (161/197) pacjentów stosujących ozymertynib i 66% (29/44) pacjentów stosujących chemioterapię (pemetreksed + cisplatyna/ karboplatyna) odpowiedź na leczenie wystąpiła w okresie ≤ 6 tygodni od randomizacji [10].

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi na leczenie obliczono przy użyciu metody Kaplan-Meiera na podstawie czasu wystąpienia pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie oraz czasu wystąpienia progresji choroby lub ostatniej przeprowadzonej oceny według kryteriów RECIST w przypadku pacjentów u których nie wystąpiła progresja choroby.

Tabela 43. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana, 95% CI, zakres [miesiące]); ocena badacza; populacja ITT [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=140	Współczynnik czasu trwania [^] [95%CI]	Wartość p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	9,7 [95%CI: 8,3; 11,6]	4,1 [95% CI: 3,9; 5,6]	6,22 [4,04; 9,57]	<0,001

[^]-współczynnik oczekiwanego czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (współczynnik EDOR; ang. *ratio of expected duration of response*)

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,7 miesiąca [95%CI: 8,3; 11,6] w grupie badanej, w której stosowano ozymertynib oraz 4,1 miesiąca [95% CI: 3,9; 5,6] w grupie kontrolnej stosującej chemioterapię (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna), a więc była ponad 2-krotnie dłuższa w przypadku leczenia ozymertynibem. Wykazano, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do chemioterapii (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) wiązało się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie.

Tabela 44. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas trwania odpowiedzi na leczenie; ocena badacza; populacja pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie					
>6 miesięcy – n/N (%)	96/197 (49%)	12/44 (27%)	1,79 [1,13;3,03]	$p < 0,05$	5 [3;19]

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie					
>9 miesięcy – n/N (%)	56/197 (28%)	4/44 (9%)	3,13 [1,30; 8,09]	p<0,05	6 [4;16]
>12 miesięcy – n/N (%)	21/197 (11%)	1/44 (2%)	6,48 [1,21; 37,34]	p<0,05	8 [5;43]

*obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do chemioterapii (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) wiązało się z większym (istotnym statystycznie, $p<0,05$) prawdopodobieństwem trwania odpowiedzi na leczenie przez: >6, 9, 12 miesięcy od rozpoczęcia badania (parametr NNT [95%CI] dla danych wartości czasowych wyniósł odpowiednio: 5 [3;9]; 6 [4;16], 8 [5;43]).

Wskaźnik kontroli choroby

Wskaźnik kontroli choroby definiowano jako odsetek pacjentów, u których raportowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby trwającą ≥ 6 tygodni przed wystąpieniem jakiegokolwiek zdarzenia wskazującego na progresję.

Wskaźnik kontroli choroby w ocenie badaczy wyniósł 93% [95% CI: 90; 96] w grupie badanej, w której stosowano ozymertynib oraz 74% [95% CI: 66; 81] w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) [10].

Tabela 45. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; wskaźnik kontroli choroby (n, %, 95% CI); populacja ITT [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=140	OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Wskaźnik kontroli choroby	259* (93%) [95% CI: 90; 96]	104* (74%) [95% CI: 66; 81]	1,25 [1,14;1,40]	<0,05	5 [4;9]

*obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Analiza przeprowadzona przez badaczy wykazała, że stosowanie ozymertynibu wiązało się z istotną statystycznie ($p<0,05$) większą szansą uzyskania kontroli choroby w porównaniu do chemioterapii (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) w ogólnej populacji pacjentów włączonych do badania.

Zmniejszenie wielkości guza

Tabela 46. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; zmniejszenie wielkości guza (średnia zmiana \pm SD); populacja ITT [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N= 140	LSM (95% CI)*	Wartość p*
Średnia zmiana wielkości guza względem wartości wyjściowej (%)	-46 \pm 30	-24 \pm 29	-22% (-28;-16)	p<0,001

*dane przedstawione w publikacji referencyjnej. LSM – analiza metodą najmniejszych kwadratów.

Średnia procentowa zmiana wielkości guza wynosiła -46% (SD=30) w grupie badanej otrzymującej ozymertynib oraz 24% (SD=29) w grupie kontrolnej, w której stosowano chemioterapię (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna). Różnica zmian między grupami była statystycznie istotna na korzyść terapii ozymertynibem (różnica zmian – 22%; **p= <0,001**).

Jakość życia

Jakość życia w badaniu AURA3 oceniano przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz kwestionariusza EORTC-QLQ-LC13. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, niezależnie od umiejscowienia nowotworu, z kolei kwestionariusz EORTC-QLQ-LC13 jest stosowany równolegle z kwestionariuszem podstawowym w konkretnym rozpoznaniu raka płuca. W badaniu AURA3 przeanalizowano jakość życia pod względem konkretnych parametrów związanych z chorobą, takich jak: utrata apetytu, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, kaszel i duszność.

Tabela 47. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; jakość życia (średnia zmiana \pm SD); populacja ITT [10].

Kwestionariusz	Parametr	Grupa badana Ozymertynib - Średnia zmiana^	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna - Średnia zmiana^	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana nasilenia określonych parametrów związanych z jakością życia oceniana za pomocą kwestionariusza QLQ-C30	Utrata apetytu	-5,51	2,73	-8,24 (-12,88; -3,60)	<0,001
	Zmęczenie	5,68	4,71	-10,39 (-14,55–6,23)	<0,001
Zmiana nasilenia określonych parametrów związanych z jakością życia oceniana za	Kaszel	-12,22	-6,69	-5,53 (-8,89;-2,17)	=0,001
	Ból w klatce piersiowej	-5,15	0,22	-5,36 (-8,20; -2,53)	<0,001

Kwestionariusz	Parametr	Grupa badana Ozymertynib - Średnia zmiana^	Grupa kontrolna Pemetrekseid + cisplatyna / karboplatyna - Średnia zmiana^	MD (95% CI)	Wartość p
pomocą kwestionariusza QLQ-LC13	Duszność	-5,61	1,48	-7,09 (-9,86; -4,33)	<0,001

^względem wartości wyjściowych; MD-różnica średnich (ang. *mean difference*);

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do chemioterapii (pemetrekseid + cisplatyna/karboplatyna) wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pod względem wszystkich ocenianych parametrów jakości życia.

Przerwanie terapii

Przerwanie terapii w grupie stosującej ozymertynib wystąpiło u 113 pacjentów (41%), a w grupie stosującej chemioterapię opartą na platynie w skojarzeniu z pemetrekseidem u 120 (88%) pacjentów.

Tabela 48. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetrekseidu + cisplatyna/karboplatyna; przerwanie terapii (n; %); populacja ITT [10].

Punkt końcowy	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetrekseid + cisplatyna / karboplatyna N=136	RR (95% CI)*	Wartość p*	NNT [95%CI]
Przerwanie terapii ogółem	113 (41%)	120 (88%)	0,46 [0,39; 0,54]	<0,05	3 [2;3]
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	18 (6%)	15 (11%)	0,58 [0,30; 1,12]	>0,05	-
Przerwanie terapii z powodu progresji choroby	77 (28%)	83 (61%)	0,45 [0,36; 0,57]	<0,05	3 [3; 5]
Przerwanie terapii w wyniku decyzji pacjenta	9 (3%)	9 (7%)	0,49 [0,20; 1,20]	>0,05	-
Przerwanie terapii z powodu poważnego naruszenia protokołu	1 (<1%)	0 (0%)	1,47 [0,06; 35,80]	>0,05	-
Zakończenie terapii z powodu otrzymania maksymalnej liczby cykli chemioterapii	ND	10 (7%)	ND	-	-
Inne przyczyny przerwania leczenia	8 (3%)	3 (2%)	1,30 [0,35; 4,82]	>0,05	-

Mediana okresu obserwacji wynosiła 8,3 miesiąca; ND-nie dotyczy

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu do chemioterapii (pemetrekseid + cisplatyna/karboplatyna) wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznego ($p < 0,05$) mniejszego ryzyka:

- przerwania terapii ogółem (parametr NNT wyniósł 3 [2; 3]),

- przerwania terapii z powodu progresji choroby (parametr NNT wyniósł 3 [3; 5]).

Natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, decyzji pacjenta, poważnego naruszenia protokołu badania oraz innych przyczyn [10].

Kolejne terapie stosowane po zakończeniu leczenia w ramach badania

W chwili odcięcia danych w badaniu (15 kwietnia 2016 roku), średnia długość leczenia wynosiła 8,6 miesiąca (mediana 8,1; zakres: 0,2 – 18,5) w grupie stosującej ozymertynib oraz 4,8 miesiąca (mediana 4,2; zakres: 0,4 – 14,5) w grupie stosującej chemioterapię opartą na platynie w skojarzeniu z pemetrekselem. Wśród pacjentów z grupy chemioterapii 100 osób (74%) ukończyło minimum 4 cykle terapii, z czego 73 (54%) otrzymało terapię podtrzymującą pemetrekselem. W chwili odcięcia danych 166 pacjentów (59%) w grupie stosującej ozymertynib i 16 pacjentów (12%) w grupie stosującej chemioterapię opartą na platynie w skojarzeniu z pemetrekselem nadal otrzymywało przypisane w badaniu leczenie. Po zakończeniu przyjmowania przypisanego w badaniu leczenia 67 pacjentów (24%) w grupie stosującej ozymertynib i 96 pacjentów (71%) w grupie kontrolnej zaczęło przyjmowanie kolejnych terapii przeciwnowotworowych (ozymertynib, radioterapię, chemioterapię opartą lub nie na związkach platyny, inne EGFR-TKI); 82 pacjentów (60%) z grupy stosującej chemioterapię opartą na platynie w skojarzeniu z pemetrekselem, u których wystąpiła progresja, rozpoczęło leczenie ozymertynibem, z czego 63 (77%) nadal przyjmowało to leczenie w chwili odcięcia danych i mediana tego leczenia u tych osób wynosiła 4,2 miesiąca (zakres: 0,1 – 12,5). U pozostałych 19 z w/w 82 osób (23%) doszło do przerwania stosowania ozymertynibu z powodu obiektywnej progresji choroby u 14 pacjentów, wystąpienia zdarzeń niepożądanych u 2 pacjentów i z innych przyczyn u 3 pacjentów [10].

8.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO TAGRISSO® (OZYMERTYNIB) W LECZENIU II LINII U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB UOGÓLNIONYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA Z MUTACJĄ T790M W GENIE KODUJĄCYM RECEPTOR NASKÓRKOWEGO CZYNNIKA WZROSTU, PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEGO LECZENIA W BEZPOŚREDNIM PORÓWNANIU DO DWULEKOWEJ CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA PLATYNIE

Ocenę profilu bezpieczeństwa ozymertynibu w bezpośrednim porównaniu do dwulekowej chemioterapii (pemetrekselem + cisplatyna/karboplatyna) przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (populacja mITT).

Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane

Pomimo prawie 2-krotnie dłuższej ekspozycji na terapię ozymertynibem (mediana: 8,1 miesiący; zakres: 0,2–18,5 miesiący) w porównaniu z chemioterapią pemetrekselem w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną (mediana: 4,2 miesiący; zakres: 0,4–14,5 miesiący), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Natomiast różnice były widoczne w poszczególnych kategoriach zdarzeń ze względu na ich stopień nasilenia. W grupie ozymertynibu w porównaniu do grupy kontrolnej zdarzenia niepożądane stopnia 1 występowały u trójrotnie większego odsetka osób, ale stopnia 2 i stopnia 3-5 – mniejszego odsetka osób (trójrotnie i dwukrotnie, odpowiednio).

W grupie stosującej ozymertynib najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka (u 113 pacjentów [41%]), wysypka (u 94 pacjentów [34%]), suchość skóry (u 65 pacjentów [23%]) i zanokcica (u 61 pacjentów [22%]).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie chemioterapii (pemetrekselem + cisplatyna/karboplatyna) były nudności (u 67 pacjentów [49%]), zmniejszenie apetytu (u 49 pacjentów [36%]), zaparcia (u 47 pacjentów [35%]) i niedokrwistość (u 41 pacjentów [30%]) [10].

W poniższej tabeli zestawiono działania/ zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które raportowano u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup.

Tabela 49. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetrekselemu + cisplatyna/karboplatyna; działania/ zdarzenia niepożądane (o jakimkolwiek stopniu nasilenia; od 1 do 4), które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (n, %); populacja mITT [10].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetrekselem + cisplatyna/karboplatyna N=136	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	273 (98%)	135 (99%)	0,99 [0,96; 1,01]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	19 (7%)	14 (10%)	0,66 [0,34; 1,28]	>0,05	-
Anemia	21 (8%)	41 (30%)	0,25 [0,15; 0,41]	<0,05	NNT = 5 [4; 7]
Biegunka	113 (41%)	15 (11%)	3,67 [2,23; 6,04]	<0,05	NNH = 3 [2; 4]
Ból głowy	28 (10%)	15 (11%)	0,91 [0,50; 1,65]	>0,05	-
Ból pleców	29 (10%)	12 (9%)	1,18 [0,62; 2,24]	>0,05	-
Duszności	24 (9%)	18 (13%)	0,65 [0,37; 1,16]	>0,05	-
Gorączka	18 (6%)	14 (10%)	0,63 [0,32; 1,22]	>0,05	-
Kaszel	46 (16%)	19 (14%)	1,18 [0,72; 1,88]	>0,05	-

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=136	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
			1,93]		
Leukopenia	22 (8%)	20 (15%)	0,54 [0,30; 0,95]	<0,05	NNT = 15 [8; 1245]
Neutropenia	22 (8%)	31 (23%)	0,35 [0,21; 0,57]	<0,05	NNT = 7 [5; 14]
Nudności	45 (16%)	67 (49%)	0,33 [0,24; 0,45]	<0,05	NNT = 4 [3; 5]
Osłabienie	20 (7%)	20 (15%)	0,49 [0,27; 0,87]	<0,05	NNT = 14 [8; 117]
Suchość skóry	65 (23%)	6 (4%)	5,28 [2,35; 11,88]	<0,05	NNH = 5 [4; 7]
Świąd	35 (13%)	6 (4%)	2,84 [1,23; 6,60]	<0,05	NNH = 12 [7; 34]
Trombocytopenia	28 (10%)	27 (20%)	0,51 [0,31; 0,82]	<0,05	NNT = 11 [6; 45]
Wymioty	31 (11%)	27 (20%)	0,56 [0,35; 0,90]	<0,05	NNT = 12 [7; 92]
Wysypka	94 (34%)	8 (6%)	5,73 [2,87; 11,44]	<0,05	NNH = 3 [2; 4]
Zanokcica	61 (22%)	2 (1%)	14,87 [3,69; 59,90]	<0,05	NNH = 4 [3; 6]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	28 (10%)	7 (5%)	1,95 [0,87; 4,35]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	41 (15%)	21 (15%)	0,95 [0,59; 1,54]	>0,05	-
Zaparcia	39 (14%)	47 (35%)	0,40 [0,28; 0,59]	<0,05	NNT = 5 [4; 9]
Złe samopoczucie	11 (4%)	14 (10%)	0,38 [0,18; 0,82]	<0,05	NNT = 16 [9; 133]
Zmęczenie	44 (16%)	38 (28%)	0,56 [0,38; 0,83]	<0,05	NNT = 9 [5; 29]
Zmniejszony apetyt	50 (18%)	49 (36%)	0,50 [0,36; 0,70]	<0,05	NNT = 6 [4; 12]
Zwiększenie aktywności aminotrasferazy alaninowej	18 (6%)	15 (11%)	0,58 [0,30; 1,12]	>0,05	-
Zwiększenie aktywności aminotrasferazy asparaginianowej	14 (5%)	15 (11%)	0,45 [0,23; 0,92]	<0,05	NNT = 17 [9; 639]

**wartości obliczone przez autorów analizy

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem chemioterapii (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii, a także
 - bólu głowy, bólu pleców, duszności, kaszlu, gorączki, zapalenia jamy nosowo-gardłowej,

zapalenia jamy ustnej, zwiększenia aktywności aminotrasferazy alaninowej, o jakimkolwiek stopniu nasilenia w analizowanym okresie obserwacji,

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia:
 - anemii (parametr NNT wyniósł 5 [95%CI: 4; 7]),
 - leukopenii (parametr NNT wyniósł 15 [95%CI: 8; 1245]),
 - neutropenii (parametr NNT wyniósł 7 [95%CI: 5; 14]),
 - nudności (parametr NNT wyniósł 4 [95%CI: 3,5]),
 - osłabienia (parametr NNT wyniósł 14 [95%CI: 8; 117]),
 - trombocytopenii (parametr NNT wyniósł 11 [95%CI: 6; 45]),
 - wymiotów (parametr NNT wyniósł 12 [95%CI: 7; 92]),
 - zaparcia (parametr NNT wyniósł 5 [95%CI: 4;9]),
 - złego samopoczucia (parametr NNT wyniósł 16 [95%CI: 9;133]),
 - zmęczenia (parametr NNT wyniósł 9 [95%CI: 5; 29]),
 - zmniejszonego apetytu (parametr NNT wyniósł 6 [95%CI: 4; 12]),
 - zwiększenia aktywności aminotrasferazy asparaginianowej (parametr NNT wyniósł 17 [95%CI: 9; 639]),
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - biegunki (parametr NNH wyniósł 3 [95% CI: 2; 4]),
 - suchości skóry (parametr NNH wyniósł 5 [95% CI: 4; 7]),
 - świądu (parametr NNH wyniósł 12 [95% CI: 7; 34]),
 - wysypki (parametr NNH wyniósł 3 [95% CI: 2; 4]),
 - zanokcicy (parametr NNH wyniósł 4[95% CI: 3; 6]).

Jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia

Tabela 50. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, (n, %); populacja mITT [10].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=136	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	63 (23%)	64 (47%)	0,48 [0,36; 0,64]	<0,05	NNT = 5 [3; 7]
Poszczególne zdarzenia niepożądane o terapii ≥ 3 stopniu nasilenia					
Anemia	2 (1%)	16 (12%)	0,06 [0,01; 0,26]	<0,05	NNT = 10 [7; 19]
Biegunka	3 (1%)	2 (1%)	0,73 [0,12; 4,32]	>0,05	-
Ból pleców	1 (<1%)	1 (1%)	0,49 [0,03; 7,73]	>0,05	-
Duszności	3 (1%)	0 (0%)	3,43 [0,18; 65,84]	>0,05	-

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=136	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Leukopenia	0 (0%)	5 (4%)	0,04 [0,002; 0,80]	<0,05	NNT = 28 [15; 284]
Neutropenia	4 (1%)	16 (12%)	0,12 [0,04; 0,36]	<0,05	NNT = 10 [7; 22]
Nudności	2 (1%)	5 (4%)	0,19 [0,04; 0,99]	>0,05	-
Oslabienie	3 (1%)	6 (4%)	0,24 [0,06; 0,96]	>0,05	-
Trombocytopenia	1 (<1%)	10 (7%)	0,05 [0,01; 0,38]	<0,05	NNT = 15 [9; 40]
Wymioty	1 (<1%)	3 (2%)	0,16 [0,02; 1,55]	>0,05	-
Wysypka	2 (1%)	0 (0%)	2,45 [0,12; 50,61]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	0 (0%)	2 (1%)	0,10 [0,005; 2,02]	>0,05	-
Zmęczenie	3 (1%)	1 (1%)	1,46 [0,15; 13,93]	>0,05	-
Zmniejszony apetyt	3 (1%)	4 (3%)	0,37 [0,08; 1,61]	>0,05	-
Zwiększenie aktywności aminotrasferazy alaninowej	3 (1%)	1 (1%)	1,46 [0,15; 13,93]	>0,05	-
Zwiększenie aktywności aminotrasferazy asparaginianowej	3 (1%)	1 (1%)	1,46 [0,15; 13,93]	>0,05	-

**wartości obliczone przez autorów analizy

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem chemioterapii (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: biegunki, bólu pleców, duszności, nudności, osłabienia, wymiotów, wysypki, zapalenia jamy ustnej, zmęczenia, zmniejszonego apetytu, zwiększenia aktywności aminotrasferazy alaninowej oraz asparaginianowej, o ≥ 3 stopniu nasilenia w analizowanym okresie obserwacji,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia (parametr NNT wyniósł 5 [95%CI: 3; 7]),
 - anemii (parametr NNT wyniósł 10 [95%CI: 7; 19]),
 - leukopenii (parametr NNT wyniósł 28 [95%CI: 15; 284]),
 - neutropenii (parametr NNT wyniósł 10 [95%CI: 7; 20]),
 - trombocytopenii (parametr NNT wyniósł 15 [95%CI: 9; 40]),
 - o ≥ 3 stopniu nasilenia.

Zdarzenia niepożądane, ocenione jako możliwe związane z zastosowanym leczeniem (ocena badacza)

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; działania/zdarzenia niepożądane, ocenione jako możliwe związane z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup (n, %); populacja mITT [10].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=136	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NTT [95% CI]**
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	231 (83%)	121 (89%)	0,93 [0,86; 1,01]	>0,05	-
Anemia	9 (3%)	35 (26%)	0,13 [0,06; 0,25]	<0,05	NNH = 5 [4; 7]
Biegunka	82 (29%)	8 (6%)	5,00 [2,49; 10,03]	<0,05	NNH = 4 [3; 5]
Leukopenia	14 (5%)	17 (13%)	0,40 [0,20; 0,79]	<0,05	NNH = 14 [8; 74]
Neutropenia	15 (5%)	27 (20%)	0,27 [0,15; 0,49]	<0,05	NNH = 7 [5; 14]
Nudności	21 (8%)	64 (47%)	0,16 [0,10; 0,25]	<0,05	NNH = 3 [3; 4]
Osłabienie	7 (3%)	15 (11%)	0,23 [0,09; 0,54]	<0,05	NNH = 12 [8; 34]
Suchość skóry	52 (19%)	2 (1%)	12,67 [3,13; 51,26]	<0,05	NNH = 5 [4; 8]
Świąd	30 (11%)	4 (3%)	3,66 [1,31; 10,17]	<0,05	NNH = 12 [8; 31]
Trombocytopenia	21 (8%)	22 (16%)	0,47 [0,27; 0,82]	<0,05	NNH = 12 [7; 58]
Wymioty	11 (4%)	25 (18%)	0,21 [0,11; 0,42]	<0,05	NNH = 7 [5; 14]
Wysypka	79 (28%)	6 (4%)	6,42 [2,87; 14,35]	<0,05	NNH = 4 [3; 5]
Zanokcica	57 (20%)	1 (1%)	27,78 [3,89; 198,53]	<0,05	NNH = 5 [4; 6]
Zapalenie jamy ustnej	34 (12%)	19 (14%)	0,87 [0,52; 1,47]	>0,05	-
Zaparcia	7 (3%)	21 (15%)	0,16 [0,07; 0,37]	<0,05	NNH = 8 [6; 16]
Złe samopoczucie	0 (0%)	14 (10%)	0,02 [0,001; 0,28]	<0,05	NNH = 10 [7; 20]
Zmęczenie	19 (7%)	32 (24%)	0,29 [0,17; 0,49]	<0,05	NNH = 6 [5; 12]
Zmniejszony apetyt	20 (7%)	43 (32%)	0,23 [0,14; 0,37]	<0,05	NNH = 5 [4; 7]

**wartości obliczone przez autorów analizy

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem chemioterapii (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych określonych jako możliwe związane z zastosowanym leczeniem, oraz zapalenia jamy ustnej prawdopodobnie związanej z

- zastosowanym leczeniem,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia:
 - anemii (parametr NNT wyniósł 5 [95%CI: 4;7]),
 - leukopenii (parametr NNT wyniósł 14 [95%CI: 8; 74]),
 - neutropenii (parametr NNT wyniósł 75 [95%CI: 5; 14]),
 - nudności (parametr NNT wyniósł 3 [95%CI: 3; 4]),
 - osłabienia (parametr NNT wyniósł 12 [95%CI: 8; 34]),
 - trombocytopenii (parametr NNT wyniósł 12 [95%CI: 7; 58]),
 - wymiotów (parametr NNT wyniósł 7 [95%CI: 5; 14]),
 - zaparc (parametr NNT wyniósł 8 [95%CI: 6; 16]),
 - złego samopoczucia (parametr NNT wyniósł 10 [95%CI: 7; 20]),
 - zmęczenia (parametr NNT wyniósł 6 [95%CI: 5; 12]),
 - zmniejszonego apetytu (parametr NNT wyniósł 5 [95%CI: 4; 7]),
 - ocenionych jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem,
 - istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - biegunki (parametr NNH wyniósł 4 [95%CI: 3;5]),
 - suchości skóry (parametr NNH wyniósł 5 [95%CI: 4; 8]),
 - świądu (parametr NNH wyniósł 12 [95%CI: 8; 31]),
 - wysypki (parametr NNH wyniósł 4 [95%CI: 3; 5]),
 - zanokcicy (parametr NNH wyniósł 5 [95%CI: 4;6]),
 - ocenionych jako prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem.

Zdarzenia niepożądane ocenione jako możliwe związane z zastosowanym leczeniem (ocena badacza) o ≥ 3 stopniu nasilenia

Tabela 52. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; działania/zdarzenia niepożądane, ocenione jako możliwe związane z zastosowanym leczeniem o ≥ 3 stopniu nasilenia, (n, %); populacja mITT [10].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=136	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	16 (6%)	46 (34%)	0,17 [0,10; 0,29]	<0,05	NNT = 4 [3; 6]
Anemia	1 (<1%)	13 (10%)	0,04 [0,005; 0,28]	<0,05	NNT = 11 [8; 24]
Biegunka	2 (1%)	1 (1%)	0,97 [0,09; 10,66]	>0,05	-
Leukopenia	0 (0%)	5 (4%)	0,04 [0,002; 0,80]	<0,05	NNT = 28 [15; 284]
Neutropenia	0 (0%)	15 (11%)	0,02 [0,001; 0,26]	<0,05	NNT = 10 [7; 18]
Nudności	0 (0%)	4 (3%)	0,05 [0,003;]	>0,05	-

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=136	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
			1,003]		
Osłabienie	0 (0%)	4 (3%)	0,05 [0,003; 1,003]	>0,05	-
Trombocytopenia	0 (0%)	9 (7%)	0,03 [0,002; 0,44]	<0,05	NNH = 16 [10; 43]
Wymioty	0 (0%)	3 (2%)	0,07 [0,004; 1,34]	>0,05	-
Wysypka	1 (<1%)	0 (0%)	1,47 [0,06; 35,80]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	0 (0%)	2 (1%)	0,10 [0,005; 2,02]	>0,05	-
Zmęczenie	0 (0%)	1 (1%)	0,16 [0,01; 3,98]	>0,05	-
Zmniejszony apetyt	1 (<1%)	4 (3%)	0,12 [0,01; 1,08]	>0,05	-

**wartości obliczone przez autorów analizy

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem chemioterapii (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: biegunki, nudności, osłabienia, wymiotów, wysypki, zapalenia jamy ustnej, zmęczenia i zmniejszonego apetytu, o nasileniu ≥ 3 stopnia, ocenionych jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (parametr NNT wyniósł 4 [95%CI: 3; 6]),
 - anemii (parametr NNT wyniósł 11 [95%CI: 8; 24]),
 - leukopenii (parametr NNT wyniósł 28 [95%CI: 15; 284]),
 - neutropenii (parametr NNT wyniósł 10 [95%CI: 7; 18]),
 - trombocytopenii (parametr NNT wyniósł 16 [95%CI: 10; 43]),

o nasileniu ≥ 3 stopnia, ocenionych jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem.

Zdarzenia/działania niepożądane specjalnego zainteresowania

Wśród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zatorowość płucna występowała u podobnego odsetka chorych, zarówno w jakimkolwiek, jak i 3 stopniu nasilenia. Z kolei śródmiąższowa choroba płuc była stwierdzana częściej w grupie ozymertynibu niż w grupie chemioterapii. Podobna sytuacja miała miejsce w odniesieniu do wydłużenia odcinka QT. U 3% pacjentów w grupie ozymertynibu stwierdzono niewydolność serca bez wskazania stopnia nasilenia i związku z leczeniem, takich pacjentów nie było natomiast w grupie kontrolnej. Ryzyko występowania spadku LVEF nie jest możliwe do oceny porównawczej ze względu na brak danych dla grupy kontrolnej.

Tabela 53. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; działania/zdarzenia/działania niepożądane specjalnego zainteresowania, (n, %); populacja mITT [10].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=136	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Niewydolność serca	9 (3%)	0 (0%)	9,30 [0,55; 158,55]	<0,05	NNH = 31 [17; 114]
Spadek LVEF o $\geq 10\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz poniżej poziomu 50%	14/258 (5%)	Bd	-	-	-
Śródmiąższowa choroba płuc	10 (4%) ^a	1 (1%) ^b	4,87 [0,63; 37,69]	<0,05	NNH = 35 [18; 421]
Śródmiąższowa choroba płuc ^e	9 (3%)	1 (1%)	4,39 [0,56; 34,28]	>0,05	-
Śródmiąższowa choroba płuc ≥ 3 . stopnia ^e	1 (<1%)	1 (1%)	0,49 [0,03; 7,73]	>0,05	-
Wydłużenie odstępu QT	10 (4%) ^c	1 (1%) ^d	4,87 [0,63; 37,69]	<0,05	NNH = 35 [18; 421]
Wydłużenie odstępu QT ^e	7 (3%)	1 (1%)	3,41 [0,42; 27,46]	>0,05	-
Wydłużenie odstępu QT ≥ 3 . stopnia ^e	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zator tętnicy płucnej	7 (3%)	5 (4%)	0,68 [0,22; 2,11]	>0,05	-

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*) a) W tym 9 przypadków zdarzeń niepożądanych 1. lub 2. stopnia oraz 1 śmiertelne zdarzenie niepożądane. b) zdarzenie niepożądane 3. stopnia. c) W tym 1 przypadek zdarzenia niepożądanego 3. stopnia, pozostałe 1. lub 2. stopnia. d) zdarzenie niepożądane 2. stopnia. e) zdarzenie niepożądane możliwe związane z leczeniem w ocenie badacza. Bd- brak danych; **wartości obliczone przez autorów analizy

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem chemioterapii (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania takich jak: śródmiąższowa choroba płuc, śródmiąższowa choroba płuc ≥ 3 . stopnia, wydłużenie odstępu QT, wydłużenie odstępu QT ≥ 3 . stopnia, ocenionych jako możliwe związane z zastosowanym leczeniem oraz zatoru tętnicy płucnej,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - niewydolności serca (parametr NNH wyniósł 31 [95%CI: 17; 114]),
 - śródmiąższowej choroby płuc (parametr NNH wyniósł 35 [95%CI: 18; 421]),
 - wydłużenia odstępu QT (parametr NNH wyniósł 35 [95%CI: 18; 421]).

Ciężkie zdarzenia/działania niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie ozymertynibu stwierdzono u niecałych 20% pacjentów, a w grupie chemioterapii u nieco ponad 25%, z czego jako ciężkie zdarzenia niepożądane możliwe związane

z leczeniem w grupie ozymertynibu w porównaniu do grupy chemioterapii określono u nieco ponad 4-krotnie mniejszego odsetka osób. Ciężkie zdarzenia niepożądane zakończone zgonem stwierdzono u 4 osób (1%) w grupie ozymertynibu: niewydolność oddechowa (n=2), zapalenie płuc (n=1), zawał niedokrwienny serca (n=1) i u 1 (<1%) w grupie kontrolnej: wstrząs hipowolemiczny [10].

Tabela 54. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 1\%$ pacjentów, w którejkolwiek z grup, (n, %); populacja mITT [10].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Grupa badana Ozymertynib N=279	Grupa kontrolna Pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna N=136	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	50 (18%)	35 (26%)	0,70 [0,48; 1,02]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane, ocenione jako możliwe związane z zastosowanym leczeniem	8 (3%)	17 (13%)	0,23 [0,10; 0,52]	<0,05	NNH = 11 [7; 27]
Anemia	0 (0%)	3 (2%)	0,07 [0,004; 1,34]	>0,05	-
Duszności	3 (1%)	0 (0%)	3,43 [0,18; 65,84]	>0,05	-
Epilepsja	0 (0%)	3 (2%)	0,07 [0,004; 1,34]	>0,05	-
Gorączka	2 (1%)	2 (1%)	0,49 [0,07; 3,42]	>0,05	-
Niesercowy ból w klatce piersiowej	1 (<1%)	2 (1%)	0,24 [0,02; 2,66]	>0,05	-
Nudności	1 (<1%)	2 (1%)	0,24 [0,02; 2,66]	>0,05	-
Zakrzepica żył głębokich	0 (0%)	4 (3%)	0,05 [0,003; 1,003]	>0,05	-
Zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym	3 (1%)	0 (0%)	3,43 [0,18; 65,84]	>0,05	-
Zator tętnicy płucnej	4 (1%)	2 (1%)	0,97 [0,18; 5,26]	>0,05	-
Zmniejszony apetyt	0 (0%)	2 (1%)	0,10 [0,005; 2,02]	>0,05	-

**wartości obliczone przez autorów analizy

Porównanie bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu względem chemioterapii (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych takich jak: anemia, duszność, epilepsja, gorączka, ból w klatce piersiowej pochodzenia niekardiologicznego, nudności, zakrzepica żył głębokich, zapalenie płuc o podłożu infekcyjnym, zator tętnicy płucnej, zmniejszony apetyt,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń

niepożądanych możliwie związanych z zastosowanym leczeniem (parametr NNT wyniósł 11 [95%CI: 7;27]).

Analiza profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do pacjentów, którzy przeszli z grupy kontrolnej do grupy badanej w wyniku *cross-over*.

Tabela 55. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z grupy stosującej chemioterapię opartą na platynie w skojarzeniu z pemetreksedem, którzy przeszli do stosowania ozymertynibu w wyniku *cross-over*, (n, %); [10].

Zdarzenia niepożądane	Pacjenci z grupy stosującej chemioterapię opartą na platynie w skojarzeniu z pemetreksedem, którzy przeszli do stosowania ozymertynibu w wyniku <i>cross-over</i>
Zdarzenia niepożądane ogółem	69 (84)
Zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem	54 (66)
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia	17 (21)
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia możliwie związane z leczeniem	6 (7)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	9 (11)
Ciężkie zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem	2 (2)
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	2 (2)
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem możliwie związane z leczeniem	1 (1) – niewydolność oddechowa
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia ozymertynibem	2 (2)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia ozymertynibem możliwie związane z leczeniem	1 (1)

9. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII (JEDNOLEKOWEJ) W LECZENIU U PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZYCH LINII LECZENIA

9.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII (JEDNOLEKOWEJ) W \geq III LINII LECZENIA PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII Z ZASTOSOWANIEM EGFR-TKI

Badanie Schuller i wsp. 2015 [19]

W ramach randomizowanego badania klinicznego III fazy o akronimie LUX-Lung 5 oceniano efekty kontynuacji terapii afatynibem w skojarzeniu z paklitakselem względem zastosowania samej chemioterapii po nabyciu przez pacjentów oporności na erlotynib/ gefitynib oraz afatynib w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym. W badaniu uwzględniono dorosłych pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 1 linii chemioterapii (w tym terapii opartej na związkach platyny i pemetreksedzie) oraz co najmniej 12 tygodni terapii erlotynibem/ gefitynibem, którzy osiągnęli korzyść kliniczną w wyniku monoterapii afatynibem (całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub stabilną chorobę), a następnie doświadczyli progresji choroby. Do innych kryteriów włączenia należał dobry stan sprawności ogólnej chorych wynoszący 0-2 według ECOG oraz przewidywana długość życia \geq 12 tygodni.

Do badania zakwalifikowano wstępnie 1 154 pacjentów poddanych monoterapii afatynibem, z których 223 chorych z udokumentowaną korzyścią kliniczną trwającą co najmniej 12 tygodni poddanych zostało skryningowi, a ostatecznie 202 pacjentów zrandomizowano do:

- grupy badanej, w której stosowano afatynib w skojarzeniu z paklitakselem (N=134),
- grupy kontrolnej, w której zastosowano jednolekową chemioterapię (N=68).

Chemioterapia w grupie kontrolnej obejmowała podawanie: paklitakselu (35,0%), docetakselu (15,0%), pemetreksedu (26,7%), winorelbiny (8,3%), gemcytabiny (6,7%) lub karboplatyny (1,7%) w monoterapii. W 6,7% przypadków rodzaj terapii nie został określony w protokole.

Chorzy w grupie badanej otrzymywali afatynib w dawce 40 mg/ dobę oraz paklitaksel w dawce 80 mg/ m² tygodniowo. W przypadku jednolekowej chemioterapii, określone leki cytotoksyczne podawano zgodnie z zaleceniami określonymi w ulotkach.

Pacjenci leczeni byli do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji (PFS), natomiast drugorzędowe punkty końcowe poddane ocenie w niniejszym badaniu obejmowały czas przeżycia całkowitego (OS), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnik kontroli choroby. Analizowano również jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HR-QoL).

Szczegółowy opis metodyki badania Schuller i wsp. 2015 [19] wraz z charakterystyką wyjściową populacji włączonej do badania przedstawiono w Aneksie do opracowania (rozdz. 19.4).

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazały, że stosowanie afatynibu w skojarzeniu z paklitakselem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z samą chemioterapią (5,6 vs 2,8 miesiący; HR=0,60; 95% CI: 0,43; 0,85; p=0,003). Przewaga leczenia skojarzonego była obserwowana we wszystkich predefiniowanych podgrupach pacjentów tj. niezależnie od czynników demograficznych i klinicznych.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji osiągnięta u chorych poddanych monoterapii paklitakselem (n=21), pemetreksedem (n=16) oraz innymi lekami cytotoksycznymi (n=23), wynosiła odpowiednio: 3,8; 2,9 oraz 2,1 miesiący.

Tabela 56. Skuteczność kliniczna afatynibu w skojarzeniu z paklitakselem *względem* jednolekowej chemioterapii.

Punkt końcowy	Grupa badana afatynib + paklitaksel N=134	Grupa kontrolna chemioterapia N=68	Parametr względny [95% CI]	Wartość p
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	5,6 miesiący	2,8 miesiący	HR=0,60 [0,43; 0,85]	0,003
		taksan: 3,9 miesiący	HR=0,7 [0,4; 1,1]	0,128
		paklitaksel: 3,8 miesiący	HR=0,8 [0,5; 1,3]	0,317
		docetaksel: bd	-	-
		pemetreksed: 2,9 miesiący	HR=0,7 [0,4; 1,3]	0,267
		inne*: 2,1 miesiący	HR=0,5 [0,3; 0,8]	0,003
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie	32,1%	13,2%	OR=3,41 [1,41; 6,79]	0,005
Wskaźnik kontroli choroby	74,5%	45,6%	OR=3,41 [1,85; 6,26]	<0,0001
Czas przeżycia całkowitego	12,2	12,2	HR=1,00 [0,70; 1,43]	0,994

* winorelbina, karboplatyna, docetaksel, gemcytabina lub inne niezdefiniowane w protokole. HR – hazard względny; OR – iloraz szans. Bd- brak danych (nie przeprowadzono analizy ze względu na małą liczbę chorych otrzymujących docetaksel, N=9).

Stosowanie afatynibu w skojarzeniu z paklitakselem względem chemioterapii wiązało się uzyskaniem istotnie statystycznie wyższego wskaźnika korzyści klinicznej (74,5% vs 45,6%; OR=3,41; 95% CI:

1,85; 6,26; $p < 0,0001$) oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (32,1 vs 13,2%; OR=3,41; 95% CI: 1,41; 6,79; $p = 0,005$).

Pomiędzy grupami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego (12,2 vs 12,2 miesiące; HR=1,00; 95% CI: 0,70; 1,43; $p = 0,994$). W przybliżeniu 60% pacjentów otrzymało co najmniej jedną terapię po progresji choroby. W grupie kontrolnej większy odsetek chorych poddanych został dwóm dodatkowym liniom leczenia w porównaniu do pacjentów otrzymujących wcześniej afatynib z paklitakselem (36 vs 15%).

W badaniu obserwowano, że czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/ jakości życia oraz wystąpienia predefiniowanych objawów (kaszel, duszność, ból) nie został negatywnie zmodyfikowany przez zastosowane leczenie, zarówno afatynibem wraz z paklitakselem, jak i chemioterapię stosowaną w grupie kontrolnej.

Mediana ekspozycji na afatynib podawany wraz z paklitakselem była dłuższa niż mediana stosowania chemioterapii w grupie kontrolnej (133 vs 51 dni). Łącznie 82% chorych rozpoczęło terapię afatynibem w dawce 40 mg; odpowiednio 27,3% oraz 4,5% pacjentów wymagało jednokrotnej oraz dwukrotnej redukcji dawki afatynibu oraz 23,5% i 35,6% chorych wymagało redukcji dawki paklitakselu.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w grupie badanej (afatynib + paklitaksel) należały: biegunka (53,8%), utrata włosów (32,6%), astenia (27,3%), zmniejszenie apetytu (22,0%) oraz wysypka skórna (20,5%). W grupie chorych poddanych chemioterapii najczęściej obserwowano astenię (28,3%). Częstość występowania obwodowej neuropatii wynosiła 9,1% oraz 8,3%, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej.

Tabela 57. Profil bezpieczeństwa afatynibu w skojarzeniu z paklitakselem *względem* jednolekowej chemioterapii; zdarzenia/działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u >10 chorych.

Punkt końcowy	Grupa badana afatynib + paklitaksel N=132	Grupa kontrolna chemioterapia N=60
Co najmniej 1 zdarzenie/działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem o jakimkolwiek nasileniu	117 (88,6%)	42 (70,0%)
Zdarzenia/działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem prowadzące do wycofania z leczenia	25 (18,9%)	4 (6,7%)
Biegunka	71 (53,8%)	4 (6,7%)
Utrata włosów	43 (32,6%)	9 (15,0%)
Astenia	36 (27,3%)	17 (28,3%)
Zmniejszenie apetytu	29 (22,0%)	10 (16,7%)
Zmęczenie	27 (20,5%)	9 (15,0%)
Wysypka	27 (20,5%)	6 (10,0%)
Neutropenia	24 (18,2%)	8 (13,3%)
Nudności	23 (17,4%)	10 (16,7%)
Zanokcica	23 (17,4%)	0 (0,0%)

Punkt końcowy	Grupa badana afatynib + paklitaksel N=132	Grupa kontrolna chemioterapia N=60
Wymioty	21 (15,9%)	4 (6,7%)
Anemia	20 (15,2%)	3 (5,0%)
Leukopenia	20 (15,2%)	7 (11,7%)
Krwawienie z nosa	16 (12,1%)	1 (1,7%)
Zapalenie jamy ustnej	13 (9,8%)	2 (3,3%)
Zapalenie błon śluzowych	12 (9,1%)	0 (0,0%)
Świąd	10 (7,6%)	3 (5,0%)
Suchość skóry	6 (4,5%)	0 (0,0%)

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*) raportowano u 11,4% w grupie badanej oraz 3,3% chorych w grupie kontrolnej poddanej samej chemioterapii. Z powodu zdarzeń/działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, z dalszego udziału w badaniu wycofanych zostało odpowiednio 18,9% oraz 6,7% pacjentów. U jednego pacjenta raportowano wystąpienie zapalenia płuc zakończonych zgonem, co przypisano podawaniu paklitakselu. Ogólnie, profil działań/zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, raportowanych w trakcie badania pozostawał zgodny z wynikami obserwowanymi wcześniej dla każdego ze stosowanych preparatów.

Podsumowując, wyniki niniejszego badania wskazały, że stosowanie afatynibu w skojarzeniu z paklitakselem wpływa na istotne wydłużenie przeżycia bez progresji oraz uzyskanie istotnie większego wskaźnika odpowiedzi na leczenie w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. W badaniu tym po raz pierwszy prospektywnie wykazano ciągłość klinicznej wrażliwości niedrobnokomórkowego raka płuca na hamowanie EGFR w wyniku kontynuacji leczenia afatynibem względem zmiany leczenia na jednolekową chemioterapię. Co istotne, wyselekcjonowano pacjentów, którzy osiągnęli blisko 12-miesięczną korzyść kliniczną z zastosowanego leczenia po wcześniejszym wystąpieniu progresji w trakcie/ po standardowej chemioterapii oraz stosowaniu erlotynibu lub gefitynibu.

Badanie Zhou i wsp. 2014 [18]

Badanie retrospektywne uwzględniające wybrane przypadki pacjentów z rakiem płuca i mutacją w *EGFR*, którzy poddani byli III. linii leczenia pemetrekselem w monoterapii lub skojarzeniu z bewacyzumabem w chińskim ośrodku klinicznym w okresie od marca 2010 roku do marca 2014 roku.

W analizie uwzględniono 116 pacjentów z cytologicznie lub histologicznie udokumentowanym gruczolakorakiem płuca oraz mutacją w genie *EGFR*, w tym 73 chorych z mutacją exon19del, 37 przypadków z mutacją L858R oraz 6 chorych z innymi, rzadszymi rodzajami mutacji. Kryterium włączenia do analizy stanowiły także zmiany mierzalne w badaniu tomograficznym, prawidłowa funkcja serca,

nerek i wątroby oraz brak mielosupresji. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej 2 linie; 63 chorych stosowało cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną w ramach 1. linii leczenia oraz inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI) w 2 linii leczenia, podczas gdy 53 pacjentów poddanych było pierwszoliniowej terapii za pomocą EGFR-TKI, a następnie chemioterapii opartej na cisplatynie z gemcytabiną.

W jednej z kohort chorzy otrzymywali pemetreksed w dawce 500 mg/m² w postaci dożyłnej infuzji w cyklu 21-dniowym, wraz z suplementacją kwasem foliowym i witaminą B12 oraz deksametazonem w dawce 4 mg/dobę. W kohorcie pacjentów poddanych terapii skojarzonej, obok pemetreksedu podawano bewacyzumab w dawce 7,5 mg/ kg masy ciała w postaci infuzji dożyłnej w 1. dniu po chemioterapii. Pemetreksed w dawce 500 mg/m² podawano w drugim dniu, wraz z premedykacją taką jak w przypadku monoterapii.

Szczegółowy opis metodyki badania Zhou i wsp. 2014 [18] wraz z charakterystyką wyjściową populacji włączonej do badania przedstawiono w Aneksie do opracowania (rozdz. 19.4).

Tabela 58. Skuteczność kliniczna pemetreksedu w monoterapii względem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Punkt końcowy		Kohorta badana pemetreksed w monoterapii N=61	Kohorta kontrolna pemetreksed + bewacyzumab N=55
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie; ORR	Ogólnie	24,59%	27,27%
	Chemioterapia → EGFR-TKI	29,41%	31,03%
	EGFR-TKI → chemioterapia	18,52%	23,08%
Wskaźnik kontroli choroby; DCR	Ogólnie	77,05%	80,00%
	Chemioterapia → EGFR-TKI	82,35%	82,76%
	EGFR-TKI → chemioterapia	70,37%	76,92%
Mediana przeżycia wolnego od progresji; PFS	Ogółem	9,49 miesięcy	13,64 miesięcy
	Chemioterapia → EGFR-TKI	13,80 miesięcy	17,00 miesięcy
	EGFR-TKI → chemioterapia	8,80 miesięcy	9,70 miesięcy
Mediana przeżycia całkowitego; OS	Ogółem	36,22 miesięcy	38,76 miesięcy
	Chemioterapia → EGFR-TKI	38,72 miesięcy	42,80 miesięcy
	EGFR-TKI → chemioterapia	32,94 miesięcy	34,46 miesięcy

ORR – ang. *objective response rate* [wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie]; DCR – ang. *disease control rate* [wskaźnik kontroli choroby]; PFS – ang. *progression-free survival* [czas przeżycia wolny od progresji]; OS – ang. *overall survival* [czas przeżycia całkowitego].

Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie III linii z zastosowaniem pemetreksedu (monoterapia) wyniósł 24,59%, a w przypadku terapii skojarzonej z bewacyzumabem – 27,27%. Z kolei, wskaźnik kontroli choroby wyniósł odpowiednio 77,05% oraz 80,00%.

W kohorcie 55 pacjentów poddanych terapii pemetreksedem w skojarzeniu z bewacyzumabem, 29 chorych otrzymywało chemioterapię w 1. linii, a preparaty EGFR-TKI w 2. linii leczenia, podczas gdy 26

pacjentów stosowało wcześniej EGFR-TKI, a następnie chemioterapię cisplatyną z gemcytabiną. Analiza przeprowadzona w grupach wykazała wyższą skuteczność 3. linii leczenia w przypadku wcześniejszego stosowania chemioterapii, a następnie EGFR-TKI (ORR=31,03%, DCR=82,76%) niż u chorych, którzy najpierw stosowali EGFR-TKI, a w 2. linii – chemioterapię (ORR=23,08%, DCR=76,92%).

W kohorcie 61 chorych otrzymujących pemetreksed w monoterapii, 34 pacjentów otrzymywało najpierw chemioterapię i kolejno EGFR-TKI, a 27 chorych poddanych było leczeniu za pomocą EGFR-TKI w 1. linii, a następnie chemioterapii w 2. linii. Również w tym przypadku, zastosowanie chemioterapii w 1. linii wpłynęło na zwiększenie skuteczności pemetreksedu stosowanego w 3. linii leczenia (ORR=29,41%, DCR=82,35%) względem odwrotnego schematu tj. wcześniejszej terapii EGFR-TKI, a następnie zastosowania chemioterapii (ORR=18,52%, DCR=70,37%). Mimo obserwowanych różnic, w żadnej z porównywanych kohort nie osiągnęły one poziomu istotności statystycznej.

W badaniu wykazano, że zastosowanie pemetreksedu w skojarzeniu z bewacyzumabem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do monoterapii pemetreksedem (13,64 vs 9,49 miesięcy; $p=0,001$).

Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 36,22 miesięcy oraz 38,76 miesięcy, odpowiednio w grupie poddanej monoterapii pemetreksedem oraz grupie stosującej chemioterapię skojarzoną. Raportowana różnica była statystycznie istotna ($p=0,04$) na korzyść terapii pemetreksedem z bewacyzumabem.

Analiza w podgrupach wykazała, że skuteczność terapii pemetreksedem z bewacyzumabem była istotnie większa ($p<0,05$) w przypadku wcześniejszego stosowania chemioterapii, a następnie EGFR-TKI (mediana: PFS=17,00 miesięcy; OS=42,80 miesięcy) niż wcześniejsze zastosowanie tych schematów w odwrotnej kolejności (mediana: PFS=9,70 miesięcy; OS=34,46 miesięcy).

Również w kohorcie pacjentów poddanych monoterapii pemetreksedem, jego skuteczność w 3. linii leczenia była istotnie statystycznie większa ($p<0,05$), gdy pacjenci najpierw stosowali chemioterapię, a następnie EGFR-TKI (mediana: PFS=13,80 miesięcy; OS=38,72 miesięcy) niż w przypadku gdy chorzy w ramach leczenia 1. linii otrzymywali EGFR-TKI, a kolejno chemioterapię (mediana: PFS=8,80 miesięcy; OS=32,94 miesięcy).

W referencyjnym badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa pemetreksedu stosowanego w monoterapii, ani bezpieczeństwa stosowania chemioterapii skojarzonej podawanej w drugiej kohorcie.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wskazały, że niezależnie od kolejności stosowanych uprzednio chemioterapii oraz preparatów EGFR-TKI, dołączenie bewacyzumabu do terapii pemetreksedem w ramach 3. linii leczenia wiązało się z uzyskaniem istotnie lepszych efektów klinicznych

niż w przypadku podawania pemetreksedu w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym, EGFR-dodatnim gruczolakorakiem płuca.

9.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII (JEDNOLEKOWEJ) W II LINII LECZENIA PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII Z ZASTOSOWANIEM EGFR-TKI

Badanie Park i wsp. 2015 [20]

Badanie Park i wsp. 2015 [20] było wieloośrodkowym badaniem retrospektywnym, z grupą kontrolną, oceniającym skuteczność monoterapii pemetreksedem w bezpośrednim porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (gemcytabina+cisplatyna/karboplatyna lub taksan + karboplatyna) w leczeniu II linii u pacjentów z zaawansowanym NDRP, po niepowodzeniu terapii I linii z zastosowaniem EGFR-TKI .

Do badania włączono 83 pacjentów, z czego 46 pacjentów otrzymywało dwulekową chemioterapię opartą na platynie, a 37 pacjentów stosowało pemetreksed w monoterapii.

Dokumentacja medyczna pacjentów została wykorzystana do zebrania informacji na temat: historii choroby nowotworowej, profilu histopatologicznego guza, historii leczenia i badań obrazowych. Mutacje genu EGFR u pacjentów określone były metodą bezpośredniego sekwencjonowania. Na początku stosowania chemioterapii cytotoksycznej u chorych wykonywano tomografię komputerową, rutynową radiografię klatki piersiowej co 3-4 tygodnie i tomografię komputerową co 2-3 cykle chemioterapii. Ocenę odpowiedzi na leczenie oparto na kryteriach oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST). Odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie przez chorych całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było przeżycie wolne od progresji po zastosowaniu drugiej linii chemioterapii. Natomiast drugorzędowymi punktami końcowymi były wskaźnik odpowiedzi na leczenie po drugiej linii chemioterapii i przeżycie całkowite (OS).

Mediana czasu leczenia z zastosowaniem chemioterapii cytotoksycznej w ramach drugiej linii wynosiła 2,5 miesiąca (95% CI: 1,8 ; 2,9 miesiąca); przy czym pacjenci stosujący dwulekową chemioterapię opartą na platynie byli leczeni przez 1,6 miesiąca (mediana; 95% CI: 1,1-2,5 miesiąca), a chorzy otrzymujący monoterapię pemetreksedem byli leczeni przez 4 miesiące (mediana; 95% CI: 2,2-5,0 miesięcy). Wśród pacjentów stosujących dwulekową chemioterapię opartą na platynie, 26 pacjentów otrzymało następnie terapię trzeciej linii pemetreksedem. Natomiast sześciu pacjentów, z grupy która otrzymywała pemetreksed w ramach drugiej linii leczenia następnie otrzymali w ramach III linii leczenia dwulekową chemioterapię opartą na platynie.

Delecję w eksonie 19 genu *EGFR* stwierdzono u 56 pacjentów, a mutację punktową (L858R) w eksonie 21 u 27 pacjentów. Mediana wieku badanych pacjentów wynosiła 62 lata (zakres: 43-85 lat), a większość stanowiły kobiety (n = 52, 62,7%). Stan sprawności większości pacjentów był dobry (ECOG = 0 lub 1), a tylko u 15 pacjentów (18,1%) został oceniony na 2-4 punkty w skali ECOG (niski stan sprawności). Wyjściowo, najczęściej raportowano występowanie przerzutów do płuc (40,9%), a następnie do kości, opłucnej (złośliwy wysięk opłucnowy), mózgu i węzłów chłonnych. Mediana PFS dla leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem EGFR-TKI wyniosła 8,4 miesiąca (95% CI: 7,0;10,1 miesiąca) w przypadku grupy otrzymującej dwulekową chemioterapię opartą na platynie i 10,0 miesięcy (95% CI: 8,2-13,2 miesiąca) w przypadku pacjentów stosujących pemetreksed [20].

Szczegółowy opis metodyki badania Park i wsp. 2015 [20] wraz z charakterystyką wyjściową populacji włączonej do badania przedstawiono w Aneksie do opracowania (rozdz. 19.4).

Odpowiedź na leczenie i wskaźnik kontroli choroby

Tabela 59. Obiektywna odpowiedź na leczenie II rzutu NDRP u pacjentów stosujących monoterapię pemetreksedem w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie; n(%); [20].

Punkt końcowy	Wszyscy pacjenci ogółem N=83	Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie N=46	Pemetreksed N = 37	Wartość p
Odpowiedź				0,065
Całkowita odpowiedź	1 (1,2)	0	1 (2,7)	bd
Częściowa odpowiedź	19 (22,9)	8 (17,4)	11 (29,7)	bd
Stabilna choroba	32 (38,6)	15 (32,6)	17 (46,0)	bd
Progresja	27 (32,5)	20 (43,5)	7 (18,9)	bd
Nie oceniono	4 (4,8)	3 (6,5)	1 (2,7)	bd
Ogólna odpowiedź na leczenie	20 (24,1)	8 (17,4)	12 (32,4)	0,111
Wskaźnik kontroli choroby	52 (62,7)	23 (50,0)	29 (78,4)	0,008

Bd-brak danych

Spośród 83 pacjentów, u 79 dostępne były dane dotyczące odpowiedzi na leczenie. Dwudziestu pacjentów (24,1%) odpowiedziało (całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie) na leczenie z zastosowaniem cytotoksycznej chemioterapii w ramach drugiej linii, z czego ośmiu pacjentów (17,4%) otrzymywało dwulekową chemioterapię opartą na platynie a 12 pacjentów (32,4%) otrzymywało pemetreksed. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi schematami chemioterapii w zakresie odpowiedzi na leczenie. Jednak u większej liczby pacjentów otrzymujących dwulekową chemioterapię opartą na platynie stwierdzono progresję choroby (n = 20, 43,5%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących monoterapię pemetreksedem (n = 7, 18,9%), w momencie przeprowadzenia pierwszej oceny. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) u pacjentów otrzymujących pemetreksed (n = 29, 78,4%) był znacznie wyższy niż u pacjentów otrzymujących dwulekową chemioterapię opartą na platynie (n = 23, 50,0%; p = 0,008).

Przeżycie wolne od progresji

Tabela 60. Czas przeżycia wolny od progresji choroby, przeżycie całkowite i współczynnik ryzyka między pacjentami leczonymi dwulekową chemioterapią opartą na platynie i pemetrekselem od momentu rozpoczęcia leczenia drugiego rzutu; [20].

Punkt końcowy	Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie N=46 (43 [^])	Pemetrekselem N=37 (34 [^])	HR (95%CI)	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji (miesiące) - mediana (95%CI)	2,7 (1,5-3,2)	4,2 (2,9-6,2)	Log rank test HR=bd	0,008
			Model Coxa HR=0,54 (0,34-0,86)	0,009
			Model Coxa aHR=0,35 (0,20-0,62)	< 0,001

HR-hazardz względny; aHR-adjustowany hazardz względny (uwzględniano wpływ stanu sprawności, wieku, płci i rodzaju stosowanej wcześniej terapii EGFR-TKI); ^liczba zdarzeń; N-liczba pacjentów; test log rank; bd-brak danych

Z 83 chorych progresję choroby zaobserwowano u 77 pacjentów. Przeżycie wolne od progresji w grupie pacjentów otrzymujących dwulekową chemioterapię opartą na platynie wynosiło 2,7 miesiąca (mediana; 95% CI:1,5-3,2 miesiąca), a w grupie pacjentów otrzymujących pemetrekselem 4,2 miesiąca (mediana; 95% CI: 2,9-6,2; p = 0,008). Natomiast przeżycie wolne od progresji w grupie pacjentów otrzymujących dwulekową chemioterapię opartą na platynie raportowane od daty rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI w ramach pierwszego rzutu wynosiło 11,7 miesiąca (mediana; 95% CI: 10,2; 14,5 miesiąca), a w grupie pacjentów otrzymujących pemetrekselem 16,7 miesiąca (mediana; 95% CI: 13,9; 21,8 miesiąca; p = 0,033). Dodatkowo wykazano, że przeżycie wolne od progresji było znacznie dłuższe w grupie stosującej monoterapię pemetrekselem w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (HR=0,54; 95% CI: 0,34; 0,86; p = 0,009).

Tabela 61. Czas przeżycia wolny od progresji choroby i współczynnik ryzyka między pacjentami leczonymi dwulekową chemioterapią opartą na platynie i pemetrekselem od momentu rozpoczęcia leczenia drugiego rzutu; w sybpopulacjach pacjentów: ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG, w subpopulacji kobiet i w subpopulacji mężczyzn; [20].

Punkt końcowy	Subpopulacja	Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie	Pemetrekselem	HR (95%CI)	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji (miesiące) - mediana (95%CI); N(m)	Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG	2,9 (1,6-3,2); N=36 (35)	4,4 (2,9-7,1) N=32 (29)	Log rank test HR=bd	0,007
				Model Coxa HR=0,50 (0,30-0,83)	0,008
				Model Coxa aHR=0,32 (0,17-0,60)	< 0,001
	Mężczyźni	2,9 (1,2-6,5) N=22(20)	5,4 (1,3-13,2) N=9(9)	Log rank test HR=bd	-
				Model Coxa HR=0,55 (0,24-1,27)	0,162
				Model Coxa aHR=0,18 (0,04-0,75)	0,019
	Kobiety	2,6 (1,3-3,2) N=24 (23)	4,0 (2,7-6,2) N=28 (25)	Log rank test HR=bd	-
				Model Coxa	0,005

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Subpopulacja	Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie	Pemetrekсед	HR (95%CI)	Wartość p
				HR=0,41 (0,22-0,76)	
				Model Coxa aHR=0,35 (0,18-0,69)	0,002

HR-hazard względny; aHR-adjustowany hazard względny; ^liczba zdarzeń; N-liczba pacjentów; m-liczba zdarzeń bd-brak danych

Analiza subpopulacji wykazała, że HR w zakresie przeżycia wolnego od progresji był mniejszy w przypadku subpopulacji pacjentów z dobrym stanem sprawności ocenianym wg skali ECOG (0, 1) oraz u kobiet.

Tabela 62. Przeżycie całkowite i współczynnik ryzyka między pacjentami leczonymi dwulekową chemioterapią opartą na platynie i pemetrekседem od momentu rozpoczęcia leczenia drugiego rzutu; [20].

Punkt końcowy	Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie N=46 (24^)	Pemetrekсед N=37 (20^)	HR (95%CI)	Wartość p
Przeżycie całkowite (miesiące) - mediana (95%CI)	11,0 (9,4-21,2)	15,1 (9,7-26,0)	Log rank test HR=bd	0,785
			Model Coxa HR=0,92 (0,50-1,68)	0,785
			Model Coxa aHR=0,83 (0,40-1,75)	0,628

HR-hazard względny; aHR-adjustowany hazard względny; ^liczba zdarzeń; N-liczba pacjentów; bd-brak danych

Spośród 83 pacjentów odnotowano 44 przypadki zgonów. Mediana OS wyniosła 15,1 miesiąca w grupie chorych leczonych pemetrekседem (95% CI: 9,7; 26,0 miesiący) i 11,0 miesiący w grupie stosującej dwulekową chemioterapię opartą na platynie (95% CI: 9,4; 21,2 miesiący). Jednak moc tego badania była niewystarczająca do ustalenia istotności statystycznej obserwowanych różnic ($p = 0,785$).

W badaniu Park i wsp. 2015 [20] nie analizowano profilu bezpieczeństwa stosowanych schematów leczenia.

Podsumowując, wyniki powyższego badania retrospektywnego wykazały, że monoterapia pemetrekседem stosowanym w drugiej linii leczenia NDRP u pacjentów z mutacjami aktywującymi w obrębie genu *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI pozwala uzyskać ponad 4-miesięczne przeżycie wolne od progresji (mediana 4,4 miesiący) i pod tym względem wykazuje istotną statystycznie przewagę względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie.

9.3. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII (JEDNOLEKOWEJ) W II LUB \geq III LINII LECZENIA PACJENTÓW Z MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM NIEDROBNOKOMÓRKOWYM RAKIEM PŁUCA PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII Z ZASTOSOWANIEM EGFR-TKI

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych i opisanych powyżej badań, dotyczących efektywności klinicznej chemioterapii (jednolekowej) stosowanej w II lub \geq III linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem EGFR-TKI.

Tabela 63. Zestawienie najważniejszych wyników badań, dotyczących efektywności klinicznej chemioterapii (jednolekowej) stosowanej w II lub \geq III linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem EGFR-TKI.

Badanie	Schuller i wsp. [19]	Zhou i wsp. 2014 [18]	Park i wsp. [20]
Metodyka badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, brak informacji o zaślepieniu badania.	Jednoośrodkowe badanie retrospektywne z grupą kontrolną.	Wieloośrodkowe badanie retrospektywne, z grupą kontrolną
Populacja	Pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie NDRP, którzy otrzymali wcześniej ≥ 1 linię chemioterapii i u których wystąpiła progresja po uzyskaniu początkowej kontroli choroby (≥ 12 tygodni) w trakcie terapii erlotynibem lub gefitynibem, a następnie afatynibem.	Pacjenci z rakiem płuca i mutacją w <i>EGFR</i> , którzy poddani byli III linii leczenia pemetreksedem w monoterapii lub skojarzeniu z bewacyzumabem.	Pacjenci z NDRP z mutacjami w obrębie genu <i>EGFR</i> , którzy otrzymywali terapię z zastosowaniem EGFR-TKI w ramach I linii leczenia.
Obecność mutacji T790M genu <i>EGFR</i>	Brak informacji, ale u wszystkich pacjentów wystąpiła progresja po leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI I/II generacji	Brak analizy obecności mutacji T790M, jednak należy mieć na uwadze fakt, że u około 50% pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI I lub II generacji rozwinie się oporność na leczenie spowodowana wystąpieniem mutacji T790M	Brak informacji, ale u wszystkich pacjentów wystąpiła progresja po leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI I/II generacji (w około 50% przypadków oporności na leczenie EGFR-TKI I/II generacji występuje mutacja T790M genu <i>EGFR</i>)
Interwencja	chemioterapia (monoterapia) wybrana przez badacza *przedstawiono dane dotyczące tylko ramienia w którym stosowano chemioterapię w formie monoterapii	Pemetreksed w monoterapii, w dawce 500 mg/m ² w postaci dożylniej infuzji w cyklu 21-dniowym, wraz z suplementacją kwasem foliowym i witaminą B12 oraz deksametazonem w dawce 4 mg/dobę	Pemetreksed w monoterapii (brak informacji o dawkowaniu)
Linia leczenia	\geq III linia		II linia
Liczebność grupy	N=60	N=61	N=37

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Okres leczenia/obserwacji	Mediana czasu ekspozycji na wybraną przez badacza chemioterapię (monoterapia) wynosiła 51 dni.	Brak danych – retrospektywny charakter badania	Pacjenci stosujący monoterapię pemetreksedem byli leczeni przez 4 miesiące (mediana; 95% CI: 2,2-5,0 miesiące)
PFS [miesiące] - mediana, 95% CI	2,8 (bd)	9,49 miesiące	4,2 (2,9-6,2)
OS [miesiące] - mediana, 95% CI	12,2 (bd)	OS podano dla czasu od diagnozy do wystąpienia śmierci, a więc uwzględniając również leczenie w ramach I i II linii.	15,1 (9,7-26,0)
ORR – % (95%CI)	13,2% (bd)	24,59%	32,4 (bd)
DCR	45,6% (bd)	77,05% (bd)	78,4 (bd)

Bd-brak danych

Podsumowując, na podstawie wyników powyższych badań wykazano, że zastosowanie chemioterapii jednolekowej w \geq III linii leczenia NDRP wiąże się z uzyskaniem niskich wskaźników przeżycia ogólnego (około 1 roku) jak i przeżycia wolnego od progresji (poniżej 10 miesięcy), a także bardzo niskich wskaźników odpowiedzi na leczenie (13,2%-24,59%).

Natomiast stosowanie chemioterapii jednolekowej w ramach II linii leczenia w porównaniu do \geq III linii leczenia wiąże się z uzyskaniem nieco lepszych efektów klinicznych, jednak pomimo tego, wskaźniki przeżycia ogólnego, przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnik odpowiedzi na leczenie są stosunkowo niskie. Wyniki te sugerują, że każda kolejna linia chemioterapii odznacza się mniejszą efektywnością, co potwierdzają również eksperci kliniczni ankietowani na potrzeby niniejszego opracowania [139].

10. ZESTAWIENIE NAJWAŻNIEJSZYCH WYNIKÓW BADAŃ DOTYCZĄCYCH ZASTOSOWANIA OZYMERTYNIBU ORAZ CHEMIOTERAPII W ANALIZOWANEJ POPULACJI PACJENTÓW

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, zidentyfikowano jedno badanie kliniczne bezpośrednio porównujące ozymertynib stosowany w III linii leczenia pacjentów z NDRP z obecną mutacją T790M genu *EGFR* względem schematu dwulekowej chemioterapii – docetaksel (wskazany przez ekspertów klinicznych jako substancja stosowana w polskiej praktyce klinicznej w terapii III linii NDRP) w skojarzeniu z bewacyzumabem. Przyjmując założenie, że terapia skojarzona docetaksel + bewacyzumab ma większą skuteczność niż zastosowanie docetakselu w monoterapii, to obserwowany efekt kliniczny w grupie kontrolnej badania Nie i wsp. 2018 [16]-[17] jest większy niż byłby obserwowany w przypadku monoterapii docetaksem. W związku z tym założenie, że oceniony w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] schemat dwulekowej chemioterapii (docetaksel + bewacyzumab) jest reprezentatywny dla efektywności klinicznej monochemioterapii stosowanej w ramach III linii leczenia jest założeniem wysoce konserwatywnym, które zaniża względną efektywność raportowaną dla grupy badanej stosującej ozymertynib (raportowane w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] różnice w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy ozymertynibem a docetaksem w skojarzeniu z bewacyzumabem są mniejsze niż ma to miejsce w rzeczywistości porównując ozymertynib względem docetakselu). Dodatkowo należy zaznaczyć, że w Unii Europejskiej bewacyzumab nie jest zarejestrowany do stosowania w III linii leczenia NDRP, jak również raczej nie jest stosowany ani finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu, co dodatkowo potwierdzają wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych na potrzeby niniejszego opracowania) [139].

W sytuacji braku badań bezpośrednio porównujących ozymertynib względem komparatora (chemioterapią jednolekową) przyjęto konserwatywne założenie, że przedstawione w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] porównanie ozymertynibu względem docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem jest reprezentatywne dla monochemioterapii, mając na uwadze omówione powyżej ograniczenia. Jakkolwiek ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania zarówno bezpośredniego jak i pośredniego pomiędzy ozymertynibem a monochemioterapią poniżej przedstawiono proste zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) względem wyników z wyselekcjonowanych badań dotyczących komparatora (chemioterapia, badania które odnaleziono poszukując badań przeprowadzonych w najbardziej zbliżonej populacji względem populacji leczonej ozymertynibem w ramach włączonych badań klinicznych, w celu przedstawienia poziomu efektywności chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia u pacjentów po progresji), z podziałem w zależności od zastosowanej linii leczenia – II lub III linia (wyniki badań AURA2 i AURAex przedstawiono w obu zestawieniach, ponieważ dotyczyły terapii ozymertynibem w ramach \geq II linii leczenia, a w

przypadku PFS oraz OS wyszczególniono osobne wyniki dla subpopulacji leczonych w II i \geq III linii). Dodatkowo niniejsze zestawienie uzupełniono o wyniki dla zbilansowanej, na potrzeby adjustowanego porównania pośredniego Mann 2018 [56], kohorty pacjentów leczonych dwulekową chemioterapią opartą na platynie w ramach badania IMPRESS (publikacja źródłowa badania IMPRESS [163]). Wszystkie szczegóły dotyczące badania IMPRESS oraz wyselekcjonowanej, zbalansowanej na potrzeby adjustowanego porównania pośredniego Mann 2018 [56] kohorty pacjentów leczonych dwulekową chemioterapią opartą na platynie znajdują się w części dotyczącej opracowań wtórnych (rozd. 13 oraz rozdz. 19.6).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) względem wyników z wyselekcjonowanych badań dotyczących komparatora (chemioterapia) stosowanych w II linii leczenia.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 64. Porównanie metodologii oraz zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) oraz komparatora (chemioterapia) w analizowanej populacji pacjentów w ramach II linii leczenia.

Badanie	Analiza zbiorcza AURA2 i AURAx [1]	AURA 3 [10]		IMPRESS (na podstawie danych z porównania pośredniego) [56]	Park i wsp. [20]	
Metodyka badania	Badania jednoramienne, otwarte, II fazy, wielośrodkowe	Wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III,		Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III	Wielośrodkowe badanie retrospektywne, z grupą kontrolną	
Populacja	Pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> , po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem EGFR-TKI.	Pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M, po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI w ramach I linii terapii.		Pacjenci z zaawansowanym NDRP w IIIB-IV stopniu zaawansowania, po progresji choroby w trakcie stosowania EGFR-TKI (gefitynib).	Pacjenci z NDRP z mutacjami w obrębie genu <i>EGFR</i> , którzy otrzymywali terapię z zastosowaniem EGFR-TKI w ramach I linii leczenia.	
Obecność mutacji T790M genu <i>EGFR</i>	99%	99%		100% (w wyodrębnionej pod względem występowania mutacji T790M populacji poddanej ajustowaniu)	Brak informacji, ale u wszystkich pacjentów wystąpiła progresja po leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI I/II generacji (w około 50% przypadków oporności na leczenie EGFR-TKI I/II generacji występuje mutacja T790M genu <i>EGFR</i>)	
Interwencja	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę	Dwulekowa chemioterapia oparta na związkach platyny: pemetrekseid w dawce 500 mg/m ² , dożylnie w skojarzeniu z karboplatiną (docelowy obszar ciała poniżej AUC5) lub w skojarzeniu z cisplatiną w dawce 75 mg/m ² . Schemat otrzymywano co 3 tygodnie, do momentu otrzymania 6 cykli leczenia	Standardowa chemioterapia pemetrekseidem i cisplatiną (maksymalnie sześć cykli, podawaną dożylnie pierwszego dnia każdego cyklu) *przedstawiono dane dotyczące tylko ramienia w którym stosowano chemioterapię opartą na platynie	Pemetrekseid w monoterapii (brak informacji o dawkowaniu)	Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie (gemcytabina + cisplatina/karboplatyna lub taksan + karboplatyna) - brak informacji o dawkowaniu
Linia leczenia	≥II	II linia		II linia	≥II linia	
Liczebność grupy	N=411	N=279	N=140	N=53 (zbilansowana kohorta)	N=37	N=46
Okres leczenia/obserwacji	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań/ zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody pacjenta	Po randomizacji pacjenci otrzymywali ozymertynib do momentu progresji choroby lub	W przypadku leczenia pemetrekseidem w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną terapię kontynuowano do momentu	5,5 miesiąca (0,4–27,6)	Mediana czasu leczenia z zastosowaniem chemioterapii cytotoksycznej w ramach drugiej linii wynosiła 2,5 miesiąca (95% CI: 1,8 ; 2,9 miesiąca).	

Badanie	Analiza zbiorcza AURA2 i AURAex [1]		AURA 3 [10]		IMPRESS (na podstawie danych z porównania pośredniego) [56]	Park i wsp. [20]	
	na udział w badaniu, zająć w ciąży lub poważnego nieprzestrzegania zaleceń leczenia. Mediana czasu leczenia ozymertynibem wynosiła 16,4 miesiący; zakres: 0,0-29,7 miesiący), a dla przeżycia całkowitego (OS) i bezpieczeństwa data odcięcia to 1 maj 2018 r (mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 16,4 miesiący; zakres: 0,0-46,7 miesiący).		nieakceptowalnej toksyczności. Leczenie ozymertynibem trwało średnio 8,6 miesiąca (mediana:8,1 miesiąca; zakres: 0,2-18,5 miesiąca).			progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności lub otrzymania 6 cykli leczenia. Chemioterapię podawano przez średnio 4,8 miesiący (mediana:4,2 miesiąca; zakres: 0,4-14,5 miesiący) – mediana cykli pemetreksedu wynosiła 6 (mediana czasu leczenia podtrzymującego wynosiła 3,1 miesiący - ± 4 cykle), mediana cykli cisplatyny oraz karboplatyny wynosiła 4.	
PFS [miesiące] - mediana, 95% CI	ogółem	9,9 (9,5-12,3) N=411	10,1 (8,3; 12,3)	4,4 (4,2; 5,6)	5,3 (bd)	4,2 (2,9-6,2)	2,7 (1,5-3,2)
	II linia	9,7 (8,3; 11,7) N=129					
OS [miesiące] - mediana, 95% CI	ogółem	26,8 (24,0; 29,1) N=411	26,8 (23,5; 31,5)	22,5 (20,2; 28,8) *dopuszczalny był cross-over w trakcie badania	14,1 (bd)	15,1 (9,7-26,0)	11,0 (9,4-21,2)
	II linia	26,5 (24,0;31,7) N=129					
ORR – % (95%CI)	66% (61%-70%) N=398		71% (bd)	31% (bd)	33,3% (bd)	32,4 (bd)	17,4 (bd)
DCR	91% (87%; 93%) N=398		93% (90; 96)	74% (66; 81)	75,0% (bd)	78,4 (bd)	50,0 (bd)

Bd-brak danych

Podsumowując, ozymertynib stosowany w ≥II linii leczenia w porównaniu do chemioterapii wiązał się z uzyskaniem:

- około dwukrotnie dłuższego czasu przeżycia wolnego od progresji (mediana w zakresie 9,1-10,1 miesiący vs 2,7-5,3 miesiący),
- znaczącego klinicznie wydłużenia czasu przeżycia ogólnego (mediana: 26,5-26,8 miesiący vs 11,0-14,1 miesiący) – w przypadku badania AURA3 dopuszczalny był *cross-over* pacjentów z ramienia stosującego chemioterapię po wystąpieniu progresji do grupy przyjmującej ozymertynib, stąd OS=22,5 w przypadku grupy kontrolnej badania AURA2, w znacznej części jest wynikiem stosowania u dużej części pacjentów ozymertynibu,
- znaczącego klinicznie wyższego odsetka odpowiedzi na leczenie (66%-71% vs 17,4 -31%) oraz wskaźnika kontroli choroby (91-93% vs 50%-78,4%).

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) względem wyników z wyselekcjonowanych badań dotyczących komparatora (chemioterapia) stosowanych w \geq III linii leczenia.

Tabela 65. Porównanie metodologii oraz zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) oraz komparatora (chemioterapia) w analizowanej populacji pacjentów w ramach \geq III linii leczenia.

Badanie	Analiza zbiorcza AURA2 i AURAex [1]	Nie i wsp. 2018 [16]		Schuller i wsp. [19]	Zhou i wsp. 2014 [18]	
Metodyka badania	Badania jednoramienne, otwarte, II fazy, wielośrodkowe.	Wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III.		Wielośrodkowe, randomizowane, brak informacji o zaślepieniu badania.	Jednośrodkowe badanie retrospektywne z grupą kontrolną.	
Populacja	Pacjenci dorośli z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> , po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem EGFR-TKI.	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI lub chemioterapii (w dowolnej kolejności), z potwierdzoną mutacją T790M genu <i>EGFR</i> .		Pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie NDRP, którzy otrzymali wcześniej \geq 1 linię chemioterapii i u których wystąpiła progresja po uzyskaniu początkowej kontroli choroby (\geq 12 tygodni) w trakcie terapii erlotynibem lub gefitynibem, a następnie afatynibem.	Pacjenci z rakiem płuca i mutacją w <i>EGFR</i> , którzy poddani byli III linii leczenia pemetreksedem w monoterapii lub skojarzeniu z bewacyzumabem.	
Obecność mutacji T790M genu <i>EGFR</i>	99%	100%		Brak informacji, ale u wszystkich pacjentów wystąpiła progresja po leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI I/II generacji	Brak analizy obecności mutacji T790M, jednak należy mieć na uwadze fakt, że u około 50% pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI I lub II generacji rozwinie się oporność na leczenie spowodowana wystąpieniem mutacji T790M	
Interwencja	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę	Ozymertynib – 80 mg/ raz na dobę	Docetaksel (dożylnie w dawce 75mg/m ²) + bewacyzumab (dożylnie w dawce 7,5 mg/m ²) co 21 dni.	chemioterapia (monoterapia) wybrana przez badacza *przedstawiono dane dotyczące tylko ramienia w którym stosowano chemioterapię w formie monoterapii	Pemetreksed w monoterapii, w dawce 500 mg/m ² w postaci dożylniej infuzji w cyklu 21-dniowym, wraz z suplementacją kwasem foliowym i witaminą B12 oraz deksametazonem w dawce 4 mg/dobę	pemetreksed (500 mg/m ² podawano w drugim dniu, wraz z premedykacją taką jak w przypadku monoterapii) + bewacyzumab (w dawce 7,5 mg/ kg masy ciała w postaci infuzji dożylniej w 1. dniu po chemioterapii)
Linia leczenia	\geq II	III linia		III linia	III linia	
Liczebność grupy	N=411	N=74	N=73	60	N=61	N=55

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Badanie	Analiza zbiorcza AURA2 i AURAex [1]		Nie i wsp. 2018 [16]		Schuller i wsp. [19]	Zhou i wsp. 2014 [18]	
Okres leczenia/obserwacji	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań/ zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu, zajścia w ciążę lub poważnego nieprzestrzegania zaleceń leczenia. Mediana czasu leczenia ozymertynibem wynosiła 16,4 miesiące; zakres: 0,0-29,7 miesiące), a dla przeżycia całkowitego (OS) i bezpieczeństwa data odcięcia to 1 maj 2018 r (mediana czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 16,4 miesiące; zakres: 0,0-46,7 miesiące).		Leczenie ozymertynibem lub docetakselem z bewacyzumabem kontynuowano: do wystąpienia progresji choroby określonej w oparciu o kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) wersja 1.1; gdy stan sprawności oceniono na 3 punkty według ECOG, do wystąpienia niekontrolowanych poważnych zdarzeń niepożądanych lub zgonu pacjenta. [nie podano mediany czasu leczenia].		Mediana czasu ekspozycji na wybraną przez badacza chemioterapię (monoterapia) wynosiła 51 dni.	Brak danych – retrospektywny charakter badania	
PFS [miesiące] - mediana, 95% CI	ogółem	9,9 (9,5-12,3) N=411	10,20 (8.27–9.75)	2,95 (1.53–2.29)	2,8 (bd)	9,49 miesiące	13,64 miesiące
	≥III linia	11,0 (8,5; 12,6) N=282					
OS [miesiące] - mediana, 95% CI	ogółem	26,8 (24,0; 29,1) N=411	15,65 (10,35–11,96)	15,29 (9,86–11,25)	12,2 (bd)	OS podano dla czasu od diagnozy do wystąpienia śmierci, a więc uwzględniając również leczenie w ramach I i II linii.	
	≥III linia	26,8 (22,1;29,9) N=282	*mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup (dane dotyczące OS są niedojrzałe) **dopuszczalny był cross-over w trakcie badania,				
ORR – % (95%CI)	66% (61-70) N=398		61,6% (55,5–67,7)	8,3% (1,3–15,3)	13,2% (bd)	24,59%	27,27%
DCR	91% (87; 93) N=398		87,7% (79,8–95,4)	43,1% (35,1–50,9)	45,6%	77,05%	80,00%

Bd-brak danych

Podsumowując, ozymertynib stosowany w \geq III linii leczenia w porównaniu do chemioterapii wiązał się z uzyskaniem:

- znaczącego klinicznie wydłużenia czasu przeżycia ogólnego – w przypadku badania Nie i wsp. [16] dopuszczalny był *cross-over* pacjentów z ramienia stosującego chemioterapię po wystąpieniu progresji do grupy przyjmującej ozymertynib, stąd brak różnic istotnych statystycznie w zakresie OS pomiędzy analizowanymi grupami, w znacznej części wynika z faktu, że jako kolejną linię leczenia pacjenci z grupy kontrolnej otrzymali bardziej skuteczną terapię niż dotychczas (świadczy o tym istotnie statystycznie dłuższy PFS w grupie stosującej ozymertynib niż w grupie kontrolnej), w związku z tym obserwowane wartości OS są dłuższe niż w przypadku gdyby u tych pacjentów nie zastosowano terapii ozymertynibem; jakkolwiek wartość hazardu względnego dla OS ($HR < 1,00$) wskazuje na trend w kierunku wydłużenia czasu przeżycia całkowitego w grupie stosującej ozymertynib względem grupy kontrolnej (docetaksel + bewacyzumab); należy jednak zaznaczyć, że mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup (dane dotyczące OS są niedojrzałe)

znaczącego klinicznie wyższego odsetka odpowiedzi na leczenie (61,6%-66% vs 8,3%-27,27%) oraz wskaźnika kontroli choroby (87,7%-91% vs 43,1%-80%)

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na porównywalne efekty kliniczne obserwowane dla ozymertynibu pomiędzy \geq II i \geq III linią leczenia.

Na podstawie danych z badań AURA2 i AURAex wykazano między innymi, że przeżycie całkowite pacjentów leczonych ozymertynibem w II linii leczenia jest bardzo zbliżone do przeżycia całkowitego raportowanego w przypadku pacjentów leczonych ozymertyniem w ramach \geq III linii leczenia. Wyniki te wskazują, że stosowanie ozymertynibu w II linii leczenia wiąże się z takimi samymi efektami zdrowotnymi jak stosowanie ozymertynibu w III i kolejnych liniach leczenia. Porównywalne efekty kliniczne ozymertynibu w II i \geq III linii leczenia wykazano również w opracowaniu AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych ozymertynibu (Tagrisso) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34) z mutacją T790M w genie *EGFR* w III i kolejnej linii [169]. Dodatkowo należy zaznaczyć, że rejestracja wnioskowanej technologii przez Europejską Agencję Leków, dokonana na podstawie dowodów naukowych dotyczących przede wszystkim stosowania ozymertynibu w II linii leczenia (badania AURA2 i), nie została ograniczona wyłącznie do II linii leczenia. Wynika z tego, że dowody naukowe dotyczące stosowania ozymertynibu w II linii leczenia stanowią również dowód na skuteczność tego leku w kolejnych liniach leczenia.

Należy zaznaczyć, że powyższe zestawienia mają jedynie charakter informacyjny, interpretując powyższe dane trzeba mieć na uwadze, że powyżej przedstawione badania znacznie różniły się między sobą m.in. pod względem metodologii, czasu trwania badania, okresu leczenia i obserwacji, rodzaju zastosowanej chemioterapii oraz wielkością analizowanej populacji pacjentów.

11. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

11.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- prospektywne, jednoramienne badania kliniczne II fazy: badanie o akronimie TREM [23] oraz badanie Nakao 2019 [37],
- prospektywne, otwarte badanie kliniczne II fazy o akronimie AURA17 [32],
- prospektywne badania obserwacyjne: Cao 2019 [21]-[22], Santos 2018 [24], Bitar 2018 [25], Planchard 2016 [26], Jakopovic 2017 [27], Jakopovic 2017 [28], Shimada 2017 [29], Tan 2017 [30], Noronha 2017 [31], Ohe 2020 [33]-[34], Remon 2017 [35], Lai 2018 [36];
- prospektywne badanie pilotażowe Nanjo 2018 [38];
- retrospektywne badania obserwacyjne: badanie o akronimie EXPLORE [39]-[40], [41], Oh 2019 [42], Mu 2019 [43], Nakashima 2019 [44], Schmid 2019 [45], Kishikawa 2020 [46], So 2020 [47], Imamura 2020 [48],
- prospektywne, kohortowe badanie I fazy Jänne 2015 [49],
- 6 opisów przypadków: Chen 2017 [50], Horiuchi 2019 [51], Reichegger 2016 [52], Koba 2017 [53], Iwafuchi 2017 [54], Matsuzaki 2019 [55].

Charakterystyka badań wraz z opisem metodologii oraz charakterystyką wyjściową populacji pacjentów została przedstawiona w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 19.4), natomiast najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie 19.5. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

11.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Badania prospektywne

Badanie opisane w publikacji [Eide 2020 \[23\]](#) stanowiło wieloośrodkowe, jednoramienne badanie kliniczne II fazy przeprowadzone w północnoeuropejskich ośrodkach klinicznych. Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i progresją po wcześniejszej terapii za pomocą co najmniej 1 preparatu EGFR-TKI otrzymywali ozymertynib w dawce 80 mg/dobę do czasu wystąpienia progresji lub zgonu. Odsetek pacjentów, którzy stosowali wcześniej 2 linie systemowego leczenia wynosił 34%, a ≥ 3 linie – 22%.

Ze 199 uwzględnionych pacjentów, 60% miało potwierdzoną obecność mutacji T790M, 26% chorych było T790M-negatywnych, a u 14% nie znano statusu mutacji. **W badaniu wykazano istotnie lepszą**

skuteczność ozymertynibu u pacjentów z mutacją T790M względem chorych T790-negatywnych:

- mediana PFS 10,8 oraz 5,1 miesięcy,
- mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 22,5 oraz 13,4 miesięcy,
- wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł odpowiednio 60% oraz 28%.

Należy podkreślić, że zastosowane leczenie wiązało się z uzyskaniem korzyści klinicznych także u chorych bez mutacji T790M, a raportowane wyniki w zakresie ORR oraz PFS w tej grupie pacjentów były porównywalne do wyników uzyskanych w grupie poddanej chemioterapii w ramach badania AURA3.

Autorzy badania zaznaczyli, że analizowana populacja była mniej wyselekcjonowana niż w typowych badaniach klinicznych, co lepiej odzwierciedla skuteczność ozymertynibu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej, a efekty leczenia w subpopulacji chorych z mutacją T790M pozostają zgodne z wynikami raportowanymi w badaniach obserwacyjnych.

W ramach kolejnego prospektywnego jednoramiennego badania klinicznego II fazy [Nakao 2020 \[37\]](#), oceniano efektywność kliniczną ozymertynibu stosowanego wśród pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) z NDRP, u których wystąpiło niepowodzenie wcześniejszej terapii z zastosowaniem EGFR TKI lub nawrót choroby, ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M genu *EGFR* (N=36). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej EGFR-TKI, a dodatkowo u 33,3% chorych przeprowadzono zabieg resekcji, u 36,1% stosowano wcześniej chemioterapię, u 27,8% stosowano wcześniej radioterapię, a u 11,1% przeprowadzono drenaż klatki piersiowej.

Leczenie ozymertynibem rozpoczęto od dawki 80 mg / dobę, jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane, zmniejszano dawkę zgodnie z zaleceniami dotyczącymi redukcji dawki. Podawanie ozymertynibu kontynuowano do czasu wystąpienia kryteriów przerwania leczenia lub progresji choroby.

W badaniu odnotowano:

- wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 58,3% pacjentów,
- wskaźnik kontroli choroby równy 97,2%,
- przeżycie wolne od progresji wynosiło 11,9 miesiąca (mediana; 95% CI: 7,9–17,5),
- przeżycie całkowite wynosiło 22,0 miesiące (mediana; 95% CI: 16,0 miesięcy - nieosiągnięta).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- niedokrwistość / hipoalbuminemia (27 pacjentów, 75,0%),
- trombocytopenia (21 pacjentów, 58,3%)
- zanokcica / jadłowstręt / biegunka / neutropenia (15 pacjentów, 41,7%).

Wyniki badania Nakao 2020 [37] wskazują, że ozymertynib jest zarówno bezpieczny jak i skuteczny w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca nawet wśród pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia EGFR-TKI oraz obecnością mutacji T790M.

Również w jednoramiennym badaniu klinicznym o akronimie [AURA17 \[32\]](#), dostępnym tylko w postaci abstraktu konferencyjnego, potwierdzono, że stosowanie ozymertynibu u chorych z NDRP, mutacją T790M oraz progresją po wcześniejszej terapii EGFR-TKI wiązało się z uzyskaniem wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie na poziomie 63% oraz wskaźnika kontroli choroby wynoszącego 89%.

W ramach jednośrodkowego badania prospektywnego [Cao 2019 \[21\]-\[22\]](#) oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu u pacjentów narodowości chińskiej z zaawansowanym/ przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M, którzy doświadczyli progresji po terapii za pomocą EGFR-TKI w rzeczywistej praktyce klinicznej. **W analizowanej kohorcie, w której >80% chorych stosowało wcześniej 3 lub więcej linii leczenia:**

- **większość pacjentów tj. 62,1% osiągnęło częściową odpowiedź na terapię ozymertynibem,**
- **wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 67,5%,**
- **wskaźnik kontroli choroby wynosił 79,8%,**
- **mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 9,0 miesięcy,**
- **mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,0 miesięcy.**

Ogólnie pacjenci biorący udział w niniejszym badaniu byli bardziej intensywnie przeleczeni niż chorzy w pierwotnych badaniach klinicznych. Dla porównania, 68% pacjentów w badaniu AURA2 otrzymywało wcześniej co najmniej 3 linie leczenia przeciwnowotworowego, a 96% chorych w badaniu AURA3 poddanych było uprzednio tylko 1 linii leczenia. Ponadto, pacjenci w niniejszym badaniu obserwacyjnym cechowali się gorszym stanem sprawności ogólnej niż chorzy uwzględnieni w badaniach klinicznych. Niemniej należy zauważyć, że wskaźnik odpowiedzi na leczenie w badaniu obserwacyjnym był zbliżony do wskaźników raportowanych w ww. badaniach klinicznych, gdzie wynosiły około 70%. Warto podkreślić także, że odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie w badaniu Cao 2019 [21]-[22] (5,4%) był wyższy niż odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie w badaniu AURA2 oraz AURA 3 (odpowiednio 3% oraz 1%). Z kolei, mediana PFS u chorych poddanych leczeniu w rzeczywistych warunkach klinicznych była krótsza niż analogiczny parametr w badaniach klinicznych AURA2 (9,9 miesięcy) oraz AURA3 (10,1 miesięcy). Należy jednak zaznaczyć, że w momencie rozpoczęcia terapii ozymertynibem w badaniu Cao 2019 [21]-[22], niektórzy pacjenci znajdowali się w terminalnym stadium choroby, stąd obserwowany krótszy PFS.

Większość obserwowanych działań niepożądanych w badaniu Cao 2019 [21]-[22] cechowała się niskim stopniem nasilenia (tj. 1-2), a do najczęściej raportowanych należały objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak: nudności (45,9%), biegunka (31,0%) oraz zmniejszenie apetytu (28,3%).

Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne [Santos 2018 \[24\]](#) obejmowało 248 pacjentów z T790M-pozytywnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy otrzymywali ozymertynib w ramach programu rozszerzonego dostępu (ang. *Expanded access program*; EAP). Większość pacjentów (85%) otrzymała wcześniej ≥ 2 linie leczenia. Mimo, że chorzy byli wcześniej intensywnie leczeni, a ocena skuteczności klinicznej nie była częścią programu EAP, wysoki odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie ozymertynibem po jego zarejestrowaniu i komercyjnej dostępności wskazuje, że chorzy ci nadal uzyskiwali korzyść kliniczną z terapii. **Obserwacje z badania Santos 2018 [24] potwierdziły dobrą tolerancję ozymertynibu u intensywnie przeleczonych pacjentów, w tym także u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, co przekładało się na niski odsetek chorych, którzy przerwali terapię lub u których konieczna była redukcja dawki leku.**

Wyniki przedstawione w publikacji [Ohe 2020 \[33\]-\[34\]](#) stanowiły część badania postmarketingowego przeprowadzonego w oparciu o dane z wielu ośrodków klinicznych w Japonii dotyczące występowania reakcji niepożądanych w czasie stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg/dobę w ramach 2 lub kolejnej linii leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M. W okresie obserwacji wynoszącym w przybliżeniu 1 rok, częstość reakcji niepożądanych w analizowanej populacji obejmującej 3 578 pacjentów wynosiła 58,1%. Wskaźnik ten pozostaje niższy niż raportowany w subpopulacji chorych pochodzenia japońskiego leczonych przez 9,95 miesięcy (mediana) w badaniu klinicznym AURA3, w którym u 95,1% chorych otrzymujących ozymertynib oraz u 100% pacjentów poddanych chemioterapii opartej na związkach platyny z pemetreksedem wystąpiło co najmniej 1 działanie niepożądane co najmniej prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem. W przypadku oceny skuteczności klinicznej ozymertynibu:

- raportowany wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 69,9%,
- wskaźnik kontroli choroby wyniósł 86,7%,
- mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 12,3 miesięcy.

Dane te potwierdzają korzystny stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania ozymertynibu w ramach ≥ 2 linii leczenia zaawansowanego NDRP.

W badaniu pilotażowym [Nanjo 2018 \[38\]](#) analizowano skuteczność kliniczną ozymertynibu w terapii opornych na leczenie przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych, u pacjentów z NDRP z mutacją T790M po niepowodzeniu standardowych EGFR-TKI. Do badania włączono 13 pacjentów. W badaniu tym mediana OS nie została osiągnięta natomiast mediana PFS w grupie badanej wyniosła 7,2 miesiąca (95%CI: 4,0; NE), a u 62% (8/13 pacjentów) pacjentów raportowano częściową odpowiedź na leczenie. Co więcej, ozymertynib wydawał się być bardziej skuteczny w przypadku leczenia przerzutów, w których potwierdzono obecność mutacji T790M genu *EGFR*.

Wyniki przedstawione w badaniach prospektywnych dostępnych tylko postaci abstraktów konferencyjnych Bitar 2018 [25], Planchard 2016 [26], Jakopovic 2017 [27], Jakopovic 2017 [28],

Shimada 2017 [29], Tan 2017 [30], Noronha 2017 [31], Lai 2018 [36] potwierdzają obserwacje z badań opublikowanych i szczegółowo opisanych.

Badania retrospektywne

Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne o akronimie EXPLORE T790M [39]-[40] obejmowało 205 pacjentów z T790M-pozytywnym, zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca poddanych leczeniu ozymertynibem we francuskich ośrodkach klinicznych w ramach programu wczesnego dostępu (ang. *early access program*). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej preparaty EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji, a większość poddana była uprzednio także chemioterapii. Odpowiednio 18,0% oraz 82,0% pacjentów stosowało ozymertynib w ramach 2. i ≥ 3 . linii.

Mimo istnienia w analizowanej populacji niekorzystnych czynników rokowniczych, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w analizowanej kohorcie była zbliżona, a nawet dłuższa niż wartość PFS raportowana w zbiorczej analizie wyników badań klinicznych II fazy AURA2 i AURAext, w których uwzględniono chorych z T790M-pozytywnym NDRP z progresją po terapii za pomocą EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji (odpowiednio 12,4 miesiące i 9,9 miesięcy). Podobną medianę czasu przeżycia wolnego od progresji raportowano w badaniu III fazy AURA3 (10,1 miesięcy) u chorych z potwierdzoną mutacją T790M. W niniejszym badaniu retrospektywnym o akronimie EXPLORE [39]-[40] mediana PFS nie różniła się między grupami pacjentów, poddanych leczeniu ozymertynibem w 2. lub 3. linii (odpowiednio: 12,6 i 12,4 miesięcy), niemniej różnica w zakresie mediany przeżycia całkowitego była bardziej zaznaczona choć nieistotna statystycznie (odpowiednio: 17,5 oraz 21,7 miesięcy). W analizowanej kohorcie 43,7% chorych miało zdiagnozowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i nie wykazano istotnej różnicy w zakresie przeżycia całkowitego w grupie pacjentów bez oraz z przerzutami do OUN (odpowiednio: 23,1 oraz 18,0 miesięcy), co potwierdza korzystny efekt terapii ozymertynibem u chorych z przerzutami do mózgu. Co więcej, subanaliza przeprowadzona wśród pacjentów w wieku ≥ 80 lat [41] wykazała, że ozymertynib wykazuje taką samą skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa jak w randomizowanych badaniach klinicznych.

W ramach retrospektywnego badania Oh 2019 [42] przeprowadzonego w jednym, koreańskim ośrodku klinicznym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w rzeczywistej praktyce u pacjentów z T790M-pozytywnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy doświadczyli progresji po leczeniu za pomocą co najmniej 1 preparatu EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji. Obserwowane wyniki z zakresu skuteczności ozymertynibu były zbliżone z uzyskanymi w badaniach klinicznych III fazy tj. AURA3 lub FLAURA tj. wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 73,9%, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji – 7,4 miesiące. Za wyjątkiem 1 przypadku zapalenia płuc wymagającego przerwania leczenia, ozymertynib wykazywał akceptowalny profil bezpieczeństwa z minimalną częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Niemniej, profil obserwowanych zdarzeń niepożądanych różnił się nieco od tego raportowanego w badaniu klinicznym AURA3. W niniejszym badaniu retrospektywnym wykazano większą częstość występowania zaburzeń hematologicznych, w tym leukopenii, neutropenii,

anemii oraz trombocytopenii, podczas gdy w badaniu AURA3 raportowano częściej toksyczność skórą i biegunkę. Należy jednak podkreślić, że w ramach badania retrospektywnego Oh 2019 [42] analizowano dane pacjentów, którzy stosowali wcześniej 2 linie (30,4%) lub ≥ 3 linie (30,4%) leczenia systemowego.

W jednoośrodkowym, chińskim badaniu retrospektywnym Mu 2019 [43] analizowano efekty kliniczne ozymertynibu w ramach ≥ 2 linii leczenia u 94 pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszej terapii EGFR-TKI lub chemioterapii. Z uwzględnionych pacjentów, 82,1% chorych miało potwierdzoną mutację T790M, a 17,9% chorych było T790M-negatywnych. W ogólnej populacji pacjentów raportowano:

- wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynoszący 47,3%,
- wysoki wskaźnik kontroli choroby wynoszący 90,1%.

Wskaźniki obiektywnej odpowiedzi na leczenie różniły się w subpopulacjach pacjentów poddanych leczeniu 2. linii, a leczeniu ≥ 3 linii i wynosiły odpowiednio: 44,4% oraz 51,4%. Wskaźniki kontroli choroby były zbliżone i wynosiły odpowiednio: 90,7% oraz 89,2%.

W zakresie analizy czasu przeżycia wolnego od progresji raportowano m.in.:

- medianę PFS wynoszącą 8,6 miesięcy, a jednocześnie w grupie pacjentów stosujących ozymertynib w ≥ 3 linii leczenia mediana PFS była nieznacznie dłuższa niż w subpopulacji chorych poddanych leczeniu 2. linii (odpowiednio: 9,1 i 7,4 miesięcy),
- istotną statystycznie różnicę w zakresie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji między chorymi z mutacją T790M, a pacjentami T790M-negatywnymi (8,6 vs 3,2 miesięcy; $p=0,041$) – analiza w podgrupach, mediana PFS wśród chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego wynosiła 8,8 miesięcy, podczas gdy czas to wystąpienia wewnątrzczaszkowej progresji nie został osiągnięty.

Niniejsze badanie retrospektywne wskazuje, że ozymertynib jest obiecującą, zarówno skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną u leczonych wcześniej pacjentów z zaawansowanym NDRP, szczególnie w przypadku nabycia mutacji T790M oraz obecności przerzutów do OUN.

Skuteczność kliniczną ozymertynibu oraz jego dobrą tolerancję u pacjentów z zaawansowanym NDRP, mutacją T790M oraz w gorszym stanie sprawności ogólnej (2-4 według ECOG) wykazano w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Nakashima 2019 [44].

Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiły odpowiednio 53% oraz 8,2 miesiące, a u żadnego z 30 pacjentów nie raportowano wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc ani konieczności przerwania leczenia z powodu jego toksyczności. Obserwowane wyniki są obiecujące, szczególnie w kontekście przeleczonych wcześniej pacjentów (liczba wcześniejszych linii leczenia – 2 [mediana; zakres: 1-11]), którzy ze względu na zły stan sprawności ogólnej mają ograniczoną możliwość na uzyskanie korzyści klinicznych z cytotoksycznej chemioterapii.

W wieloośrodkowym, szwajcarskim badaniu [Schmid 2019 \[45\]](#) analizowano retrospektywnie dane 50 leczonych wcześniej pacjentów z T790M-pozytywnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy poddani zostali terapii ozymertynibem. W okresie obserwacji wynoszącym 15,3 miesiący (mediana) raportowano m.in:

- 80% wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie,
- mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 12,1 miesiący (95% CI: 8,3; 18,3),
- mediana przeżycia całkowitego wyniosła 28 miesiący (95% CI: 20,2; nie osiągnięto).

Jednocześnie w czasie terapii wykazano relatywnie wysoki odsetek zmian oligoprogresywnych (73%), które wystąpiły głównie poza ośrodkowym układem nerwowym. Zauważono również, że chorzy z oligo-PD istotnie statystycznie dłużej przyjmowali ozymertynib niż pacjenci z progresją systemową (19,6 vs 7 miesiący; $p=0,007$). Należy podkreślić, że u 13 z 16 pacjentów z oligo-PD, którzy kontynuowali leczenie ozymertynibem po wystąpieniu progresji, zastosowano miejscowe leczenie ablacyjne, co wiązało się z uzyskaniem korzyści klinicznych i może sugerować zasadność kontynuacji terapii ozymertynibem po progresji z jednoczesnym stosowaniem metod miejscowego leczenia ablacyjnego zmian przerzutowych.

W ramach obserwacyjnego badania retrospektywnego [Kishikawa 2020 \[46\]](#) analizowano efekty kliniczne ozymertynibu stosowanego w ramach ≥ 2 linii leczenia u 56 pacjentów z zaawansowanym lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M. Łącznie 26,8% pacjentów przyjmowało ozymertynib w 3. linii, a 39,3% chorych w ≥ 4 linii leczenia. Na podstawie badania Kishikawa 2020 [46] wykazano, że stosowanie ozymertynibu wiąże się z:

- uzyskaniem wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynoszącego 60,7%,
- czasu przeżycia wolnego od progresji wynoszącego 11,0 miesiący (mediana),
- brakiem istotnej statystycznie różnicy w zakresie parametru PFS u chorych leczonych ozymertynibem w 2. lub ≥ 3 . linii (14,5 vs 11,0 miesiący), podobnie jak między stosowaniem preparatu w 2. lub ≥ 4 . linii leczenia (14,5 vs 11,2 miesiący).

Obserwacyjne badanie przeprowadzone w Nowej Zelandii [So 2020 \[47\]](#) oparte zostało na retrospektywnie analizowanych danych 37 pacjentów z zaawansowanym NDRP i mutacją T790M, z których 27 chorych stosowało ozymertynib w ramach 2. linii leczenia. W analizowanej kohorcie, obserwowany czas przeżycia wolny od progresji był porównywalny i nieco lepszy od wyników uzyskanych w badaniu klinicznym III fazy (mediany: 14,6 oraz 10,1 miesiący, odpowiednio w badaniu obserwacyjnym [47] i badaniu AURA3). Również wskaźnik odpowiedzi na leczenie był zbliżony w obu ww. badaniach (odpowiednio: 70% oraz 71%), mimo, że niniejsze badanie uwzględniało 24% pacjentów poddanych leczeniu w ramach ≥ 3 linii.

Podsumowując, wyniki badań, zarówno prospektywnych, jak i retrospektywnych wskazują na wysoką skuteczność kliniczną ozymertynibu i jego dobrą tolerancję oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa u najczęściej intensywnie wcześniej przeleczonych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym

rakiem płuca obserwowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Autorzy większości badań wskazywali na uzyskanie efektów leczenia porównywalnych do wyników raportowanych w randomizowanych badaniach klinicznych. Należy jednocześnie podkreślić, że w większości ww. opisanych badań pacjenci stosowali ozymertynib w ramach ≥ 2 linii leczenia po wcześniejszej progresji, a najczęściej wyniki uzyskane w grupie chorych leczonych w 2. linii oraz u pacjentów poddanych terapii ≥ 3 linii były przedstawiane łącznie. Jedynie w badaniach retrospektywnych: EXPLORE [39]-[40], Mu 2019 [43] oraz Kishikawa 2020 [46] opisano efekty stosowania ozymertynibu w wyodrębnionej subpopulacji pacjentów poddanych terapii w ramach ≥ 3 linii.

Wiarygodność uwzględnionych jednoramiennych badań obserwacyjnych oraz badania klinicznego bez grupy kontrolnej, które opublikowane zostały w postaci pełnych tekstów przedstawiono w rozdziałach 19.10 i 19.11. W skali NICE (zakres 0-8 punktów) uzyskały one od 4 do 8 punktów.

12. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OZYMERTYNIBU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu (Tagrisso®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/ zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Szczegółowe omówienie wyników i informacji z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu, w oparciu o dane wyekstrahowane z uwzględnionych publikacji oraz baz danych, znajduje się w Aneksie, rozdz. 14.8.

12.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ogólny profil bezpieczeństwa ozymertynibu stosowanego w drugiej lub dalszej linii leczenia (ocena bezpieczeństwa na podstawie wyników jednoramiennych badań klinicznych fazy 2 AURAex oraz AURA2) był zasadniczo spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w grupie pacjentów otrzymujących ozymertynib w ramach wyłącznie II linii leczenia (w badaniu AURA3). Nie obserwowano dodatkowego lub niespodziewanego działania toksycznego, a działania niepożądane występowały w sposób zgodny z przewidywaniami w odniesieniu do rodzaju, stopnia nasilenia oraz częstości występowania [59].

Do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych ozymertynibem (niezależnie od linii leczenia) należały: biegunka, wysypka, suchość skóry, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, zapalenie jamy ustnej oraz obniżenie apetytu, zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów, limfocytów lub neutrofilów [59], [62]. Większość działań/ zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się 1. lub 2. stopniem nasilenia [59]. Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie związanych ze stosowaniem ozymertynibu należały: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc (inne niż infekcyjne), biegunka, zapalenie jelit i gorączka. W czasie stosowania ozymertynibu należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia: śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc, wydłużenia odcinka QT, kardiomiopatii, zapalenia rogówki, jak i zwrócić szczególną uwagę na potencjalnie toksyczny wpływ na zarodek/ płód [59], [61], [62].

Dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu, uzyskane w czasie badań postmarketingowych [60], jak również przypadki zgłaszane do WHO za pośrednictwem bazy danych VigiBase® [64] były generalnie spójne z wynikami uprzednio raportowanymi w ramach badań klinicznych I-III fazy, a zdecydowana większość przypadków charakteryzowała się nieciężkim przebiegiem [60].

Ponadto, w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu opisano także wyniki 3 odnalezionych przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono agregację danych z 2 badań RCT fazy III o akronimach AURA3 oraz FLAURA - Swarup 2018 [65], Thein 2018 [66], Thein 2018 [67] oraz 14 opisów przypadku: Cordova 2018 [68], Deng 2018 [69], Fujioka 2018 [70], Hirabayashi 2018 [71], García Mosquera 2017 [72], Watanabe 2017 [73], Kiriu 2018 [74], Nie 2016 [75], Fan 2019 [76], Lin 2019 [77], Nukii 2019 [78], Ogata 2017 [79], Wang 2018 [80], Tachi 2017 [81].

Celem ww. przeglądów było oszacowanie ryzyka hematologicznych i płucnych działań niepożądanych (Swarup 2018 [65]), żołądkowo-jelitowych i wątrobowych działań niepożądanych (Thein 2018 [66]) oraz toksyczności kardiologicznej (Thein 2018 [67]) u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosujących ozymertynib. Do metaanalizy włączono łącznie 971 pacjentów z 2 badań RCT. Grupę badaną tworzyli chorzy poddani leczeniu ozymertynibem, a grupę kontrolną – chorzy otrzymujący chemioterapię (karboplatyna/ cisplatyna + pemetreksed) lub standardowe EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib). Ozymertynib był stosowany w ramach I linii (badanie FLAURA, N=415) lub II linii leczenia (badanie AURA3, N=556).

W metaanalizie Swarup 2018 [65] wykazano, że pacjenci leczeni ozymertynibem doświadczyli istotnie statystycznie mniej przypadków toksyczności hematologicznej, w postaci anemii, neutropenii i trombocytopenii o dużym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną. Nie raportowano zwiększonego ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej (kaszlu, duszności, zapalenia płuc, śródmiąższowej choroby płuc) u chorych otrzymujących ozymertynib. Z kolei, wyniki metaanalizy Thein 2018 [66] wskazały, że pacjenci leczeni ozymertynibem wykazywali istotnie większe ryzyko wystąpienia biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia w porównaniu do grupy kontrolnej, niemniej ryzyko wystąpienia nudności, a także wymiotów o dużym nasileniu i wzrostu aktywności AspAT i AlAT o dużym lub jakimkolwiek nasileniu było istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania ozymertynibu. W odniesieniu do ryzyka biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz zapalenia jamy ustnej, różnice między grupami nie były statystycznie istotne. Natomiast w oparciu o wyniki metaanalizy Thein 2018 [67] wykazano, że ozymertynib znacząco zwiększa ryzyko toksyczności sercowej, szczególnie pod względem ryzyka zawału serca oraz wydłużenia odstępu QT. W związku z czym niezbędne jest uważne monitorowanie i w przypadku pacjentów, u których pojawią się objawy wskazujące na wystąpienie kardiotoxyczności szybkie wdrożenie wczesnej interwencji

Przytoczone opisy przypadków chorych na NDRP leczonych ozymertynibem wskazują na możliwość wystąpienia podczas terapii tym lekiem takich zdarzeń niepożądanych jak: śródmiąższowa choroba płuc

(Deng 2018 [69], Kiriu 2018 [74], Nie 2016 [75], Fan 2019 [76], Tachi 2017 [81]), zapalenie mięśni (Fujioka 2018 [70]), gorączka polekowa i hepatotoksyczność (Hirabayashi 2018 [71]), skórne działania niepożądane (García Mosquera 2017 [72], Lin 2019 [77], Wang 2018 [80]), zastoinowa niewydolność serca (Watanabe 2017 [73]), pneumatoza (Nukii 2019 [78]), niedokrwistość aplastyczna (Ogata 2017 [79]).

Podsumowując, ozymertynib stosowany zarówno w leczeniu drugiej jak i trzeciej i kolejnych linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca charakteryzuje się dobrą tolerancją oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa.

13. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą – Chen 2019 [57] i Yi 2019 [58], mające na celu ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (do tych opracowań włączano badania bez względu na linię leczenia),
- opracowania Mann 2018 [56] przedstawiającego porównanie pośrednie efektywności klinicznej ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii w terapii \geq II linii niedrobnokomórkowego raka płuca.

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR przedstawiono w rozdziale 19.12, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 19.6.

13.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą Chen i wsp. 2018 [57] była ocena efektywności klinicznej ozymertynibu w terapii niedrobnokomórkowego raka płuca (niezależnie od linii leczenia). Kryteria włączenia do metaanalizy ostatecznie spełniło 10 badań (łącznie analizą objęto 3 260 pacjentów). Metaanaliza wykazała, kliniczną przewagę ozymertynibu względem terapii stosowanych w ramach grup kontrolnych (platyna + pemetreksed, standardowe EGFR-TKI, docetaksel + bewacyzumab, dwulekowa chemioterapia na bazie platyny, placebo) w zakresie:

- wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RR=1,53, 95% CI: 0,87–2,71, $P=0,14$),
- wskaźnika kontroli choroby (RR=1,07, 95% CI: 0,79–1,44, $P=0,66$),
- czasu przeżycia wolnego od progresji (HR=0,32, 95% CI: 0,24–0,44, $P<0,00001$), oraz
- przeżycia całkowitego (HR=0,57, 95% CI: 0,47–0,70, $P<0,00001$).

W zakresie profilu bezpieczeństwa, stwierdzono, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prawdopodobnie związanymi z zastosowaniem ozymertynibu były:

- biegunka (RR=40%; 95% CI: 33–47),
- zanokcica (RR=26%; 95% CI: 20–33),
- wysypka (RR=40%; 95% CI : 34–47),
- suchość skóry (RR=28%; 95% CI: 23–33) i
- zapalenie jamy ustnej (RR=15%; 95% CI: 9–23).

Należy jednak zaznaczyć, że większość z tych zdarzeń niepożądanych była łatwa do opanowania za pomocą standardowego postępowania określonego w wytycznych klinicznych.

Wyniki tej metaanalizy potwierdziły skuteczność kliniczną ozymertynibu w terapii NDRP, przy równoczesnej dobrej tolerancji leczenia u pacjentów. Uzyskane wyniki jednak należy interpretować z ostrożnością ze względu na wyraźne ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy, takie jak niejednorodność włączonych badań oraz błąd publikacji.

Również w ramach kolejnego przeglądu systematycznego z metaanalizą [Yi i wsp. 2019 \[58\]](#) oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa ozymertynibu w terapii NDRP (niezależnie od linii leczenia). Kryteria włączenia do metaanalizy ostatecznie spełniło 11 badań (łącznie analizą objęto 3 086 pacjentów). W ośmiu z dziewięciu badań dotyczących leczenia ozymertynibem w ramach drugiej lub kolejnych linii, u wszystkich pacjentów potwierdzono występowanie mutacji T790M genu *EGFR*. Uzyskane w ramach metaanalizy wyniki wykazały, że:

- wskaźniki ORR i DCR wyniosły odpowiednio 58 i 80%,
- mediana PFS wyniosła 10,58 miesiąca u pacjentów z mutacjami T790M, co potwierdziło skuteczność kliniczną ozymertynibu u pacjentów po niepowodzeniu wcześniej zatwierdzonej terapii EGFR-TKI.

Ponadto częstość występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak biegunka i wysypka, u pacjentów stosujących ozymertynib był niższa niż obserwowana podczas stosowania EGFR-TKI I lub II generacji. Co istotne podczas terapii ozymertynibem nie stwierdzono występowania znaczących ciężkich zdarzeń niepożądanych. Na tej podstawie można stwierdzić, że ozymertynib jest lekiem o korzystnej skuteczności, a także jest dobrze tolerowany przez pacjentów.

Dodatkowo, w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono wyniki opracowania [Mann 2018 \[56\]](#) przedstawiającego porównanie pośrednie z adjustacją ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie u pacjentów z NDRP i mutacją T790M genu *EGFR* i u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem TKI EGFR. W opracowaniu nie podano informacji czy został przeprowadzony systematyczny przegląd literatury, jednak należy mieć na uwadze, że w przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystano najlepsze dostępne dane kliniczne (stan na 2017 rok) umożliwiające przeprowadzenie porównania wymienionych opcji terapeutycznych w analizowanej populacji pacjentów. Dodatkowo Autorzy porównania wskazują, że przeprowadzona przez nich analiza efektów leczenia w oparciu o zbiory danych z dwóch różnych badań umożliwia dokładniejsze

oszacowanie korzyści w zakresie przeżycia całkowitego ze względu na brak zawiązania uzyskiwanych wyników w grupie kontrolnej w konsekwencji przechodzenia znacznej części pacjentów (ang. *cross-over*) z tej grupy do grupy badanej (ozymertynib), jak to miało miejsce w przypadku randomizowanego badania klinicznego o akronimie AURA3.

Aby przeprowadzić skorygowane porównanie pośrednie, wykorzystano grupę kontrolną (dwulekowa chemioterapia na bazie platyny i placebo) badania IMPRESS (NCT01544179) [163], która obejmowała podgrupę pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M (badanie mutacji w wolnokrążącym DNA [ctDNA]) i progresją choroby, która wystąpiła po odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI. Pacjenci ci mają podobną charakterystykę wyjściową populacji jak pacjenci biorący udział w badaniach AURA2 i AURAex [1]-[9], dotyczących stosowania ozymertynibu i stanowią ważny punkt odniesienia do wykazania różnic w wynikach skuteczności ozymertynibu w porównaniu z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny. W tabeli poniżej zestawiono porównanie metodologii przeprowadzonych badań uwzględnionych w ramach porównania pośredniego.

Tabela 66. Podsumowanie metodologii badań AURA2, AURAex oraz IMPRESS, uwzględnionych w ramach porównania pośredniego [56].

Cecha	AURAex	AURA2	IMPRESS
Numer identyfikacyjny badania klinicznego	NCT01802632	NCT02094261	NCT01544179
Metodologia badania	Badanie otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe, fazy II	Badanie otwarte, jednoramienne, fazy II	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, w układzie równoległym, wielośrodkowe, fazy III
Badanie obecności mutacji T790M	Wykonane przed włączeniem do badania; mutacja potwierdzona centralnie (za pomocą cobas EGFR mutation test), przeprowadzenie testu było obowiązkowe przed włączeniem do badania	Wykonane przed włączeniem do badania; mutacja potwierdzona centralnie (za pomocą cobas EGFR mutation test), przeprowadzenie testu było obowiązkowe przed włączeniem do badania	Wykonane w trakcie badania (w momencie progresji); mutacja potwierdzona centralnie (za pomocą BEAMing plasma assay), jedynie w celach badawczych
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1, ocena przeprowadzana przez BICR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1, ocena przeprowadzana przez BICR	Przeżycie wolne od progresji dla pacjentów kontynuujących stosowanie gefitynibu plus dwulekowa chemioterapia oparta na platynie względem samej dwulekowej chemioterapii opartej na platynie
Drugorzędowe punkty końcowe	DCR, DoR, czas do wystąpienia pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, najlepsza zmiana względem wartości wyjściowej wielkości docelowej zmiany nowotworowej, PFS i OS	DCR, DoR, czas do wystąpienia pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, najlepsza zmiana względem wartości wyjściowej wielkości docelowej zmiany nowotworowej, PFS i OS	OS, ORR i DCR dla pacjentów kontynuujących stosowanie gefitynibu plus dwulekowa chemioterapia oparta na platynie względem samej dwulekowej chemioterapii opartej na platynie
Dawkowanie oraz kohorty pacjentów	Ozymertynib 80 mg (tabletki) raz dziennie. Kohorta II linii leczenia ozymertynibem (wcześniej otrzymali tylko EGFR-TKI w ramach leczenia I	Ozymertynib 80 mg (tabletki) raz dziennie. Kohorta II linii leczenia ozymertynibem (wcześniej otrzymali tylko EGFR-TKI w ramach leczenia I	Grupa kontrolna otrzymywała standardową chemioterapię pemetreksesem i cisplastyngą (maksymalnie sześć cykli, podawaną dożylnie

	rzutu), N = 61 Kohorta \geq III linii leczenia (wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI oraz jedną inną niż EGFR-TKI linię leczenia), N= 140	rzutu), N = 68 Kohorta \geq III linii leczenia (wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI oraz jedną inną niż EGFR-TKI linię leczenia), N= 142	pierwszego dnia każdego cyklu) ^a
Czas trwania badania	Pierwsza dawka podana u pierwszego pacjenta: 14 maja 2014 r. ; pierwsza dawka podana u ostatniego pacjenta: 21 października 2014 r	Pierwsza dawka podana u pierwszego pacjenta: 13 czerwca 2014 r. ; pierwsza dawka podana u ostatniego pacjenta: 27 października 2014 r	Rejestracja pierwszego pacjenta: 29 marca 2012; rejestracja ostatniego pacjenta: 9 grudnia 2013
Data odcięcia danych	1 listopad 2016 ^b	1 listopad 2016 ^b	16 listopad 2015
Ocena progresji guza (RECIST wersja 1.1)^c	<i>Screening</i> – w okresie 28 dni do daty podania pierwszej dawki (dzień 0) i co 6 tygodni (\pm 7 dni) do progresji choroby	<i>Screening</i> – w okresie 28 dni do daty podania pierwszej dawki (dzień 0) i co 6 tygodni (\pm 7 dni) do progresji choroby	<i>Screening</i> – w okresie 4 tygodni do daty randomizacji ^d i co 6 tygodni (\pm 7 dni) do progresji choroby
Ekspozycja na leczenie w momencie odcięcia danych, mediana (zakres)	15,2 miesiąca (0,1–29,7)	16,9 miesiąca (0,03–28,7)	5,5 miesiąca (0,4–27,6) w ramieniu dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (ramię kontrolne)

BICR – (ang. blinded independent central review), zaślepiena niezależna ocena centralna, **DCR** – (ang. disease control rate), wskaźnik kontroli choroby, **DoR** – (ang. *duration of response*), czas trwania odpowiedzi na leczenie, **ORR** – (ang. *objective response rate*), obiektywna odpowiedź na leczenie; **OS** – (ang. *overall survival*) przeżycie ogólne, **PFS** – (ang. *progression-free survival*) przeżycie wolne od progresji, RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumour*) kryteria oceny odpowiedzi w przypadku guzów łitych.

a - podgrupa pacjentów w ramieniu kontrolnym z potwierdzoną mutacją T790M została użyta jako komparator dla pacjentów z badania AURAex AURA2; pacjenci ci otrzymywali standardową chemioterapię pemetreksesem (500 mg / m²) i cisplastyką (75 mg / m²) (maksymalnie sześć cykli, dożylnie w 1. dniu każdego cyklu).

b - Analizy PFS i OS oparto na odcięciu danych z 1 listopada 2016 r. z badań AURA2 i AURAex; analizy ORR i DCR oparto na odcięciu danych z 1 listopada 2015 r. z badań AURA2 i AURAex.

c - Średnia różnica czasu pomiędzy ostatnią progresją choroby a rozpoczęciem leczenia w przypadku analizy zbiorczej z badań AURAex i AURA2 wyniosła 78,20 dni, a w podgrupie pacjentów z mutacją T790M w ramieniu kontrolnym badania IMPRESS - 17,05 dnia.

d - Oceny wyjściową należało przeprowadzić nie później niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, a najlepiej jak najbliżej daty rozpoczęcia badanego leczenia. Oceny kontrolne przeprowadzono co 6 tygodni od randomizacji (w przedziale \pm 7 dni od zaplanowanej daty), aż do wystąpienia progresji choroby, ocenionej zgodnie z kryteriami RECIST. Podczas *screeningu* zdecydowano o jak najszybszym zakwalifikowaniu pacjentów do leczenia, aby skrócić czas od udokumentowanej progresji radiologicznej do rozpoczęcia leczenia. Po progresji, ale przed randomizacją, zachęcano do kontynuacji leczenia gefitynibem. Jeśli jednak pacjent zaprzestał leczenia gefitynibem, maksymalny dozwolony czas przerwy w leczeniu przed randomizacją wynosił 4 tygodnie. Wszystkie inne oceny w ramach *screeningu* musiały zostać zakończone w ciągu 28 dni.

W przypadku pacjentów ze zbiorczej populacji badań AURA2 i AURAex u 405/411 leczonych ozymertynibem w dawce 80 mg potwierdzono mutację T790M i włączono ich do analizy. W przypadku pacjentów ze zbiorczej populacji badań AURA2 i AURAex, którzy byli leczeni ozymertynibem w ramach drugiej linii leczenia, 127/129 chorych miało potwierdzoną mutację T790M. U 61/132 pacjentów w grupie stosującej samą chemioterapię w badaniu IMPRESS potwierdzono mutację T790M na podstawie badania ctDNA.

Różnice między parametrami wyjściowymi, cechami demograficznymi i charakterystyką choroby u pacjentów biorących udział w badaniach AURA2, AURAex i IMPRESS uwzględniono w trzystopniowym procesie dostosowania, zwanym równoważeniem kohorty, w ramach którego zastosowano technikę ang. *propensity score matching*.

Po zbilansowaniu kohorty 288/405 pacjentów uwzględniono w grupie ozymertynibu, a 53/61 pacjentów w grupie dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny; spośród nich odpowiednio 92 i 53 pacjentów otrzymywało ozymertynib lub dwulekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny jako terapię drugiego rzutu. Podstawowe dane demograficzne i charakterystykę wyjściową dla tych populacji przedstawiono w Aneksie (rozdz. 19.6).

Wyniki przeprowadzonej analizy (po adjustacji różnic między analizowanymi grupami), wykazały, że **stosowanie ozymertynibu w porównaniu z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny istotnie statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji** (HR=0,278, 95% CI: 0,188–0,409, $p < 0,0001$; mediana PFS: 10,9 vs. 5,3 miesiąca).

Stosowanie ozymertynibu wiązało się również z uzyskaniem większej poprawy w zakresie:

- wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR: 64,3% vs. 33,3%; OR= 5,31, 95% CI: 2,47–11,40, $p < 0,001$),
- wskaźnika kontroli choroby (DCR: 92,1% vs. 75,0%; OR=4,72, 95% CI: 1,92–11,58, $p < 0,001$) oraz
- przeżycia ogólnego (HR = 0,412, 95% CI: 0,273–0,622, $p < 0,0001$).

Dodatkowo należy zaznaczyć, że w chwili odcięcia danych, mediana OS w przypadku terapii ozymertynibem, nie została osiągnięta.

Uzyskane wyniki w ramach porównania pośredniego są zgodne z wstępnymi wynikami z badania AURA 3 [10]–[15], gdzie leczenie ozymertynibem wiązało się z uzyskaniem znaczącej poprawy w zakresie:

- PFS (HR 0,30, 95% CI 0,23–0,41, $p < 0,001$; mediana PFS 10,1 vs. 4,4 miesiąca) i
- ORR (71 vs. 31 %; OR 5,39, 95% CI 3,47–8,48, $p < 0,001$)

w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie w skojarzeniu z pemetreksedem.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że przeprowadzone analizy wrażliwości (wykorzystujące nieadjustowane dane oraz *propensity scores* jako zmienną towarzyszącą w przypadku pacjentów z obecną mutacją T790M) nie wykazały rozbieżności z wynikami uzyskanymi przy wykorzystaniu danych dotyczących zarówno zbilansowanej kohorty chorych jak i nieskorygowanej grupy stosującej dwulekową chemioterapię opartą na platynie. Akceptowalny poziom spójności wyników przeprowadzonego porównania pośredniego i wyników uzyskanych w ramach randomizowanego badania AURA3 dostarcza dowodów na to, że zastosowane podejście jest słuszne, szczególnie w przypadku oceny OS, których analiza na podstawie wyników z badania AURA3 jest obarczona niepewnością wynikającą z faktu, że znaczna część pacjentów w trakcie trwania badania przeszła z grupy kontrolnej do grupy badanej stosującej ozymertynib (ang. *cross over*).

Tabela 67. Podsumowanie wyników porównania pośredniego oraz zestawienie względem wyników badania AURA3.

Porównanie	ORR ^a	DCR ^a	PFS ^b	OS ^b
Porównanie pośrednie: ozymertynib II i ≥III linia leczenia vs dwulekowa chemioterapia oparta na platynie	64,3% vs, 33,3%; OR = 5,31, 95% CI 2,47–11,40, p < 0,001	92,1% vs, 75,0%; OR = 4,72, 95% CI 1,92–11,58, p < 0,001	Mediana: 10,9 vs, 5,3 [miesiące]; HR = 0,278, 95% CI 0,188–0,409, p < 0,0001	Mediana: NC vs, 14,1 [miesiące]; HR = 0,412, 95% CI 0,273–0,622, p < 0,0001
Porównanie pośrednie: ozymertynib II linia leczenia vs dwulekowa chemioterapia oparta na platynie	67,4% vs, 33,3%; OR = 5,63, 95% CI 2,32–13,67, p < 0,001	93,3% vs, 75,0%; OR = 5,73, 95% CI 1,84–17,88, p = 0,003	Mediana 9,7 vs, 5,3 [miesiące]; HR = 0,251, 95% CI 0,155–0,405, p < 0,0001	Mediana 26,5 vs, 14,1 [miesiące]; HR = 0,459, 95% CI 0,279–0,754, p = 0,0025)
Wyniki badania AURA 3 (porównanie bezpośrednie ozymertynib II linia leczenia vs dwulekowa chemioterapia oparta na platynie)	71% vs, 31%; OR = 5,39, 95% CI 3,47–8,48, p < 0,001	93% vs, 74%; OR = 4,76, 95% CI 2,64–8,84, p < 0,001	Mediana, 10,1 vs, 4,4 [miesiące]; HR = 0,30, 95% CI 0,23–0,41, p < 0,001	Dane dotyczące OS nie były kompletne w momencie sporządzania raportu

HR- współczynnik ryzyka; NC- brak możliwości obliczenia; OR-iloraz szans.

a - Analiza OR została przeprowadzona przy użyciu modelu regresji logistycznej, zastosowany schemat leczenia potraktowano jako czynnik, a oszacowany propensity score jako współzmienną. OR > 1 wskazywało na korzyść ozymertynibu. % podano dla ozymertynibu w porównaniu z chemioterapią

b - Analizę PFS przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, zastosowany schemat leczenia potraktowano jako czynnik, a oszacowany propensity score jako współzmienną.. HR < 1 wskazuje na korzyść ozymertynibu. Medianę podano dla ozymertynibu w porównaniu z chemioterapią.

Podsumowując, przedstawione powyżej opracowania wtórne Mann 2018 [56], Chen 2018 [57] i Yi 2019 [58] wskazują na znaczącą skuteczność kliniczną ozymertynibu w terapii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz równoczesną dobrą tolerancję leczenia. Co istotne wyniki przeprowadzonych metaanaliz jak i porównania pośredniego sugerują również przewagę ozymertynibu względem chemioterapii czy TKI EGFR I lub II generacji.

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania ozymertynibu w pierwszej II i kolejnej linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M genu *EGFR*.

14. DYSKUSJA

Rak płuca stanowi jeden z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w większości państw i jest główną przyczyną zgonów na świecie wśród chorób nowotworowych. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi około 85% przypadków wszystkich nowotworów płuca, ale pomimo ciągłego postępu w diagnostyce i leczeniu wskaźniki przeżycia 5-letniego u pacjentów z rozpoznaniem NDRP z mutacją *EGFR* wynoszą około 15% i wciąż pozostają niskie w porównaniu do innych typów raka. Jest to spowodowane głównie późnym rozpoznawaniem NDRP tj. już w stadium zaawansowanym lub przerzutowym, co uniemożliwia m.in. radykalne leczenie chirurgiczne i dodatkowo obniża szansę długotrwałego przeżycia [139], [155], [152]. U pacjentów bez mutacji *EGFR* ze stopniem zaawansowania IIIB, szansa na 5-letnie przeżycie wynosi około 10%, natomiast u chorych z rozsiałą chorobą (stopień IV) przeżycia 2-letnie należą do rzadkości [139].

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) w trzeciej i kolejnych liniach leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*; *EGFR*).

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*/ *HER*) należy do rodziny receptorów kinazy tyrozynowej. Badania wykazały, że nieprawidłowa ekspresja lub mutacje w obrębie genu kodującego białko receptorowe odgrywają istotną rolę w patogenezie, progresji i nabywaniu oporności na chemioterapię w niedrobnokomórkowym raku płuca. Do podstawowych mutacji w obrębie genu *EGFR* w raku płuca należą mutacje domeny wewnątrzkomórkowej receptora posiadające aktywność kinazy tyrozynowej, które powodują ciągłe pobudzenie kinazy i przekazywanie w głąb komórki sygnału do dalszej proliferacji. Najczęściej obserwowane mutacje aktywujące genu *EGFR* u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca dotyczą egzonów 18-21 i polegają m.in. na delecji w eksonie 19. (Ex19del) i mutacji punktowej w eksonie 21. kodonu 858 (p.Leu858Arg [L858R]), które stanowią około 80-90% wszystkich wykrytych mutacji genu *EGFR*; mutacje aktywujące *EGFR* stanowią udokumentowany czynnik predykcyjny związany z wrażliwością komórek nowotworowych na leczenie ukierunkowane za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej (*EGFR*-TKI) [154], [155], [157]. W populacji polskiej mutacje w genie *EGFR* stwierdza się u 7,5-8,5% pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy [162].

Opisano też mutacje w genie *EGFR* warunkujące efekt przeciwny, a więc oporność na terapię ukierunkowaną na zahamowanie receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu. **Do tej grupy mutacji należy między innymi mutacja centrum katalitycznego kinazy tyrozynowej (T790M) w eksonie 20. Mutacja T790M może mieć charakter pierwotny, ale najczęściej pojawia się**

wtórnie podczas leczenia [154], [155]. Mutacja T790M w eksonie 20 genu EGFR jest stosunkowo rzadka, częstość jej występowania wśród mutacji EGFR oszacowano na 2% *de novo* (tj. pierwotnie, przed wdrożeniem leczenia EGFR-TKI)[140]. Natomiast wśród pacjentów po niepowodzeniu leczenia EGFR-TKI starszych generacji stosowanych jako I linia leczenia NDRP, obecność tej mutacji stwierdza się u [REDACTED] zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych ankietowanych na potrzeby niniejszego opracowania. Mutacja T790M jest najczęstszym mechanizmem nabytej oporności na leczenie za pomocą preparatów z grupy EGFR-TKI w zaawansowanym stadium NDRP i stanowi 50-60% wszystkich przypadków oporności [141].

Odkrycie i wprowadzenie do lecznictwa inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI) przyczyniło się w ostatniej dekadzie do istotnego klinicznego postępu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Preparaty te wiążą się z wewnątrzkomórkową domeną EGFR i hamują działanie receptora w komórkach nowotworowych, co blokuje wewnątrzkomórkowe onkogenne szlaki przekazywania informacji. Preparaty EGFR-TKI pierwszej generacji, czyli odwracalne inhibitory, takie jak erlotynib oraz gefitynib mają udokumentowaną skuteczność kliniczną oraz ustalone bezpieczeństwo w leczeniu NDRP, zarówno w terapii pierwszej linii u chorych nie poddanych wcześniej chemioterapii, jak i w dalszych liniach leczenia po niepowodzeniu leczenia chemioterapeutycznego [154], [152]. Preparaty te stanowią obecnie standard postępowania terapeutycznego w zaawansowanym, niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacjami genu *EGFR* [139].

Pomimo że niedrobnokomórkowy rak płuca z obecnością mutacji w genie receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) stanowi molekularny typ nowotworu wykazujący wyjątkową wrażliwość na odwracalne inhibitory kinaz tyrozynowych, pierwotna lub nabyta oporność na gefitynib lub erlotynib prowadząca do progresji choroby stanowią nadal istotny problem kliniczny [154].

Praktyka kliniczna

Rekomendacje przedstawione w większości zidentyfikowanych wytycznych klinicznych zarówno polskich jak i światowych, zgodnie wskazują, że prawidłowym postępowaniem w przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej w celu prawidłowego dobrania leczenia, a w przypadku stwierdzenia obecności mutacji T790M wdrożenie terapii ozymertynibem. Należy jednak zaznaczyć, że zdarzają się przypadki zastosowania u pacjentów z NDRP i mutacjami genu *EGFR* - chemioterapii w I linii leczenia, a TKI-EGFR dopiero w II linii leczenia, co jest nieprawidłowym postępowaniem, które najprawdopodobniej wynika z niedoskonałości systemu opieki zdrowotnej (zaniechania właściwej diagnostyki przez lekarza, bardzo długiego czasu oczekiwania na wynik badania genetycznego czy potrzeby szybkiego wdrożenia terapii z powodu zaostrzenia choroby). W praktyce

taka sytuacja nie powinna mieć miejsca, na co wskazują zarówno eksperci ankietowani na potrzeby niniejszego opracowania (szczegóły w APD [139]), jak i eksperci ankietowani przez AOTMiT [170].

W związku z powyższym istnieje silna, niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowoczesnej terapii ukierunkowanej, w ramach III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, która pozwalałaby wydłużyć okres wolny od progresji choroby, zapewnić dłuższe przeżycie, poprawić jakość życia, a jednocześnie charakteryzować się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Jak wspomniano wcześniej, w obecnej praktyce klinicznej w przypadku pacjentów z zaawansowanym NDRP, z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, u których rozwinęła się oporność na EGFR-TKI I/II generacji, dostępne strategie terapeutyczne są dość ograniczone. Poza leczeniem ozymertynibem, najpowszechniejszą opcją leczenia w przypadku takich pacjentów jest chemioterapia [58]. Jednak jak wskazują badania, w przypadku tej populacji pacjentów chemioterapia nie charakteryzuje się satysfakcjonującą skutecznością – w badaniu Goldberg 2013 [153] zastosowanie samej chemioterapii (pacjenci, u których wystąpiła oporność na EGFR-TKI) wiązało się z uzyskaniem obiektywnej odpowiedzi na leczenie jedynie w 18% przypadków, mediana przeżycia wolnego od progresji wynoszącej 4,2 miesiąca przy równoczesnej stosunkowo wysokiej toksyczności hematologicznej i neurologicznej. Podobnie, ograniczoną skuteczność terapii gemcytabiną lub docetakselem w III linii leczenia raportowano w przypadku pacjentów z zaawansowanym NDRP i dobrym stanem sprawności, po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia (obejmujących standardową chemioterapię i/lub gefitynib [129]).

Ozymertynib jest najnowszym lekiem z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych i pierwszym EGFR-TKI trzeciej generacji, który w badaniach przedklinicznych wykazywał zahamowanie wzrostu linii komórkowych raka płuca z mutacjami w genie *EGFR*. W przeciwieństwie do EGFR-TKI pierwszej i drugiej generacji, ozymertynib nieodwracalnie i selektywnie wiąże się ze zmutowanym *EGFR*, ale nie z prawidłowym (dzikim) genem *EGFR* [156]. W Polsce ozymertynib jest stosowany i refundowany ze środków publicznych w leczeniu drugiej linii u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z obecną mutacją T790M w genie *EGFR* w ramach programu lekowego B6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)” [139].

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w analizowanym wskazaniu, w ramach proponowanego Programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [151] oraz w odpowiedzi na wezwanie Ministra Zdrowia do przedłożenia wniosku refundacyjnego, wydanego na skutek opinii AOTMiT wskazującej na zasadność finansowania ze środków publicznych ozymertynibu w ramach III i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z potwierdzoną mutacją T790M genu *EGFR*.

Wybor technologii alternatywnej

Ocenę efektywności klinicznej ozymertynibu we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono względem chemioterapii - zgodnie z wskazaniami polskich ekspertów klinicznych, w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, najczęściej stosowane są: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina; natomiast światowe wytyczne praktyki klinicznej [157], [158], [159] wskazują również możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (nie można precyzyjnie określić, jaki rodzaj chemioterapii zostanie zastosowany, ponieważ wybór chemioterapeutyka w dużej mierze zależy od wcześniej stosowanych schematów leczenia) [139].

Dowody naukowe dla ozymertynibu stosowanego w \geq II linii leczenia

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych, zidentyfikowano jedno badanie bezpośrednio porównujące ozymertynib stosowany w III linii leczenia pacjentów z NDRP z obecną mutacją T790M genu *EGFR* względem schematu dwulekowej chemioterapii – docetaksel (wskazany przez ekspertów klinicznych jako substancja stosowana w polskiej praktyce klinicznej w terapii III linii NDRP) w skojarzeniu z bewacyzumabem. Przyjmując założenie, że terapia skojarzona docetaksel + bewacyzumab ma większą skuteczność niż zastosowanie docetakselu w monoterapii, to obserwowany efekt kliniczny w grupie kontrolnej badania Nie i wsp. 2018 [16]-[17] jest większy niż byłby obserwowany w przypadku monoterapii docetaksem. W związku z tym, założenie że oceniony w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] schemat dwulekowej chemioterapii (docetaksel + bewacyzumab) jest reprezentatywny dla efektywności klinicznej monochemioterapii stosowanej w ramach III linii leczenia jest założeniem wysoce konserwatywnym, które zaniża względną efektywność raportowaną dla grupy badanej stosującej ozymertynib (raportowane w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] różnice w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy ozymertynibem a docetaksem w skojarzeniu z bewacyzumabem są mniejsze niż ma to miejsce w rzeczywistości porównując ozymertynib względem docetakselu). Dodatkowo należy zaznaczyć, że w Unii Europejskiej bewacyzumab nie jest zarejestrowany do stosowania w III linii leczenia NDRP, jak również raczej nie jest stosowany ani finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu, co dodatkowo potwierdzają wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych na potrzeby niniejszego opracowania) [139].

W sytuacji braku badań bezpośrednio porównujących ozymertynib względem komparatora (chemioterapią jednolekową) przyjęto konserwatywne założenie, że przedstawione w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] porównanie ozymertynibu względem docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem jest reprezentatywne dla monochemioterapii, mając na uwadze omówione powyżej ograniczenia.

Ponadto, włączono do analizy dwa jednoramienne badania fazy II – AURA extension (AURAex) i AURA2 [1]-[9] uwzględniające pacjentów z populacji mieszanych - stosujących ozymertynib w \geq II linii leczenia, w których znaczną część stanowili pacjenci stosujący analizowaną interwencję w ramach \geq III linii. Wyniki badań AURA extension (AURAex) i AURA2 [1]-[9] przedstawiono indywidualnie jak i w formie analizy zbiorczej, a co więcej w przypadku punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji wyszczególniono wyniki dla kohorty pacjentów otrzymującej ozymertynib

w ramach \geq III linii leczenia. Uwzględniając wyniki badań AURA2 i AURAex wskazujące, że efektywność kliniczna ozymertynibu stosowanego w \geq III linii leczenia jest porównywalna z efektywnością ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia w niniejszym opracowaniu przedstawiono również wyniki randomizowanego badania AURA3 [10]-[15], bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną ozymertynibu (II linia leczenia) względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie w populacji pacjentów z NDRP, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Dodatkowo zidentyfikowano badania o niższej wiarygodności: 2 prospektywne, jednoramienne badania kliniczne II fazy: badanie o akronimie TREM [23] oraz badanie Nakao 2019 [37], 1 prospektywne, otwarte badanie kliniczne II fazy: badanie o akronimie AURA17 [32], 1 prospektywne, kohortowe badanie I fazy [49], prospektywne badania obserwacyjne: Cao 2019 [21]-[22], Santos 2018 [24], Bitar 2018 [25], Planchard 2016 [26], Jakopovic 2017 [27], Jakopovic 2017 [28], Shimada 2017 [29], Tan 2017 [30], Noronha 2017 [31], Ohe 2020 [33]-[34], Remon 2017 [35], Lai 2018 [36]; 1 prospektywne badanie pilotażowe Nanjo 2018 [38]; retrospektywne badania obserwacyjne: badanie o akronimie EXPLORE [39]-[40], [41], Oh 2019 [42], Mu 2019 [43], Nakashima 2019 [44], Schmid 2019 [45], Kishikawa 2020 [46], So 2020 [47], Imamura 2020 [48], 1 prospektywne, kohortowe badanie I fazy Jänne 2015 [49], oraz 6 opisów przypadków: Chen 2017 [50], Horiuchi [51], Reichegger 2016 [52], Koba 2017 [53], Iwafuchi 2017 [54], Matsuzaki 2019 [55], które dotyczyły zastosowania ozymertynibu w analizowanej populacji pacjentów, w ramach co najmniej II linii leczenia.

Dowody naukowe dla chemioterapii stosowanej w \geq II i kolejnych liniach leczenia

W związku z brakiem badań klinicznych dotyczących zastosowania chemioterapii (schematów jednolekowych zgodnych z wskazaniami polskich ekspertów klinicznych jako najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej technologie alternatywne dla ozymertynibu – docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina) w leczeniu pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M w obrębie genu *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, w celu przedstawienia poziomu efektywności chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia u pacjentów po progresji w niniejszej analizie dodatkowo przedstawiono wyniki 3 badań:

- badania randomizowanego Schuller i wsp. 2015 [19],
- badania retrospektywnego Zhou i wsp. 2014 [18],
- badania retrospektywnego Park i wsp. 2015 [20].

Były to badania dotyczące zastosowania chemioterapii w populacji pacjentów jak najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej (pacjenci z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym NDRP, z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI I/II generacji), które dostarczały danych w zakresie najważniejszych punktów końcowych oceniających efektywność terapii przeciwnowotworowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu stosowanego w III i kolejnych liniach

Badania AURA2 i AURAex

Wyniki raportowane w analizie zbiorczej badań AURA2 i AURAex [1]-[9] wykazały m.in. **wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie ozymertynibem** (ORR=66%; mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 12,3 miesiąca; według oceny BICR) oraz stosunkowo **długi czas przeżycia wolnego od progresji** (PFS=9,9 miesiąca [mediana], według BICR). Natomiast czas przeżycia całkowitego wyniósł 26,8 miesiąca (mediana), a dodatkowo **nie stwierdzono wpływu linii leczenia na obserwowany czas przeżycia całkowitego** (OS=26,5 miesiąca [mediana] wśród osób, które otrzymały ozymertynib jako leczenie drugiego rzutu oraz OS=26,8 [mediana] wśród osób, które otrzymały ozymertynib jako leczenie \geq III rzutu).

Wyniki analizy zbiorczej badań AURA2 i AURAex [1]-[9] z zakresu skuteczności klinicznej są porównywalne względem wyników raportowanych dla ozymertynibu w randomizowanym badaniu III fazy o akronimie AURA3 [10]-[15], w którym również raportowano wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie - ORR=71% oraz stosunkowo długi czas przeżycia wolny od progresji - PFS=10,1 miesiąca (mediana) i przeżycia ogólnego – OS=26,8 miesięcy (mediana).

Dodatkowo w analizie zbiorczej badań AURA2 i AURAex [1]-[9] wykazano, że większość nowopowstałych zmian nowotworowych była zlokalizowana zewnątrzczaszkowo, a jedynie u 8% pacjentów wystąpiły zmiany w obrębie OUN. Ozymertynib wykazał istotną skuteczność w leczeniu przerzutów do OUN, o czym świadczą wysokie wskaźniki obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz kontroli choroby wynoszące odpowiednio 54% i 92% [4]. Wyniki te potwierdzają już wcześniej raportowane dane kliniczne, wskazujące na skuteczność ozymertynibu u pacjentów z przerzutami do OUN (dla samej populacji pacjentów z badania AURA2) [3].

Dane dotyczące PFS w przypadku pacjentów z przerzutami do OUN nie są dostępne, ze względu na brak dojrzałości danych, ponieważ u pacjentów nie wykonano skanów mózgu po wystąpieniu progresji choroby (niezależnie od miejsca progresji) lub pacjenci przegrali udział w badaniu. Raportowano, że wskaźnik przeżycia wolnego od progresji po 3, 6 i 9 miesiącach wyniósł odpowiednio: 88%, 72%, 56%. Obserwowane korzyści w zakresie PFS w subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN mogą być nieco przeszacowane, jednak z drugiej strony przedstawione wyniki w tej subpopulacji pacjentów, są zbieżne z wynikami dla ogólnej populacji uwzględnionej w analizie zbiorczej [1]-[9].

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego są częstym zjawiskiem w zaawansowanym NDRP z mutacjami w genie *EGFR*; wiążą się one z niższymi wskaźnikami przeżywalności oraz w istotnym stopniu pogarszają jakość życia chorych, zwiększając koszty leczenia, przy czym skuteczność dostępnych opcji leczenia jest ograniczona [145]. Pacjenci z NDRP i przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego mają gorsze rokowanie niż chorzy bez przerzutów do OUN, a pomimo, że inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR wykazują lepszą skuteczność niż chemioterapia, nadal raportuje się wysoką częstość występowania progresji choroby do OUN w czasie terapii celowanej [142]. **Co istotne, w badaniach przedklinicznych wykazano, że w porównaniu ze Standardowymi EGFR-TKI 1. i 2 generacji,**

ozymertynib w większym stopniu przenika przez barierę krew-mózg, co może być szczególnie użyteczne w terapii niezwykle trudnych do leczenia przerzutów NDRP do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [143].

Obecnie, leczenie ozymertynibem jest zalecane w przypadku pacjentów z przerzutami do mózgu i obecną mutacją T790M [158]. Równocześnie w przypadku leczenia ograniczonych przerzutów do mózgu u pacjentów z NDRP można zastosować również chirurgiczną resekcję i radiochirurgię stereotaktyczną, a w przypadku wielu przerzutów do mózgu radioterapię całego mózgu [141], [158]. Ozymertynib oferuje pacjentom z przerzutami do OUN dodatkową opcję terapeutyczną i może pozwolić uniknąć pacjentom działań niepożądanych związanych z radioterapią całego mózgu. Podczas gdy wszyscy pacjenci w badaniach AURA2 i AURAex mieli mutację T790M, w badaniach tych nie oceniano statusu mutacji T790M w przerzutach do OUN. Opublikowane dane sugerują, że T790M może występować rzadziej w przerzutach do OUN niż w guzie pierwotnym [160]. Dlatego niektórzy pacjenci w badaniach AURA2 i AURAex mogli mieć przerzuty do OUN, w których nie występowała mutacja T790M. U takich pacjentów ozymertynib działałby raczej przeciwko mutacjom aktywującym w genie *EGFR*, niż mutacji oporności T790M.

Badanie AURA3

Jak wcześniej wspomniano, również w badaniu AURA3 [10]-[15] wykazano skuteczność kliniczną ozymertynibu (II linia leczenia) w analizowanej populacji pacjentów. Dodatkowo wykazano, że pacjenci z zaawansowanym NDRP z obecną mutacją T790M, leczeni ozymertynibem, uzyskali lepsze wskaźniki odpowiedzi na leczenie i dłuższy czas przeżycia bez progresji niż chorzy stosujący ciplatynę/karboplatynę w skojarzeniu z pemetreksedem, po niepowodzeniu I linii leczenia z zastosowaniem *EGFR*-TKI. Korzyści kliniczne w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby podczas stosowania ozymertynibu obserwowano we wszystkich wcześniej zdefiniowanych podgrupach pacjentów, przy współczynniku ryzyka poniżej 0,50 (w tym również u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do OUN). Wyniki badań jednoramiennych AURA2 i AURAex [1]-[9] wykazały, że skuteczność ozymertynibu stosowanego w II i w \geq III linii leczenia jest porównywalna, co dodatkowo potwierdza zbieżność wyników pomiędzy badaniem AURA 3 a wynikami raportowanymi w ramach tych badań jednoramiennych, w związku z tym można założyć, że obserwowana w ramach badania AURA 3 efektywność kliniczna ozymertynibu będzie podobna również w przypadku stosowania analizowanej interwencji w \geq III linii leczenia.

Wyniki dotyczące skuteczności dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (PFS= 4,4 miesiąca [mediana], ORR= 31%) stosowanej w ramach badania AURA 3 były zasadniczo zgodne z wynikami uzyskanymi dla ramienia kontrolnego (dwulekowej chemioterapii opartej na platynie) w badaniu IMPRESS [163].

Badanie Nie 2018

W jedynym randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania ozymertynibu, konkretnie w III linii leczenia Nie i wsp. 2018 [16] również raportowano podobne efekty kliniczne co w wyżej

omówionych badaniach, dodatkowo potwierdzając założenie o braku zależności efektywności klinicznej analizowanej interwencji od zastosowanej linii leczenia – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 61,6%, a mediana przeżycia wolnego od progresji 10,2 miesiąca. Według danych literaturowych mediana czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych na NDRP otrzymujących terapię trzeciego rzutu wynosi 2-4 miesiące [164], [165]. W badaniu wykazano istotną przewagę ozymertynibu nad docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem. Wyniki te wskazują, że obecność mutacji T790M stanowi pozytywny czynnik predykcyjny dla terapii ozymertynibem nawet w III linii leczenia, a w przypadku chemioterapii czy terapii z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych VEGF negatywny czynnik predykcyjny – odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie kontrolnej (docetaksel + bewacyzumab) wyniósł jedynie 8,3%. Wyniki te sugerują, że mutacja T790M genu *EGFR* jest odpowiedzialna nie tylko za oporność na EGFR-TKI I generacji, ale również za oporność na chemioterapię czy leczenie przeciwciałami monoklonalnymi VEGF.

Leczenie ozymertynibem pozwalało na uzyskanie przeżycia ogólnego wynoszącego od 15,65 do 26,8 miesięcy (na podstawie badań AURA2 i AURAex[1]-[9], AURA 3 [10]- [15] oraz Nie i wsp. 2018 [16]). Należy zaznaczyć, że w przypadku analizy zbiorczej wyników badań AURA2 i AURAex[1]-[9], dojrzałość danych z zakresu OS wyniosła aż 66%, a także że nie stwierdzono wpływu stosowanej linii leczenia (II lub \geq III) na przeżycie ogólne. Jednak w żadnym z badań z randomizacją (AURA 3 [10]-[15] oraz Nie i wsp. 2018 [16]), nie wykazano istotnej statystycznie przewagi ozymertynibu względem grupy kontrolnej w zakresie tego punktu końcowego. Brak różnic jest najprawdopodobniej spowodowany efektem *cross-over*. W obu badaniach wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie trwania badania, rozpoczęli leczenie ozymertynibem.

Istotną kwestię stanowi również metoda oznaczania mutacji T790M u chorych cierpiących na NDRP. W przypadku badań AURA2 i AURAex [1]-[9] oraz AURA 3 [10]-[15] kryterium kwalifikacji stanowił pozytywny wynik w próbce tkanki. Z kolei w badaniu Nie i wsp. 2018 [16] ocenę mutacji można było wykonać za pomocą obu metod, jednak badanie surowicy wykonywano tylko w sytuacji gdy zbadanie tkanki nie było możliwe. Oznaczenie mutacji w próbce z tkanki jest trudniejszą, bardziej inwazyjną metodą niż oznaczenie w próbce osocza. Jednak ze względu na dość wysoki odsetek fałszywie negatywnych wyników w próbkach surowicy, zalecane jest przeprowadzanie oceny obecności mutacji T790M w próbkach tkanki u pacjentów z progresją choroby po I linii leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI [166]. Z 340 osób zrandomizowanych do badania AURA3, u 172 osób wynik był pozytywny w obu próbkach, a u aż 168 osób wynik był pozytywny w próbce guza, a negatywny w próbce osocza, w przypadku pozostałych osób nie podano dokładnego statusu mutacji. Dodatkowo podano, że na 205 pacjentów, którzy ostatecznie nie zakwalifikowali się do badania z powodu negatywnego statusu mutacji T790M w próbce guza, ok 23% (47 osób) miało wyniki pozytywne w oznaczeniu mutacji w osoczu [10]. Ze względu na to, że do badania AURA3 kwalifikowano tylko pacjentów z pozytywnym wynikiem

przedmiotowej mutacji w próbce guza, nie jest możliwa ocena porównawcza efektów leczenia ozymertynibem vs dwulekowej chemioterapii opartej na platynie u pacjentów z fałszywie dodatnimi wynikami w próbce osocza (tj. pozytywnymi w surowicy, a negatywnymi w guzie). Z kolei w badaniu Nie i wsp. 2018 [16] większość pacjentów miała oznaczony status mutacji T790M w oparciu o badanie tkanki guza, jednak nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie czy przeżycia pomiędzy grupami wyodrębnionymi ze względu na metodę przeprowadzenia oceny mutacji (tkanka vs surowica). Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Tagrisso, oznaczenie powinno być wykonane przy użyciu walidowanej metody testowej z użyciem DNA pozyskanego z próbki tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pozyskanego z próbki surowicy. Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji T790M testem przeznaczonym do badania z tkanki guza lub z próbki surowicy wskazuje na to, że pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem leczniczym TAGRISSO. Jednakże, w przypadku oznaczania mutacji na podstawie badania ctDNA z próbki surowicy i uzyskania wyniku ujemnego zalecane jest, o ile tylko jest to możliwe, wykonanie testu z wykorzystaniem tkanki guza, ze względu na możliwość uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych w badaniu z próbki surowicy[59].

Bezpieczeństwo ozymertynibu stosowanego w \geq II linii leczenia

W zakresie profilu bezpieczeństwa, wszystkie włączone do zasadniczej części analizy badania dotyczące ozymertynibu wskazały na dobrą tolerancję ozymertynibu, z niskimi wskaźnikami zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . Długotrwałe stosowanie ozymertynibu nie skutkowało skumulowanym wzrostem zdarzeń niepożądanych, wzmacniając profil bezpieczeństwa ozymertynibu. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w czasie terapii ozymertynibem są: biegunka, wysypka, suchość skóry, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, zapalenie jamy ustnej oraz obniżenie apetytu, zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów, limfocytów lub neutrofilów. W badaniach AURA2 i AURAex (analiza zbiorcza) [1] 4% pacjentów przerwało leczenie ozymertynibem z powodu zdarzeń niepożądanych. W badaniu AURA3 wykazano, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia była niższa w grupie ozymertynibu (23%) niż w przypadku dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (47%) [10]. Mimo bardzo dobrej tolerancji ozymertynibu, w czasie terapii należy jednak zwrócić uwagę na ryzyko wystąpienia zaburzeń kardiologicznych (wydłużenia odstępu QT lub kardiomiopatii) lub śródmiąższowej choroby płuc, które rzadko, ale raportowano w czasie badań klinicznych.

Wyniki badań o niższej jakości dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu

Wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności, badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz opracowań uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa są spójne z wynikami badań uwzględnionych w zasadniczej części analizy i wskazują na wysoką skuteczność ozymertynibu i jego dobrą tolerancję oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa u najczęściej intensywnie wcześniej przeleczonych pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Autorzy większości

badań wskazywali na uzyskanie efektów leczenia porównywalnych do wyników raportowanych w randomizowanych badaniach klinicznych.

Wyniki opracowań wtórnych

Podobnie, wyniki opracowań wtórnych Mann 2018 [56], Chen 2018 [57], Yi 2019 [58] wskazują na znaczącą skuteczność kliniczną ozymertynibu w terapii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz równoczesną dobrą tolerancją leczenia. Co istotne wyniki przeprowadzonych metaanaliz jak i porównania pośredniego sugerują również przewagę ozymertynibu względem chemioterapii czy TKI EGFR I lub II generacji. Istotnych informacji o przewadze ozymertynibu nad dwulekową chemioterapią opartą na platynie dostarcza opracowanie Mann 2018 [56] przedstawiające wyniki adjustowanego porównania pośredniego wykorzystującego dwa indywidualne zbiory danych pochodzące z badań nierandomizowanych: zbiorczą populację pacjentów z dwóch badań: AURAex i AURA2 oraz pacjentów z ramienia kontrolnego badania randomizowanego IMPRESS. W ramach porównania aby uwzględnić różnice w zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów pomiędzy włączonymi badaniami zastosowano technikę ang. *propensity score matching*. Wyniki porównania pośredniego wykazały, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny wiąże się z uzyskaniem statystycznie istotnej poprawy w zakresie PFS, ORR, DCR u chorych z NDRP i mutacją T790M genu EGFR, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu EGFR-TKI.

Zarówno w badaniach jednoramiennych AURA 2 i AURAex [1]-[9], jak i w badaniach z randomizacją AURA3 [10]-[15] oraz Nie i wsp. 2018 [16]-[17] brali udział pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia TKI EGFR pierwszej lub drugiej generacji i potwierdzoną mutacją T790M genu *EGFR*. W badaniach AURA2 i AURAex ozymertynib stosowano w ramach \geq II linii leczenia (z przewagą pacjentów z kohorty \geq III linii leczenia), w badaniu AURA3 ozymertynib stosowano w ramach II linii leczenia, a w badaniu Nie i wsp. 2018 w ramach III linii leczenia. Jakość metodologiczną badań AURA 2 i AURAex w skali NICE oceniono wysoko (7/8 punktów), z kolei ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu AURA 3 oceniono jako niskie, a w przypadku badania Nie i wsp. 2018 stwierdzono niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. W obu włączonych badaniach z randomizacją zastosowano podejście do testowanej hipotezy typu *superiority*. Należy zaznaczyć, że w badaniach AURA 2, AURAex, AURA 3 poza oceną punktów końcowych przeprowadzaną przez badacza, w zakresie punktów końcowych dotyczących przeżycia ocenę przeprowadzał również niezależny, centralny komitet oceniający.

W przypadku badań o niższej wiarygodności, zostały one przeprowadzone w populacji pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Jednak, w większości opisanych badań o niższej wiarygodności pacjenci stosowali ozymertynib w ramach \geq 2 linii leczenia po wcześniejszej progresji, a najczęściej wyniki uzyskane w grupie chorych leczonych w 2. linii oraz u pacjentów poddanych terapii \geq 3 linii były przedstawiane łącznie. Jedynie w badaniach retrospektywnych

EXPLORE [39]-[40], Mu 2019 [43] oraz Kishikawa 2020 [46] opisano efekty stosowania ozymertynibu w wyodrębnionej subpopulacji pacjentów poddanych terapii w ramach ≥ 3 linii. Wiarygodność uwzględnionych jednoramiennych badań obserwacyjnych oraz badania klinicznego bez grupy kontrolnej, które opublikowane zostały w postaci pełnych tekstów uzyskały w skali NICE ocenę w zakresie od 4 do 8 punktów.

Możliwość przełożenia efektów uzyskanych w badaniach włączonych do analizy klinicznej na efektywność ozymertynibu stosowanego w populacji polskiej w III i kolejnych liniach leczenia

Populacja pacjentów analizowana w badaniach AURA2, AURAex oraz Nie i wsp. 2018 zasadniczo odpowiada wnioskowanej populacji chorych kwalifikowanych do leczenia ozymertynibem w ramach proponowanego programu lekowego [151]. Natomiast w przypadku populacji pacjentów z badania AURA3, w której ozymertynib stosowano w II linii leczenia, założono, że obserwowane efekty będą porównywalne z efektami dla leczenia III linii, bazując na wynikach badań jednoramiennych wskazujących na porównywalną efektywność ozymertynibu stosowanego w II jak i w $\geq III$ linii leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania można uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszego opracowania odpowiada w istotnym stopniu docelowej populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić stosunkowo wysoko.

Dawka ozymertynibu w badaniach włączonych do zasadniczej części analizy (AURA2, AURAex, AURA3, Nie i wsp. 2018) była zgodna z dawkowaniem wskazanym w ChPL Tagrisso® [59]. W badaniach o niższej wiarygodności, w których podano informacje o dawkowaniu, było one zgodne z dawkowaniem wskazanym w ChPL Tagrisso® [59], z wyjątkiem kohortowego badania I fazy Jänne 2015 [49], w którym ozymertynib stosowano w szerokim zakresie dawek tj. od 20 mg do 240 mg. W przypadku badań o niższej wiarygodności, w których nie podano dawkowania ozymertynibu, z uwagi na to, że były to badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej można przypuszczać, że dawka ozymertynibu była zgodna z dawkowaniem wskazanym w ChPL Tagrisso® [59].

Biorąc pod uwagę powyższe dane, reprezentatywność interwencji w badaniach uwzględnionych w zasadniczej części analiza jak i w większości badań o niższej wiarygodności również należy ocenić wysoko, ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zalecanej dawki leku.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionych w niniejszym opracowaniu badaniach klinicznych jest wysoka, ze względu na stosunkowo wysoką reprezentatywność zarówno populacji jak i interwencji.

W odnalezionych badaniach klinicznych oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, takie jak m.in.: czas przeżycia wolny od progresji – PFS, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie – ORR, w tym całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas przeżycia całkowitego – OS. Co istotne, w badaniach AURA2, AURAex oraz AURA3 oceniano wpływ leczenia na jakość życia pacjentów za pomocą odpowiednich kwestionariuszy.

Należy podkreślić, że w badaniach AURA2, AURAex oraz AURA3 zastosowano rygorystyczne metody analizy czasu przeżycia wolnego od progresji, który stanowi bardzo wrażliwy punkt końcowy z klinicznego punktu widzenia. W ww. badaniach parametr PFS oceniany był na poziomie ośrodków klinicznych przez lekarzy/badaczy prowadzących i nadzorujących przebieg badania klinicznego, ale także centralnie - przez niezależny panel ekspertów.

Okres obserwacji w badaniach AURA2, AURAex, AURA3 oraz Nie i wsp. 2018 był wystarczająco długi do zaobserwowania efektów klinicznych porównywanych opcji terapeutycznych (nie uwzględniając przeżycia całkowitego w przypadku badania AURA3, które wciąż jest w toku). Co istotne, w badaniach tych nie określono maksymalnego okresu leczenia, które stosowano do czasu wystąpienia progresji, nieakceptowalnych działań niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu.

Należy zaznaczyć, że 50-60% pacjentów leczonych standardowymi EGFR-TKI, w ciągu średnio 9-12 miesięcy nabywa oporność na leczenie z powodu wystąpienia mutacji T790M [141], w przypadku takich pacjentów standardem postępowania jest podanie ozymertynibu. Natomiast dostępne wytyczne kliniczne nie precyzują postępowania w III i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*, ponieważ taka sytuacja, w której pacjenci z obecnymi mutacjami genu *EGFR* nie otrzymali leczenia odpowiednimi TKI-EGFR nie powinna mieć miejsca w praktyce klinicznej i wynika ona z nieprawidłowo przeprowadzonego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Dodatkowo uwzględniając niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentów po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych linii leczenia, istnieje silna, niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowoczesnej terapii ukierunkowanej, która pozwalałaby u chorych z analizowanej populacji wydłużyć okres wolny od progresji choroby, zapewnić dłuższe przeżycie i poprawić jakość życia, przy równoczesnym dobrym profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z wynikami badania REFLECT (N=896), w rzeczywistej praktyce klinicznej 1/3 pacjentów z NDRP, którzy stosowali EGFR-TKI w I linii leczenia, nigdy nie otrzymała terapii drugiej linii, a z 75% pacjentów których przebadano pod kątem występowania mutacji T790M (40% uzyskało wynik pozytywny), mniej niż 50% pacjentów stosowała ozymertynib po niepowodzeniu I linii leczenia. Wyniki te pokazują, że stosowanie terapii celowanych opartych na EGFR-TKI jest wciąż na stosunkowo niskim poziomie w przypadku pacjentów z rakiem płuca [167].

Podsumowując, ozymertynib będący nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji, o dobrej penetracji i aktywności w OUN, stosowany w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia zapewnia pacjentom z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie *EGFR* wydłużenie przeżycia oraz poprawę jakości życia w konsekwencji wysokich wskaźników odpowiedzi na leczenie, oraz zmniejszenia nasilenia objawów kluczowych z punktu widzenia jakości życia. Dodatkowo ozymertynib wykazywał istotnie lepsze efekty leczenia niż chemioterapia (cisplatyna/karboplatyna + pemetreksed oraz docetaksel + bewacyzumab), wykazując przy tym dobrą tolerancję i akceptowalny profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym ozymertynib stanowi obecnie najlepszą opcją terapeutyczną w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

15. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- zidentyfikowane randomizowane badanie kliniczne dotyczące zastosowania ozymertynibu w III linii leczenia dotyczyło porównania względem schematu dwulekowej chemioterapii – docetaksel (wskazany przez ekspertów klinicznych jako substancja stosowana w polskiej praktyce klinicznej w terapii III linii NDRP) w skojarzeniu z bewacyzumabem. W sytuacji braku badań bezpośrednio porównujących ozymertynib względem chemioterapii jednolekowej przyjęto założenie, że oceniony w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] schemat dwulekowej chemioterapii (docetaksel + bewacyzumab) jest reprezentatywny dla efektywności klinicznej monochemioterapii stosowanej w ramach III linii leczenia, które jest założeniem wysoce konserwatywnym – względna efektywność raportowana dla grupy badanej stosującej ozymertynib jest zaniżona (raportowane w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] różnice w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy ozymertynibem a docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem są mniejsze niż ma to miejsce w rzeczywistości porównując ozymertynib względem docetakselu);
- ocenę efektów klinicznych ozymertynibu stosowanego w leczeniu III linii NDRP z obecnością mutacji T790M genu *EGFR* oparto na 2 jednoramiennych badaniach klinicznych bez randomizacji - AURA2 i AURAex [1]-[9], w których pacjenci otrzymywali ozymertynib w \geq II linii leczenia (z czego 69% chorych przed ozymertynibem stosowało co najmniej 2 linie leczenia), jednak należy uwzględnić fakt, że w badaniu wyodrębniono wyniki dotyczące przeżycia ogólnego oraz przeżycia wolnego od progresji dla kohorty pacjentów stosujących ozymertynib w \geq III linii leczenia,
- ocenę efektów klinicznych ozymertynibu stosowanego w leczeniu III linii NDRP z obecnością mutacji T790M genu *EGFR* w bezpośrednim porównaniu do chemioterapii oparto na badaniu Nie i wsp. [16]-[17], gdzie docetaksel stosowano w skojarzeniu z bewacyzumabem, jednak należy zaznaczyć, że badanie Nie i wsp. 2018 [16] stanowi jedyne dostępne źródło danych o wysokiej wiarygodności (pochodzące z niesponsorowanego przedmiot odpowiedzialny badania klinicznego z randomizacją), dotyczące zastosowania ozymertynibu wyłącznie w ramach III linii leczenia;
- ocenę efektów klinicznych ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie przeprowadzono w oparciu o badanie AURA3 [10]-[15], gdzie u 96% chorych stosowano ozymertynib w II linii leczenia, jednak należy tutaj mieć na uwadze, że m.in. wyniki badań AURA2 i

AURAex, wskazują na porównywalną efektywność kliniczną ozymertynibu stosowanego w \geq III linii leczenia i w II linii leczenia.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Ograniczenia badań AURA2 i AURAex (analiza zbiorcza) [1]-[9]:

- brak randomizacji i grupy kontrolnej (badania jednoramienne; jednak należy zaznaczyć, że rejestracja wnioskowanej technologii przez Europejską Agencję Leków, dokonana na podstawie dowodów naukowych uzyskanych w ramach badań AURA2 i AURAex, nie została ograniczona wyłącznie do II linii leczenia. Wynika z tego, że dowody naukowe dotyczące stosowania ozymertynibu w II linii leczenia stanowią również dowód na skuteczność tego leku w kolejnych liniach leczenia,
- brak zaślepienia, w związku z czym nie można wykluczyć wpływu wiedzy pacjenta oraz personelu medycznego na temat stosowanego leczenia na uzyskane w ramach badań wyniki, jednak wydaje się, że w przypadku takich obiektywnych punktów końcowych jak np. ocena przeżycia czy radiologiczna progresja choroby wpływ wiedzy pacjenta i personelu na to, jaki rodzaj leczenia chory otrzymuje jest marginalny,
- 60% badanej populacji pacjentów stanowiła populacja azjatycka;
- tylko w przypadku analizy przeżycia całkowitego oraz profilu bezpieczeństwa przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji – data odcięcia danych 1 maj 2018 r., w przypadku pozostałych punktów końcowych analizę przeprowadzono na podstawie danych zbieranych do 1 listopada 2016 r.,
- zgodnie z protokołem wszyscy pacjenci w badaniach AURA2 i AURAex mieli mieć potwierdzoną mutację T790M genu *EGFR*, natomiast u 3 pacjentów z badania AURAex nie stwierdzono obecności tej mutacji, a 1 pacjent nie został przebadany pod tym kątem (zmiany te uznano za poważne odstępstwa od protokołu), natomiast u 2 pacjentów z badania AURA2 obecność mutacji T790M została wykazana w czasie *screeningu*, ale nie została potwierdzona podczas ponownego badania (*rescreening*), jednak biorąc pod uwagę, że odsetek pacjentów, co do których istniały wątpliwości w zakresie statusu mutacji T790M był bardzo niewielki, można uznać, że to ograniczenie ma niewielki wpływ na wiarygodność przedstawionych oszacowań,
- znaczna większość pacjentów z badań AURA2 i AURAex (96%) cierpiała na przerzutową postać NDRP, jednak wydaje się, że w praktyce klinicznej większość pacjentów leczona w ramach III i kolejnych linii leczenia z racji zaawansowania choroby cierpi raczej na postać przerzutową NDRP, a więc populacja uwzględniona w badaniach AURA2 i AURAex zasadniczo odpowiada populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia analizowaną interwencją w praktyce,
- w analizie zbiorczej wyników z badań AURA2 i AURAex nie przedstawiono wyników z zakresu jakości życia.

Ograniczenia badania AURA3 [10]-[15]

- brak zaślepienia, w związku z czym nie można wykluczyć wpływu wiedzy pacjenta oraz personelu medycznego na temat stosowanego leczenia na uzyskane w ramach badań wyniki, jednak wydaje się, że w przypadku takich obiektywnych punktów końcowych jak np. ocena przeżycia czy radiologiczna progresja choroby wpływ wiedzy pacjenta i personelu na to, jaki rodzaj leczenia chory otrzymuje jest marginalny,
- ponad 60% (65% chorych w grupie badanej i 66% chorych w grupie kontrolnej) włączonej do badania populacji pacjentów stanowiła populacja azjatycka;
- w badaniu dopuszczalny był cross-over pacjentów z grupy kontrolnej (chemioterapia oparta na platynie + pemetreksed) po wystąpieniu niepowodzenia zastosowanego leczenia do grupy badanej, w której stosowano ozymertynib, co może przyczyniać się do zawyżania uzyskanych wyników w ramieniu kontrolnym badania, zwłaszcza w zakresie oceny przeżycia całkowitego, a w konsekwencji utrudniać wykazanie istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami (zaniżając względny efekt interwencji badanej),
- dane dotyczące przeżycia całkowitego przedstawiono jedynie w abstrakcie konferencyjnym,
- pacjenci po zakończeniu bądź przerwaniu leczenia w ramach badania AURA3 przyjmowali kolejne terapie przeciwnowotworowe, co również może utrudniać interpretację wyników w zakresie przeżycia ogólnego,
- do grupy badanej (ozymertynib) włączono dwa razy więcej pacjentów niż do grupy kontrolnej (chemioterapia oparta na platynie + pemetreksed), co obniża wiarygodność oszacowań krzywej przeżycia w grupie kontrolnej,
- w przypadku podgrup pacjentów wyodrębnionych: ze względu na wiek (<65 lat oraz ≥65 lat), czas trwania poprzedniej terapii EGFR-TKI (<6 miesięcy oraz ≥6 miesięcy) oraz podgrupy pacjentów z mutacją T790M potwierdzoną tylko w badaniu guza/ o nieznanym statusie mutacji/włączonych omyłkowo) nie podano informacji ilu pacjentów z danej podgrupy zostało zrandomizowanych do grupy badanej a ilu do grupy kontrolnej, w związku z czym wyniki dla tych podgrup należy interpretować z ostrożnością,
- w przypadku około 18% pacjentów dokładny status mutacji T790M był nieznanym,
- brak pomiarów jakości życia z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L, pomimo zaplanowanej analizy z wykorzystaniem tego kwestionariusza w protokole badania,
- brak dokładnych wycień w przypadku analizy przeżycia wolnego od progresji dla podgrupy pacjentów z mutacją T790M potwierdzonej tylko w badaniu guza lub o nieznanym statusie mutacji, czy pacjentów włączonych omyłkowo,
- brak możliwości oceny wyników leczenia w przypadku pacjentów, u których stwierdzono występowanie mutacji T790M w badaniu surowicy, która nie została potwierdzona w badaniu guza, ze względu na fakt, że do badania włączano pacjentów tylko z pozytywnym wynikiem w zakresie tej mutacji w badaniu guza (172 pacjentów miało pozytywne wyniki mutacji T790M zarówno w badaniu próbki guza, jak i surowicy i 168 pacjentów miało pozytywne wyniki tej mutacji w badaniu

próbki guza, ale negatywne w badaniu surowicy). Nie jest znany dokładny status mutacji u pozostałych 76 pacjentów, przy czym dodatkowe 2 osoby z grupy ozymertynibu i 1 z grupy kontrolnej miały wyniki negatywne w próbce guza i zostały włączone do badania przez pomyłkę, po czym jeden z nich później wykazał pozytywny wynik w badaniu surowicy) [dane z suplementu do referencji [10]].

Ograniczenia badania Nie i wsp. 2018 [16]-[17]

- brak zaślepienia, w związku z czym nie można wykluczyć wpływu wiedzy pacjenta oraz personelu medycznego na temat stosowanego leczenia na uzyskane w ramach badań wyniki, jednak wydaje się, że w przypadku takich obiektywnych punktów końcowych jak np. ocena przeżycia czy radiologiczna progresja choroby wpływ wiedzy pacjenta i personelu na to, jaki rodzaj leczenia chory otrzymuje jest marginalny,
- w badaniu dopuszczalny był cross-over pacjentów z grupy kontrolnej (docetaksel + bewacyzumab) po wystąpieniu progresji do grupy badanej, w której stosowano ozymertynib, co może przyczynić się do zawyżania uzyskanych wyników w ramieniu kontrolnym badania, zwłaszcza w zakresie oceny przeżycia ogólnego, a w konsekwencji utrudniać wykazanie istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami (zaniżając względny efekt interwencji badanej),
- brak precyzyjnych informacji o sposobie przeprowadzenia oceny jakości życia,
- wszyscy pacjenci włączeni do badania pochodzili z Chin,
- mała liczebność analizowanych grup (<100 osób w ramieniu),
- średni wiek pacjentów biorących udział w tym badaniu był nieco niższy niż w innych badaniach, na co mógł mieć wpływ okres przeprowadzania badania, rozpiętość czasowa badania lub zachorowalność na raka płuc w okolicy, gdzie przeprowadzono badanie,
- badanie nie było sponsorowane przez Wnioskodawcę (AstraZeneca), w związku z czym dostęp do bardziej precyzyjnych danych oraz danych nieopublikowanych był niemożliwy.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:

- część zidentyfikowanych badań była dostępna tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, co uniemożliwiało ocenę stopnia ich wiarygodności, identyfikację ograniczeń oraz wyciągnięcie jednoznacznych wniosków - badania Bitar 2018 [25], Planchard 2016 [26], Jakopovic 2017 [27], Jakopovic 2017 [28], Shimada 2017 [29], Tan 2017 [30], AURA17 [32], Lai 2018 [36],
- publikacja Noronha 2017 [31] stanowiła formę listu do redakcji i zawierała opis autorskich obserwacji z praktyki klinicznej w kontekście wyników innego badania klinicznego,
- badania obserwacyjne: badanie o akronimie EXPLORE [39]-[40], [41], Oh 2019 [42], Mu 2019 [43], Nakashima 2019 [44], Schmid 2019 [45], Kishikawa 2020 [46], So 2020 [47], Imamura 2020 [48] miały charakter retrospektywny, które obarczone są dużym ryzykiem błędu (*bias*),
- badania obserwacyjne: Cao 2019 [21]- [22], Shimada 2017 [29], Tan 2017 [30], Remon 2017 [35], Oh 2019 [42], Mu 2019 [43] były przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym, a w

przypadku badania Nanjo 2018 [38] nie podano informacji o liczbie ośrodków, jednak wydaje się że było to badanie jednośrodkowe;

- badania: Cao 2019 [21]- [22], Shimada 2017 [29], Tan 2017 [30], AURA17 [32], Ohe 2020 [33]- [34], EXPLORE [39]-[40], [41], Oh 2019 [42], Mu 2019 [43], Nakashima 2019 [44], Kishikawa 2020 [46], Imamura 2020 [48], Nakao 2019 [37] przeprowadzone zostały w ośrodkach klinicznych w Azji (japońskich, chińskich, koreańskich), stąd zdecydowana większość analizowanych pacjentów była pochodzenia azjatyckiego; dodatkowo w badaniach So 2020 [47] i Jänne 2015 [49] odsetek pacjentów pochodzenia azjatyckiego wynosił odpowiednio: 43% oraz 71% (kohorta 1) i 60% (kohorta 2), co może implikować brak możliwości generalizowania obserwowanych wyników na ogólną populację pacjentów,
- w obserwacyjnych badaniach: Cao 2019 [21]-[22], Bitar 2018 [25], Jakopovic 2017 [27], Oh 2019 [42], Schmid 2019 [45] ozymertynib stosowany był w ≥ 3 . linii leczenia odpowiednio: u 62 z 74 pacjentów [21]-[22], u 13 z 15 pacjentów [25], u 9 z 11 pacjentów [27], u 14 z 23 pacjentów [42] oraz u 28 z 50 pacjentów [45]; z kolei w badaniu Tan 2017 [30] mediana linii leczenia w czasie terapii ozymertynibem wynosiła 3 (zakres: 2-9 linii leczenia), w badaniu Nakashima 2019 [44] – 2 linie (zakres: 1-11 linii), w badaniu Nakao 2019 [37] podano jedynie informację, że pacjenci otrzymywali wcześniej więcej niż dwa schematy leczenia, a w badaniu Noronha 2017 [31] 10 z 13 chorych otrzymywało ozymertynib w ramach ≥ 2 . linii leczenia – wyniki z zakresu skuteczności klinicznej ozymertynibu w ww. publikacjach przedstawione zostały łącznie, niezależnie od określonej linii leczenia. Dodatkowym ograniczeniem ww. badań jest mała liczebność analizowanej populacji,
- w ramach dużego prospektywnego badania klinicznego Santos 2018 [24] 85% pacjentów otrzymało wcześniej ≥ 2 linie systemowego leczenia, jednak w publikacji nie wyszczególniono wyników dla 2. i ≥ 3 . linii leczenia ozymertynibem,
- w badaniu obserwacyjnym Ohe 2020 [33]-[34] 50,1% chorych stosowało wcześniej ≤ 3 linie leczenia, a 49,2% chorych ≥ 4 linie, jakkolwiek w referencyjnej publikacji wyniki zostały przedstawione łącznie, bez podziału na linie leczenia, w ramach których podano ozymertynib,
- w badaniu pilotażowym Nanjo 2018 [38] podano informację, że mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 4; dodatkowym ograniczeniem tego badania jest bardzo mała liczebność analizowanej populacji; w badaniu uwzględniono jedynie pacjentów z podejrzeniem występowania opornych na leczenie przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych,
- autorzy retrospektywnego badania o akronimie EXPLORE [39]-[40] w referencyjnej publikacji podkreślili jednośrodkowy charakter badania, relatywnie małą liczbę analizowanych pacjentów oraz krótki czas obserwacji aby móc oszacować medianę OS oraz czasu do wystąpienia śródczaszkowej progresji (ITTP),
- w badaniu II fazy o akronimie AURA17 [32] opisano, że 69% pacjentów stosowało ozymertynib w ≥ 3 . linii leczenia, niemniej wyniki przedstawiono łącznie, z uwzględnieniem danych 31% chorych poddanych terapii ozymertynibem w ramach 2. linii,
- w jednoramiennym badaniu II fazy Eide 2020 [23] uwzględniono zarówno pacjentów z potwierdzoną

mutacją, jak i chorych bez mutacji T790M, z których 45% stosowało wcześniej 1 linię systemowego leczenia, 34% pacjentów - 2 linie systemowego leczenia, a 22% chorych ≥ 3 linie leczenia; wyniki dla skuteczności klinicznej ozymertynibu opisano odrębnie dla chorych z potwierdzoną mutacją T790M ale łącznie dla wszystkich linii, w ramach których podano ozymertynib (tj. łącznie z 2. linią leczenia),

- wyniki przedstawione w abstrakcie dotyczącym badania obserwacyjnego Shimada 2017 [29] były ograniczone tylko do wskaźnika ogólnej odpowiedzi na leczenie i występowania najczęstszych działań niepożądanych u pacjentów stosujących ozymertynib w 3. i kolejnej linii leczenia,
- w prospektywnym badaniu obserwacyjnym Remon 2017 [35] uwzględniono tylko 18 pacjentów leczonych ozymertynibem w ramach ≥ 2 . linii leczenia (mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła 4), a wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono łącznie, bez podziału na linie leczenia,
- w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym So 2020 [47] uwzględniono tylko 37 pacjentów, w których 9 stosowało ozymertynib w ramach 3. i 4. linii leczenia, a wyniki przedstawiono łącznie dla pacjentów otrzymujących ozymertynib w ≥ 2 . linii leczenia,
- w obserwacyjnym badaniu Nakashima 2019 [44] oceniano efekty stosowania ozymertynibu u leczonych wcześniej pacjentów T790M-dodatnich w gorszym stanie sprawności ogólnej tj. w stopniu 2-4 według klasyfikacji ECOG, niemniej większość pacjentów włączonych do badania charakteryzowała się stanem sprawności w stopniu 2 według ECOG, a u żadnego pacjenta nie potwierdzono stopnia 4., w związku z czym raportowanych wyników nie należy generalizować na chorych w złym stanie sprawności ogólnej,
- w badaniu prospektywnym jednoramiennym Nakao 2019 [37] uwzględniono tylko pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat),
- w kohortowym badaniu I fazy Jänne 2015 [49] uwzględniono pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M, jak i bez mutacji T790M, a ozymertynib stosowano w szerokim zakresie dawek tj. od 20 mg do 240 mg/ dobę. Raportowane wyniki przedstawione były łącznie dla chorych z mutacją T790M stosujących ozymertynib w ramach ≥ 3 . linii leczenia ale dla łącznych dawek, podczas gdy dane dla pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M, którzy otrzymywali ozymertynib w dawkach zarejestrowanych podano łącznie bez podziału na liczbę stosowanych wcześniej linii leczenia (1 lub >1).

Ograniczenia badań dotyczących komparatora:

- Badanie Schuller i wsp. [19]:
 - 13% pacjentów stosowało wcześniej ten sam lek (w ramieniu stosującym chemioterapię jednolekową), który otrzymali w ramach badania w leczeniu $\geq III$ linii, tymczasem eksperci kliniczni ankietowani na potrzeby niniejszego opracowania wskazali, że w praktyce raczej nie stosuje się ponownie tego samego schematu („najczęściej stosowanym schematem leczenia po

niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia pacjentów z NDRP i mutacjami genu EGFR jest monoterapia chemioterapeutycznym, który nie był wykorzystywany we wcześniejszych liniach leczenia”; szczegóły w APD [139])

- ocenę obecności mutacji w obrębie genu EGFR przeprowadzono jedynie u niewielkiego odsetka badanych chorych (dodatkowo analizy obecności mutacji T790M), jednak należy mieć na uwadze, że wszyscy Ci pacjenci odnosili korzyść kliniczną przez ≥ 12 tygodni podczas terapii afatynibem, a następnie wystąpiła u nich progresja,
 - rodzaj zastosowanej w \geq III linii leczenia jednolekowej chemioterapii zależał od decyzji lekarza (przyjęto takie podejście ze względu na brak jasnych wytycznych klinicznych co do leczenia dalszych linii u pacjentów z NDRP),
 - zrandomizowano mniejszą liczbę pacjentów niż planowano,
 - porównywane grupy nie było zbalansowane pod względem liczby wcześniej stosowanych linii leczenia.
- Badanie Zhou i wsp. 2014 [18]:
 - brak randomizacji, retrospektywny charakter badania,
 - mała liczebność analizowanej populacji,
 - brak analizy obecności mutacji T790M, jednak należy mieć na uwadze fakt, że u około 50% pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI I lub II generacji rozwinię się oporność na leczenie spowodowana wystąpieniem mutacji T790M [168],
 - badanie przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym w Chinach, w związku z czym wysoce prawdopodobne jest, że większość pacjentów uwzględnionych w badaniu stanowili Chińczycy,
 - w badaniu nie podano okresu leczenia/obserwacji,
 - wyniki z zakresu OS odnosiły się do czasu od zdiagnozowania do zgonu, a więc uwzględniały również wpływ poprzednich terapii (I i II linii leczenia),
 - Badanie Park i wsp. 2015 [20]:
 - brak randomizacji, retrospektywny charakter badania,
 - mała liczebność analizowanej populacji,
 - ozymertynib stosowano w II linii leczenia,
 - brak analizy obecności mutacji T790M, jednak należy mieć na uwadze fakt, że u około 50% pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI I lub II generacji rozwinię się oporność na leczenie spowodowana wystąpieniem mutacji T790M [168].

16. WNIOSKI KOŃCOWE

- I. Zidentyfikowano jedno niesponsorowane przez Podmiot odpowiedzialny badanie (Nie i wsp. 2018 [16]-[17]) bezpośrednio porównujące ozymertynib stosowany w III linii leczenia pacjentów z NDRP z obecną mutacją T790M genu *EGFR* względem schematu dwulekowej chemioterapii – docetaksel (wskazany przez ekspertów klinicznych jako substancja stosowana w polskiej praktyce klinicznej w terapii III linii NDRP) w skojarzeniu z bewacyzumabem. Przyjmując założenie, że terapia skojarzona docetaksel + bewacyzumab ma większą skuteczność niż zastosowanie docetakselu w monoterapii, to obserwowany efekt kliniczny w grupie kontrolnej badania Nie i wsp. 2018 [16]-[17] jest większy niż byłby obserwowany w przypadku monoterapii docetaksem. W związku z tym, założenie że oceniony w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] schemat dwulekowej chemioterapii (docetaksel + bewacyzumab) jest reprezentatywny dla efektywności klinicznej monochemioterapii stosowanej w ramach III linii leczenia jest założeniem wysoce konserwatywnym, które zaniża względną efektywność raportowaną dla grupy badanej stosującej ozymertynib (raportowane w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]-[17] różnice w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy ozymertynibem a docetaksem w skojarzeniu z bewacyzumabem są mniejsze niż ma to miejsce w rzeczywistości porównując ozymertynib względem docetakselu). Dodatkowo należy zaznaczyć, że w Unii Europejskiej bewacyzumab nie jest zarejestrowany do stosowania w III linii leczenia NDRP, jak również raczej nie jest stosowany ani finansowany w Polsce w analizowanym wskazaniu, co dodatkowo potwierdzają wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych na potrzeby niniejszego opracowania) [139].
- II. Zidentyfikowano 2 badania jednoramienne - AURA extension (AURAex) i AURA2 [1]-[9], uwzględniające pacjentów stosujących ozymertynib w \geq II linii leczenia, w których znaczną część stanowili pacjenci stosujący analizowaną interwencję w ramach \geq III linii leczenia (69% pacjentów (N=282) zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia - 140 pacjentów z badania AURAex i 142 pacjentów z badania AURA2 [1], [3], [9]).
- III. Zidentyfikowano randomizowane badanie AURA3 [10]-[15], bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ozymertynibu (II linia leczenia) względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie w populacji pacjentów z NDRP, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (badanie włączono do analizy przy założeniu porównywalnych efektów terapii ozymertynibem w II i \geq III linii leczenia, na co wskazują wyniki badań AURAex i AURA2 [1]-[9]),
- IV. Efektywność kliniczna ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia jest porównywalna z efektywnością kliniczną ozymertynibu stosowanego w \geq III linii leczenia pacjentów z analizowanej populacji [1].
- V. Stosowanie ozymertynibu w \geq II linii leczenia wiąże się z uzyskaniem znaczących dla pacjentów korzyści klinicznych takich jak: wysoki i trwały wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR=66%; mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 12,3 miesiąca), wydłużony czas przeżycia

- wolnego od progresji (9,9 miesiąca – mediana; a w przypadku kohorty \geq III linii leczenia ozymertynibem 11,0 miesięcy) oraz przeżycie całkowite wynoszące 26,8 miesiąca (mediana) [1].
- VI.** Ozymertynib wykazuje skuteczność kliniczną również w przypadku występowania przerzutów do OUN (ORR=54%, DCR=92%) [1].
- VII.** Ozymertynib wykazuje istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną w terapii II linii pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M niż chemioterapia pemetreksesem w skojarzeniu z cisplatyną/karboplatiną – stosowanie ozymertynibu w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie, wiązało się z uzyskaniem ponad 2-krotnie dłuższego przeżycia wolnego od progresji, istotnie wyższego wskaźnika odpowiedzi na leczenie [71% vs 31%] i czasu trwania odpowiedzi na leczenie, wyższych odsetków pacjentów wolnych od progresji i po 6 jak i po 12 miesiącach, istotnie wyższego wskaźnika kontroli choroby, istotnej poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem oraz istotnego zmniejszenia rozmiarów guza [10]. Uwzględniając doniesienia z badań jednoramiennych [1]-[9] o braku wpływu linii leczenia ozymertynibem na uzyskiwane efekty, można przypuszczać, że ozymertynib charakteryzuje się podobną skutecznością również podczas leczenia w ramach \geq III linii,
- VIII.** Korzyść kliniczna w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych z przerzutami do OUN wskazuje na dobrą penetrację leku przez barierę krew-mózg. Dodatkowo, ozymertynib (II linia) w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie u pacjentów z analizowanej populacji z obecnymi przerzutami do OUN, wiązało się z uzyskaniem istotnie dłuższego czasu przeżycia bez progresji, wyższych wskaźników odpowiedzi na leczenie oraz dłuższego czasu trwania odpowiedzi na leczenie [10]. Dodatkowo, ozymertynib jest równie skuteczny u pacjentów z wyjściowo stwierdzonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego jak i bez [1]-[9], [10].
- IX.** Ozymertynib wykazuje istotnie statystycznie większą skuteczność kliniczną w terapii III linii pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M niż chemioterapia docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem – stosowanie ozymertynibu w porównaniu do chemioterapii, wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie: wyższego wskaźnika odpowiedzi (61,6% vs. 8,3%; $p < 0,001$) i dłuższego przeżycia wolnego od progresji (10,2 miesiące vs 2,95 miesiące; HR= 0,23; 95% CI: 0,12–0,38; $p < 0,001$) [16].
- X.** W zakresie oceny jakości życia za pomocą skali QLQ-LC13 terapia ozymertynibem wpłynęła na istotną klinicznie poprawę w kontekście nasilenia kaszlu względem stanu początkowego oraz na trwałą poprawę w zakresie utraty apetytu i zmęczenia, a więc w aspektach istotnych dla pacjentów [3]. Terapia ozymertynibem w porównaniu do chemioterapii (pemetreksesem + cisplatyna/karboplatyna) wiązała się z istotną statystycznie poprawą jakości życia [10], natomiast w porównaniu do docetakselu+bewacyzumab obserwowana poprawa były porównywalna [16].
- XI.** Ozymertynib jest dobrze tolerowany przez pacjentów (niezależnie od zastosowanej linii leczenia), a dodatkowo obserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia oraz niższy wskaźnik przerwania terapii w czasie leczenia

- ozymertynibem w porównaniu do chemioterapii (dwulekowa chemioterapia oparta na platynie [10]. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii ozymertynibem była biegunka, wysypka i nudności, jednak zdarzenia te miały zwykle charakter łagodny i były łatwe do opanowania [1], [10], [16].
- XII.** Przytoczone wnioski z odnalezionych badań o niższej wiarygodności potwierdzają, że ozymertynib stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w \geq II linii leczenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M genu *EGFR*.
- XIII.** W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ozymertynibu potwierdzono bardzo dobrą tolerancję leku, a do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia należą: biegunka, wysypka, suchość skóry, zanokcica oraz zapalenie jamy ustnej, przy czym zdecydowana większość obserwowanych zdarzeń charakteryzuje się 1. lub 2. stopniem nasilenia.
- XIV.** W opracowaniach wtórnych podkreślana jest wysoka skuteczność kliniczna ozymertynibu. Metaanaliza wykazała przewagę ozymertynibu względem wszystkich terapii stosowanych w ramach grup kontrolnych (platyna + pemetreksed, standardowe EGFR-TKI, docetaksel + bewacyzumab, dwulekowa chemioterapia na bazie platyny, placebo) – Chen 2019 [57].
- XV.** Większą skuteczność ozymertynibu (\geq II linii leczenia) względem chemioterapii dwulekowej opartej na platynie w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wskaźnika kontroli choroby potwierdziły również wyniki porównania pośredniego Mann 2018 [56]. Dodatkowo eksperci ankietowani na rzecz niniejszego opracowania wskazali, że jakość życia pacjentów leczonych w III linii ozymertynibem może być podobna jak w II linii, zaś w przypadku schematów chemioterapii będzie niższa (szczegóły APD [139]).

Niniejsza analiza została przygotowana w odpowiedzi na wezwanie Ministra Zdrowia do przedłożenia wniosku refundacyjnego przez Podmiot odpowiedzialny, wydanego na skutek opinii AOTMiT wskazującej na zasadność finansowania ze środków publicznych ozymertynibu w ramach III i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z potwierdzoną mutacją T790M genu *EGFR* oraz uwzględniając wysoce niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów w tym zakresie. Należy jednak mieć na uwadze, że stosowanie ozymertynibu dopiero w III linii leczenia u pacjentów z mutacją T790M genu *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia jest niedoskonałością systemu opieki zdrowotnej (zaniechania właściwej diagnostyki przez lekarza, bardzo długiego czasu oczekiwania na wynik badania genetycznego czy potrzeby szybkiego wdrożenia terapii z powodu zaostrzenia choroby). W praktyce taka sytuacja nie powinna mieć miejsca, na co wskazują zarówno eksperci ankietowani na potrzeby niniejszego opracowania (szczegóły w APD Tagrisso® [139]), jak i eksperci ankietowani przez AOTMiT [170]. Wszyscy pacjenci w momencie postawienia diagnozy NDRP powinni mieć przeprowadzoną pełną diagnostykę w zakresie mutacji w obrębie genu *EGFR*, a w przypadku stwierdzenia mutacji aktywujących genu *EGFR* wdrożone najbardziej optymalne leczenie z zastosowaniem TKI-EGFR.

Co istotne, wielkość docelowej populacji pacjentów, którą przewiduje się do leczenia ozymertynibem w ramach III i kolejnych linii leczenia jest niewielka (w ramach BIA liczebność populacji docelowej oszacowano na 19 pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku i 16 pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku finansowania), a po objęciu ozymertynibu refundacją również w ramach I linii leczenia NDRP liczba ta prawdopodobnie będzie jeszcze mniejsza.

Dodatkowo, zarówno polskie jak i światowe rekomendacje wytycznych klinicznych zgodnie wskazują, że prawidłowym postępowaniem w przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej w celu prawidłowego dobrania leczenia, a w przypadku stwierdzenia obecności mutacji T790M wdrożenie terapii ozymertynibem. Zgodnie w wskazaniach ekspertów klinicznych sytuacja, w której pacjenci z mutacjami w obrębie genu *EGFR* nie otrzymali leczenia z wykorzystaniem TKI-EGFR nie powinna mieć miejsca, dlatego też dostępne rekomendacje kliniczne nie przewidują schematu leczenia w przypadku gdy przeprowadzone wcześniej postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne było nieprawidłowe (szczegóły przedstawiono w APD Tagrisso® [139]).

Ograniczona dostępność danych pochodzących z wysokiej jakości badań klinicznych w analizowanej populacji pacjentów wynika w pewnym stopniu z omówionych powyżej aspektów, jak również faktu, że rejestracja wnioskowanej technologii przez Europejską Agencję Leków, dokonana na podstawie dowodów naukowych dotyczących przede wszystkim stosowania ozymertynibu w II linii leczenia (badania AURA2 i AURA3), nie została ograniczona wyłącznie do II linii leczenia, a więc EMA uznała, że ozymertynib wykazuje skuteczność kliniczną bez względu na linię leczenia. Pomimo to odnaleziono badania eksperymentalne dotyczące zastosowania ozymertynibu w co najmniej II linii leczenia w analizowanej populacji pacjentów (AURA2, AURAex i AURA3) oraz jedno randomizowane badanie Nie 2018 [16], dotyczące zastosowania ozymertynibu w III linii leczenia (badanie nie było sponsorowane przez Wnioskodawcę – AstraZeneca, w związku z czym nie ma dostępu do jakichkolwiek danych nieopublikowanych), które wskazują na jego obiecującą efektywność kliniczną i zadowalający profil bezpieczeństwa w analizowanym wskazaniu.

Podsumowując, ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®) będący inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR trzeciej generacji, stosowany w ramach trzeciej linii leczenia wpływa na uzyskanie istotnych i długo utrzymujących się korzyści klinicznych u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*, w porównaniu do chemioterapii, i powinien stanowić standard postępowania u wszystkich pacjentów ze stwierdzoną mutacją T790M.

17. BIBLIOGRAFIA

A. Badanie AURA 2 i AURA ext (jednoramienne badania II fazy)

- [1] Myung-Ju A, Cjun-Ming T, Shepherd FA, i wsp. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer*. 2019;125(6):892-901.
- [2] Mitsudomi T, Ahn MJ, Bazhenova L, i wsp. Overall survival (OS) in patients (pts) with EGFR T790M-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with osimertinib: Results from two phase II studies. *Annals of Oncology*. 2017;28:482.
- [3] Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, i wsp. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(12): 1643-1652.
- [4] Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, i wsp. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. *Ann.Oncol*. 2018;29(3): 687-693.
- [5] Goss GD, Yang JC, Ahn MJ, i wsp. AZD9291 in pretreated patients with T790m-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): phase ii pooled analysis. *Journal of vascular and interventional radiology.Conference: international symposium on endovascular therapy, ISET 2016. United states*. 2016;27(2).
- [6] Hirashima T, Satouchi M, Hida T, i wsp. Osimertinib for Japanese patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: a pooled subgroup analysis. *Cancer Science*. 2019;110(9): 2884-2893.
- [7] Bodnar C, Ryan J, Green M. Health state utility measured by EQ-5D-5L for EGFRm T790M NSCLC patients treated with osimertinib. *Annals of oncology.Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Niemcy*. 2016;27.
- [8] Rudell K, Papadakis K, Bodnar C, i wsp. The impact of osimertinib on function and health status for patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 (Supplement 15).
- [9] Yang JC, Ahn MJ, Kim DW i wsp. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol*. 2017;35(12):1288-1296.

B. Badanie AURA 3

- [10] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, i wsp. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in *EGFR* T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:629-640.
- [11] Wu Y-L, Mok TS, Han J-Y, i wsp. Overall survival (OS) from the AURA3 phase III study: Osimertinib vs platinum-pemetrexed (plt-pem) in patients (pts) with EGFR T790M advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI). *ABSTRACTS THORACIC TUMOURS, METASTATIC*. 2019;30(9):IX158.
- [12] Wu Y-L, Jenkins S, Ramalingam SS, i wsp. Osimertinib vs Platinum–Pemetrexed for T790M–Mutation Positive Advanced NSCLC (AURA3): Plasma ctDNA Analysis (ID 4733). *WCLC 2016 17th World Conference on Lung Cancer*. 2016; Vienna, Austria.
- [13] Lee CK; Novello S; Rydén A, i wsp. Patient-Reported Symptoms and Impact of Treatment With Osimertinib Versus Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: the AURA3 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(18): 1853-1860.
- [14] Sebastian M, Schuler M, Schulz C, i wsp. Randomised Phase III study of osimertinib vs platinumpemetrexed for EGFR T790M-positive advanced NSCLC (AURA3). *Oncology Research and Treatment*. 2017;40:170.
- [15] Papadimitrakopoulou V, Wu Y-L, Ahn M-J, i wsp. Randomized Phase III Study of Osimertinib vs Platinum-Pemetrexed for EGFR T790M-Positive Advanced NSCLC (AURA3). *PLENARY SESSIONS*. 2017; 12(1): S5-S6.

C. Badanie Nie i wsp. 2018

- [16] Nie K, Zhang Z, Zhang C, i wsp. Osimertinib compared docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018; 121, 5–11.
- [17] Nie K, Zhang Z, Zou X, i wsp. Osimertinib compared docetaxel-bevacizumab as third-line treatment in EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(15): 9017-9017.

D. Badania dotyczące chemioterapii jednolekowej

- [18] Zhou CZ, Qin YY, Xie ZH, i wsp. Efficacy of third-line pemetrexed monotherapy versus pemetrexed combination with bevacizumab in patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma. *Chin J Cancer Res.* 2014; 26(6): 705-710.
- [19] Schuler M, Yang JC, Park K, i wsp. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. 2015. *Ann Oncol.*
- [20] Park S, Keam B, Kim SH, i wsp. Pemetrexed Singlet Versus Nonpemetrexed-Based Platinum Doublet as Second-Line Chemotherapy after First-Line Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Failure in Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutations. *Cancer Res Treat.* 2015; 47(4): 630-637.

E. Badania o niższej wiarygodności:

Badania prospektywne:

- [21] Cao Y, Qiu X, Xiao G i wsp. Effectiveness and safety of osimertinib in patients with metastatic EGFR T790M positive NSCLC: An observational real-world study. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221575.
- [22] Cao Y, Qiu X, Xiao G, i wsp. Effectiveness and safety of osimertinib in patients with metastatic EGFR T790M-positive NSCLC: An observational real-world study. *Annals of Oncology.* 2017;28(10): x129).
- [23] Eide IJZ, Helland A, Ekman S, i wsp. Osimertinib in T790M-positive and -negative patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (the TREM-study). *Lung Cancer.* 2020;143: 27–35.
- [24] Santos ES, Kaplan B, Kirshner E, i wsp. Osimertinib for Previously Treated Patients With Advanced EGFR T790M Mutation-Positive NSCLC: Tolerability and Diagnostic Methods From an Expanded Access Program. *Oncology and Therapy.* 2018;6(1): 45-58.
- [25] Bitar L, Seiwert F, Krpina K, i wsp. Osimertinib in the treatment of patients with T790M mutation. *Libri Oncologici.* 2018;45 (2):41.
- [26] Planchard D, Pérol M, Quantin X; i wsp. Osimertinib in EGFR T790M positive advanced NSCLC (aNSCLC) – real-life data from the French temporary authorization for use (ATU) program. *Annals of Oncology.* 2016;27(6):416-454. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2016/Osimertinib-in-EGFR-T790M-positive-advanced-NSCLC-aNSCLC-real-life-data-from-the-French-temporary-authorization-for-use-ATU-program>); (październik 2020).
- [27] Jakopovic M, Bitar L, Seiwert F, i wsp. First experience with osimertinib in patients with newly developed T790M mutation previously treated with EGFR-TKIs in Croatia. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017;12:11(2): S2224.
- [28] Jakopovic M, Bitar L, Cucevic B, i wsp. First experience with osimertinib in patients with T790M mutation previously treated with EGFR-TKIs in Croatia. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35:15(1). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e20518 (październik 2020)
- [29] Shimada H, Endo S, Sasahara Y, i wsp. Efficacy and safety of osimertinib as third-line or later therapy for T790M-positive advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017; 12:11(2):S2139-S2140.
- [30] Tan WL, Henedige TP, Ng QS, i wsp. Clinical outcomes of patients with EGFR T790M + NSCLC on Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017; 12:11:(2): S2206.
- [31] Noronha V, Majumdar S, Joshi A, i wsp. Osimertinib in Indian patients with T790M-positive advanced nonsmall cell lung cancer. *South Asian Journal of Cancer.*2017;6(4):143-146).
- [32] Zhou C, Wang M, Cheng Y, i wsp. Osimertinib in Asia-Pacific patients (pts) with EGFR T790M-positive advanced NSCLC: Updated Phase II study results including progression-free survival (PFS). *Annals of Oncology.* 2017;28(5): v484.
- [33] Ohe Y; Kato T; Sakai F; i wsp. Real-world use of osimertinib for epidermal growth factor receptor T790M-positive non-small cell lung cancer in Japan. *Jpn.J Clin.Oncol.* 2020;50(8): 909-919.
- [34] Ohe Y, Kato T, Shimizu W, i wsp. Real-World Safety and Efficacy Data of Osimertinib in Patients from Japan with EGFR T790M-Positive NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology.*2019; 14(10): S852.
- [35] Remon J; Caramella C; Jovelet C; i wsp. Osimertinib benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with T790M-mutation detected by circulating tumour D NA. *Ann.Oncol.* 2017;28(4): 784-790.

- [36] Lai CH, Lin M, Tsai Y, i wsp. Is There a Difference in PFS or OS of T790M-Mutated NSCLC Patients Treated with Osimertinib either after Chemotherapy or Immediately after Previous Target Therapy? *Annals of Oncology*. 2018; 29(8): viii493-viii547. 10.1093/annonc/mdy292 (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Is-There-a-Difference-in-PFS-or-OS-of-T790M-Mutated-NSCLC-Patients-Treated-with-Osimertinib-either-after-Chemotherapy-or-Immediately-after-Previous-Target-Therapy>)
- [37] Nakao A, Hiranuma O, Uchino J, i wsp. Final Results from a Phase II Trial of Osimertinib for Elderly Patients with Epidermal Growth Factor Receptor t790m-Positive Non-Small Cell Lung Cancer That Progressed during Previous Treatment. *J Clin Med*. 2020 Jun; 9(6): 1762.
- [37a] Nakao A, Hiranuma O, Uchino J, i wsp. Osimertinib in Elderly Patients with Epidermal Growth Factor Receptor T790M-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment: A Phase II Trial. *Oncologist*. 2019;24(5): 593
- [38] Nanjo S, Hata A, Okuda C, i wsp. Standard-dose osimertinib for refractory leptomeningeal metastases in T790M-positive EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2018;118(1): 32-37.

Badania retrospektywne:

- [39] Auliac JB, Pérol M, Planchard D, i wsp. Efficacy and Tolerance of Osimertinib in Real World Setting: Results of the French Early Access Program (EXPLORE T790M GFPC Study). *Journal of Thoracic Oncology*. 2018; 13(10): S585.
- [40] Auliac JB, Pérol M, Planchard D, i wsp. Real-life efficacy of osimertinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M mutation. *Lung Cancer*. 2019;127:96-102. -
- [41] Auliac JB, Saboundji K, Andre M, i wsp. Real-Life Efficacy of Osimertinib in Pretreated Octogenarian Patients with T790M-Mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *Targeted Oncology*. 2019;14:307-314.
- [42] Oh DK, Ji WJ, Kim WS, i wsp. Efficacy, safety, and resistance profile of osimertinib in T790M mutation-positive non-small cell lung cancer in real-world practice. *PLoS ONE*. 2019; 14(1): e0210225.
- [43] Mu Y., Xing P, Hao X i wsp. Real-World Data Of Osimertinib In Patients With Pretreated Non-Small Cancer: A Retrospective Study. *Cancer Management and Research* 2019;11 9243-9251.
- [44] Nakashima K, Kimura M, Akamatsu H i wsp. Osimertinib for patients with EGFR T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer and a poor performance status. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2019, 1-5
- [45] Schmid S, Klingbiel D, Aeppli S, i wsp. Patterns of progression on osimertinib in EGFR T790M positive NSCLC: A Swiss cohort study. *Lung Cancer*. 2019;130: 149-155.
- [46] Kishikawa T, Kasai T, Okada M, i wsp. Osimertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor: A retrospective multicenter study of its real-world efficacy and safety in advanced/recurrent non-small cell lung carcinoma. *Thoracic Cancer*. 2020; 11: 935-942.
- [47] So YJ, Fraser A, Rivalland G, i wsp. Osimertinib in NSCLC: Real-World Data From New Zealand. *JTO Clin Res Rep* 1:100022.
- [48] Imamura F, Kimura M, Yano Y, i wsp. Real-world osimertinib for *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer with acquired T790M mutation. *Future Oncol*. 2020; 16(21): 1537-1546.
- [49] JÄnne PA, Yang JC, Kim DW; i wsp. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J Med*. 2015; 372(18): 1689-1699. (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411817>)

Opisy przypadków:

- [50] Chen CW, Kuo CW, Chen YL, i wsp. Successful AZD9291 Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer after Failure of HM61713. *J Thorac Oncol*. 2017;12(6):72-74.
- [51] Horiuchi K, Asakua T, Sakaguchi S,; I wsp. Successful osimertinib treatment in a patient who exhibited intramedullary spinal cord metastases of lung adenocarcinoma with an acquired EGFR T790M mutation. *BMJ Case Rep*. 2019;12(6).
- [52] Reichegger H, Jochum W, FÄrbs D, i wsp. Rapid Intracranial Response to Osimertinib in a Patient with Epidermal Growth Factor Receptor T790M-Positive Adenocarcinoma of the Lung *Oncol.Res.Treat*. 2016;39(7-8): 461-463

- [53] Koba T, Kijima T, Takimoto T, i wsp. Rapid intracranial response to osimertinib, without radiotherapy, in nonsmall cell lung cancer patients harboring the EGFR T790M mutation: Two Case Reports. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(6).
- [54] Iwafuchi Y, Saito I, Narita I. Efficacy and Safety of Osimertinib in a Hemodialysis Patient With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Ther.Apher.Dial.* 2017;21(4): 416-417.
- [55] Matsuzaki T, Iwami E, Sasahara K, i wsp. A case report of metastatic lung adenocarcinoma with long-term survival for over 11 years. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4).

F. Opracowania/badania wtórne

- [56] Mann H, Andersohn F, Bodnar C, i wsp. Adjusted Indirect Comparison Using Propensity Score Matching of Osimertinib to Platinum-Based Doublet Chemotherapy in Patients with EGFRm T790M NSCLC Who Have Progressed after EGFR-TKIClin. *Drug Investig.* 2018;38(4): 319-331.
- [57] Chen P, Chen F, Lei J, i wsp. Curative effectiveness and safety of osimertinib in the treatment for non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of the experimental evidence. *OncoTargets and Therapy*. 2018;11:9033-9047.
- [58] Yi L, Fan J, Qian R, i wsp. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2019;145(1):284-294.

G. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [59] Charakterystyka produktu leczniczego Tagrisso®. 2018.
- [60] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa i raport dla produktu leczniczego Tagrisso®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/tagrisso-epar-medicine-overview_en.pdf, wrzesień 2020. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004124/WC500251570.pdf, wrzesień 2020.
- [61] Program zarządzania ryzykiem dla ozymertynibu https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/tagrisso-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, wrzesień 2020.

FDA

- [62] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208065s008lbl.pdf, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208065Orig1s000SumR.pdf, (wrzesień 2020).
- [63] October - December 2018 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>), wrzesień 2020

LAREB

- [64] <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=L01XE35&drug=TAGRISSO+%28OSIMERTINIB%29>, wrzesień 2020.

Inne opracowania

- [65] Swarup S, Thein K, Ball S, i wsp. Osimertinib-Related Hematological and Pulmonary Toxicities in Advanced NSCLC Patients: Combined Analysis of Phase III Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018; 13(10):S902.
- [66] Thein K, Swarup S, Ball S, i wsp. Risk of Gastrointestinal and Hepatic Toxicities in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018; 13(10):S904.
- [67] Thein K, Swarup S, Ball S, i wsp. Incidence of cardiac toxicities in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with osimertinib: a combined analysis of two phase III randomized controlled trials. *Annals of Oncology*. 2018; 29(8): viii493-viii547. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Incidence-of-cardiac-toxicities-in-patients-with-advanced-non-small-cell-lung-cancer-treated-with-osimertinib-a-combined-analysis-of-two-phase-III-randomized-controlled-trials>); listopad 2020.

Opisy przypadków:

- [68] Cordova C, Chi AS, Chachoua A, i wsp. Osimertinib Dose Escalation Induces Regression of Progressive EGFR T790M-Mutant Leptomeningeal Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):188-190.
- [69] Deng SM, Huang JA, Chen YB. Fatal interstitial lung disease associated with AZD9291 *J Cancer Res. Ther.* 2018;14:1227-1229.
- [70] Fujioka S, Kitajima T, Itotani R. Myositis in a Patient with Advanced Lung Cancer Treated with Osimertinib. *J Thorac Oncol.* 2018;13(8): 137-139.
- [71] Hirabayashi R, Fujimoto D, Satsuma Y, i wsp. Successful oral desensitization with osimertinib following osimertinib-induced fever and hepatotoxicity: a case report. *Invest New Drugs.* 2018; 36(5): 952-954.
- [72] García Mosquera JJ, Felip E, Plana A i wsp. Osimertinib-related skin and mucosal adverse events. *Cancer Treatment and Research Communications* 2017F; 12: 53-55.
- [73] Watanabe H, Ichihara E, Kano H, i wsp. Congestive Heart Failure During Osimertinib Treatment for Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Intern Med.* 2017;56(16):2195-2197.
- [74] Kiriu T, Tamura D, Tachihara M, i wsp. Successful Osimertinib Rechallenge with Steroid Therapy after Osimertinib-induced Interstitial Lung Disease. *Intern Med.* 2018;57(1):91-95.
- [75] Nie KK, Zou X, Geng CX, i wsp. AZD9291-induced Acute Interstitial Lung Disease. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(12):1507-1508.
- [76] Fan M, Mo T, Shen L, i wsp. Osimertinib-induced severe interstitial lung disease: A case report. *Thorac Cancer.* 2019;10(7): 1657-1660.
- [77] Lin YT, Chu CY. Osimertinib-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;129:110-111.
- [78] Nukii Y, Miyamoto A, Mochizuki S, i wsp. Pneumatoxis intestinalis induced by osimertinib in a patient with lung adenocarcinoma harbouring epidermal growth factor receptor gene mutation with simultaneously detected exon 19 deletion and T790M point mutation: a case report. *BMC Cancer.* 2019;19(1): 186
- [79] Ogata H, Yamamoto Y, Harada T, i wsp. Severe Aplastic Anemia during Osimertinib Therapy in a Patient with EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(5): 46-47.
- [80] Wang J, Cheng X, Lu Y, i wsp. A case report of toxic epidermal necrolysis associated with AZD-9291. *Drug Des Devel. Ther.* 2018;12: 2163-2167,
- [81] Tachi H, Shiozawa T, Sakai C i wsp. Osimertinib-Induced Interstitial Lung Disease Presenting as Eosinophilic Pneumonia. *Journal of Thoracic Oncology* 2017; 12(8): e118-e120.

H. Badania nieopublikowane:

- [82] **EudraCT Number:** 2019-002805-23 (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002805-23/FR>),
- [83] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03853551>
- [84] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335292>
- [85] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451852>
- [86] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485326>
- [87] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03457220>
- [88] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02777567>
- [89] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756039>

I. Badania wykluczone:

- [90] Gadi HR, Ganta MR, Voleti VB, i wsp. Safety and efficacy of osimertinib as a therapy in patients with EGFR T790M positive non small cell lung cancer patients: A systematic review. *Value in Health.* 2017;20(9):A418.
- [91] Park K, Tan E, O'Byrne K, i wsp. Sequential afatinib-osimertinib therapy in EGFR Mutation-Positive (EGFRm+) NSCLC: Analysis of time on treatment and OS. *Journal of Thoracic Oncology.* 2017;12(11):2215-2216.

- [92] Huang L, Huang H, Zhou XP, i wsp. Osimertinib or EGFR-TKIs/chemotherapy in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(43):e17705
- [93] Liu J, Li X, Shao Y, i wsp. The efficacy and safety of osimertinib in treating nonsmall cell lung cancer: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21826.
- [94] Ozawa Y, Nakashima K, Daga H, i wsp. Osimertinib for patients with poor performance status and *EGFR* T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A phase II clinical trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(15):e21704.
- [95] Ono T, Igawa S, Ozawa T, i wsp. Evaluation of osimertinib efficacy according to body surface area and body mass index in patients with non-small cell lung cancer harboring an EGFR mutation: A prospective observational study. *Thoracic Cancer*. 2019;10(4): 880-890.
- [96] Akamatsu H, Katakami N, Okamoto I, i wsp. Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA3 trial. *Cancer Science*. 2018;109(6):1930-1938.
- [97] Mok T, Ahn MJ, Han JY, Kang JH, i wsp. CNS response to osimertinib in patients (pts) with T790M-positive advanced NSCLC: data from a randomized phase III trial (AURA3). *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35;15.
- [98] Papadimitrakopoulou VA, Han JY, Ahn MJ, i wsp. Epidermal growth factor receptor mutation analysis in tissue and plasma from the AURA3 trial: osimertinib versus platinum-pemetrexed for T790M mutation-positive advanced non-small cell lung cancer *Cancer*. 2020;126(2).
- [99] Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, i wsp. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin.Oncol*. 2018;36(26): 2702-2709.
- [100] Remon J, Jovelet C, Lacroix L, i wsp. Prospective Efficacy of Osimertinib in Circulating Tumour DNA (ctDNA) T790M-Mutant NSCLC Patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(10): S807-S808.
- [101] Yang JCH, Kim SW, Kim DW, i wsp. Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. *J Clin.Oncol*.2020;38(6): 538-547.
- [102] Wu Y, Cho BC, Zhou Q, i wsp. ASTRIS: A Real World Treatment Study of Osimertinib in Patients with EGFR T790M-Positive NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2018 13:10 Supplement (S358-S359).
- [103] Cheema P, Liu G, Burkes R, i wsp. Real-World Study of Osimertinib in EGFR T790M-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): ASTRIS Canadian Cohort Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 2018 13:10 Supplement (S803-).
- [104] Cho BC, Kim D, Park K, i wsp. A real world treatment study of osimertinib: ASTRIS study Korean subgroup analysis (422P). *Annals of Oncology*. 2017;28(10): x124-x143. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-asia-2017-congress/A-real-world-treatment-study-of-osimertinib-ASTRIS-study-Korean-subgroup-analysis-422P>); listopad 2020.
- [105] Tiseo M, Santo A, Hochmair MJ, i wsp. ASTRIS: A real world treatment study of osimertinib in patients (pts) with EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer (NSCLC); European subset. *Annals of Oncology*. 2018;29 (8): viii493-viii547. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/ASTRIS-A-real-world-treatment-study-of-osimertinib-in-patients-pts-with-EGFR-T790M-positive-non-small-cell-lung-cancer-NSCLC-European-subset>); listopad 2020
- [106] Metro G, Provencio M, Kim D, i wsp. Osimertinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): analysis of patients with central nervous system (CNS) metastases in a real-world study (ASTRIS). *Annals of Oncology*. 2019; 30 (5): v602-v660. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Osimertinib-in-epidermal-growth-factor-receptor-EGFR-T790M-advanced-non-small-cell-lung-cancer-NSCLC-analysis-of-patients-with-central-nervous-system-CNS-metastases-in-a-real-world-study-ASTRIS>); listopad 2020
- [107] Zhou Q, Zhang H, Jiang L, i wsp.. Osimertinib in advanced or metastatic non-small cell lung cancer patients with EGFR T790M mutation after treatment with EGFR-TKI: interim analysis of China cohort from the single-arm, open-label, international, multi-center real-world ASTRIS study. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (9): ix150-ix169. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-asia-2018-congress/Osimertinib-in-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-patients-with-EGFR-T790M-mutation-after-treatment-with-EGFR-TKI-interim-analysis-of>

- China-cohort-from-the-single-arm-open-label-international-multi-center-real-world-ASTRIS-study); listopad 2020.
- [108] Lee J, Cho BC, Kim D, i wsp. A real world study of osimertinib: ASTRIS 2nd DCO Korean subgroup analysis. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (9): ix150-ix169. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-asia-2018-congress/A-real-world-study-of-osimertinib-ASTRIS-2nd-DCO-Korean-subgroup-analysis>); listopad 2020
- [109] Provencio M, Cheema PK, Vansteenkiste JF, i wsp. ASTRIS global real world study of osimertinib in patients (pts) with EGFR T790M non-small cell lung cancer (NSCLC): subpopulation analyses by poor performance status (PS), elderly, uncommon EGFR mutations. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (9): ix143-ix149. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-asia-2018-congress/ASTRIS-global-real-world-study-of-osimertinib-in-patients-pts-with-EGFR-T790M-non-small-cell-lung-cancer-NSCLC-subpopulation-analyses-by-poor-performance-status-PS-elderly-uncommon-EGFR-mutations>); listopad 2020
- [110] Kang JH, Cho BC, Kim D, i wsp. Real world data of osimertinib in patients with central nervous system (CNS) metastasis in ASTRIS Korean subset. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (8): viii493-viii547. (<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Real-world-data-of-osimertinib-in-patients-with-central-nervous-system-CNS-metastasis-in-ASTRIS-Korean-subset>); listopad 2020
- [111] Imamura F, Inoue T, Kunimasa K, i wsp. Switching from first or second generation EGFR-TKI to osimertinib in EGFR mutation-positive NSCLC Lung Cancer Management. 2020 9(2): Article Number 0005
- [112] Kimura M, Nishino K, Yano Y, i wsp. P2.16-19 Real World Data in Non-Small Cell Lung Cancer with Activating EGFR Mutation - A Multicenter Observational Study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(10): S872-S873.
- [113] Moriguchi S, Uruga H, Fujii T, i wsp. Transformation of epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive adenosquamous carcinoma of the lung to small cell carcinoma and large-cell neuroendocrine carcinoma following osimertinib therapy: an autopsy case report. *Respirology Case Reports*. 2019;7(3):Article Number e00402
- [114] Yeojeong S, Fraser A, Rivalland G, i wsp. Osimertinib in non-small cell lung cancer: Analysis of access program data in New Zealand. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2018;14(3): 73-74.
- [115] Devjak R, Turnsek Hitij N, Mohorcic K, i wsp. CNS response to osimertinib in patients with EGFR mutated lung adenocarcinoma: Real world data. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(4): S92-S93
- [116] Capelletto E, Pacchiana MV, De Luca E, i wsp. Tolerability of osimertinib and its impact on quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients: The ARPA study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(11): S1972-S1973.
- [117] Nakashima K, Ozawa Y, Daga H, i wsp. Osimertinib for patients with poor performance status and EGFR T790M mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase II clinical trial. *Invest New Drugs*. 2020 May 18. doi: 10.1007/s10637-020-00943-0. Online ahead of print. PMID: 32424780
- [118] Bordi P, Del Re M, Minari R.; i wsp. From the beginning to resistance: Study of plasma monitoring and resistance mechanisms in a cohort of patients treated with osimertinib for advanced T790M-positive NSCLC. *Lung Cancer*. 2019;131:78-85.
- [119] Chan OS, Leung WK, Yeung RM. Sustained response to standard dose osimertinib in a patient with plasma T790M-positive leptomeningeal metastases from primary lung adenocarcinoma. *Asia Pac.J Clin.Oncol*. 2017;13(6):428-430.
- [120] Shor A, Forsythe A, Li S, i wsp. Systematic literature review (SLR) of health state utility values (HSUV) in epidermal growth factor receptor mutant (EGFR-mutant) non-small cell lung cancer (NSCLC) patients previously treated with targeted therapies. *Value in Health*. 2018;21:35-36.
- [121] Ahn MJ, Han JY, Kim DW, i wsp. Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Korean Subgroup Analysis from Phase II Studies. *Cancer Res Treat*. 2020;52(1):284-291.
- [122] Ahn MJ, Lee J,S, Han J, i wsp. Osimertinib in patients with T790M mutation positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Korean subgroup analysis from pooled phase II data. *Annals of Oncology*. 2016;27:150.
- [123] Schiefer M, Hendriks LEL, Dinh T, i wsp. Current perspective: Osimertinib-induced QT prolongation: new drugs with new side-effects need careful patient monitoring. *Eur J Cancer*. 2018;91: 92-98.
- [124] Shor A, Forsythe A, Li S, i wsp. Comparative effectiveness of treatments in epidermal growth factor receptor mutant (EGFR-mutant) non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who failed on prior targeted therapies: A systematic

- literature review (SLR). *Value in Health*. 2018;21:S16.
- [125] Soejima K, Yasuda H, Hirano T. Osimertinib for EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer. *Expert Rev.Clin.Pharmacol*. 2017;10(1):31-38.
- [126] Sun J-M, Lee K-W, Kim JH i wsp. Efficacy and Toxicity of Pemetrexed as a Third-line Treatment for Non-small Cell Lung Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*,2008; 39(1), 27–32.
- [127] Chen YM, Shih JF, Fan WC, i wsp. Third-line or fourth-line chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients with relatively good performance status. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2011; 74(5), 209–215.
- [128] Asahina H, Sekine I, Horinouchi H, i wsp. Retrospective Analysis of Third-Line and Fourth-Line Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2012; 13(1), 39–43.
- [129] Morgensztern D, Lim W-T, Subramanian J, i wsp. Third-line chemotherapy with gemcitabine or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(16): 7298-7298.
- [130] Kanat O, Olmez F, Kurt E, i wsp. Single-agent vinorelbine as third-line chemotherapy for refractory non-small cell lung cancer. *Turkish Journal of Cancer*. 2006;36(3): 133- 137
- [131] Charalambous H, Decatris MP. Pemetrexed chemotherapy after second line palliative chemotherapy in metastatic non small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology*. 2011; 66 (2): S1304.
- [132] Kang DH, Park DI, Chung C, i wsp. Efficacy of Vinorelbine Monotherapy as Third- or Further-Line Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2019;97:356–364
- [133] Spinelli GP, Stati V, Papa A, i wsp. Oral Vinorelbine as single agent in the treatment of poor Performance Status (pPS) metastatic Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A single institution experience. *Annals of Oncology*.2015;26(6).
- [134] Wu JY, Shih JY, Yang CH, i wsp.Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2010; 126(1): 247-2.
- [135] Halmos B, Pennell NA, Fu P, i wsp. Randomized Phase II Trial of Erlotinib Beyond Progression in Advanced Erlotinib-Responsive Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2015;20(11): 1298-1303.

J. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [136] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, listopad 2018.
- [137] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [138] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [139] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [140] 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: 1
- [141] Novello S, Baarlesi F, Califano R i wsp. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Supplement 5): v1–v27.
- [142] Liao BC, Lin CC, Yang JCH. Treating brain metastases in non-small cell lung cancer patients: what have we learnt from pharmaceutical recent clinical trials? *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018; 19(8): 851-864.
- [143] Ballard P, Yates JW, Yang Z i wsp. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(20):5130-5140
- [144] AWA Tagrisso II linia leczenia NDRP http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/037/AWA/037_AWA_OT_4351_7_2017_Tagrisso_rak_pluca_2017.05.12_BIP.pdf (październik 2020).
- [145] Peters S, Bexelius C, Munk V, Leigh N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:139-162.

- [146] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Med Prakt. 2008.
- [147] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>, listopad 2018.
- [148] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013.
- [149] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007; 7: 10.
- [150] Biondi-Zoccai G, ed.: Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Springer 2016.
- [151] Propozycja programu lekowego dla ozymertynibu.
- [152] Zhang W, Wei Y, Yu D, i wsp. Gefitinib provides similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced nonsmall cell lung cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018; 97(16):e0460.
- [153] Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, i wsp. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncologist. 2013;18:1214–20.
- [154] Kutkowska J, Porębska I, Rapak A. Niedrobnokomórkowy rak płuca – mutacje, celowane i skojarzone terapie. Postepy Hig Med Dosw (online), 2017; 71: 431-445.
- [155] Potempa M, Jonczyk P, Zalewska-Ziob M. Molekularne uwarunkowania raka płuca. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2014, tom 10, nr 4: 199-211.
- [156] Bulbul A, Husain H. First-Line Treatment in EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Is There a Best Option? Front Oncol. 2018;8:94. doi: 10.3389/fonc.2018.00094. eCollection 2018.
- [157] Planchard D, Popat S, Kerr K, i wsp. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (suppl 4): 192-237.
- [158] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer Version 8.2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx, listopad 2018.
- [159] NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/chapter/Recommendations> (październik 2020).
- [160] Hata A, Katakami N, Yoshioka H i wsp. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptortyrosine kinase inhibitor: Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations. Cancer 2013; 119(24): 4325–4332.
- [161] Cross DA, Ashton SE, Giorghiu S i wsp. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov. 2014; 4(9): 1046–1061.
- [162] Straty ekonomiczne i koszty leczenia nowotworów płuc w Polsce. Raport napisany na zamówienie Polskiej Grupy Raka Płuca, 2018.
- [163] Soria J-C, Wu Y-L, Nakagawa K, i wsp. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015; 16(8):990-998.
- [164] Shukuya T, Ko R, Mori M, i wsp. Prognostic factors in non-small cell lung cancer patients who are recommended to receive single-agent chemotherapy (docetaxel or pemetrexed) as a second- or third-line chemotherapy: in the era of oncogenic drivers and molecular-targeted agents, Cancer Chemother. Pharmacol. 76 (4) (2015) 771–776. [
- [165] Ying GZ, Chang JS, Cui LS, i wsp .Third-line therapy in advanced non-small cell lung cancer, J. BUON 18 (4) (2013) 899–907.
- [166] Oxnard GR, Thress KS, Alden RSi wsp. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2016; 34: 3375–82. [PubMed: 27354477]
- [167] Addeo A, Hochmair MJ, Janzic U, I wsp. Real-world treatment patterns, clinical outcomes and EGFR/T790M testin practices in patients with EGFRm advanced NSCLC and 1L EGFR TKI therapy. A retrospective multinational study (REFLECT) Annals of Oncology. 2020;31(4): S840.
- [168] Zhong WZ, Zhou Q, Wy YL. The resistance mechanisms and treatment strategies for EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer. Oncotarget. 2017;8(41): 71358-71370.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- [169] Opracowanie AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových ozymertynibu (Tagrisso) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10:C34) z mutacją T790M w genie *EGFR* w III i kolejnej linii.
- [170] AOTMiT. Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.76.2019

18. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Porównanie metodologii oraz zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) oraz komparatora (chemioterapia) w analizowanej populacji pacjentów w ramach II linii leczenia.	16
Tabela 2. Porównanie metodologii oraz zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) oraz komparatora (chemioterapia) w analizowanej populacji pacjentów w ramach \geq III linii leczenia.....	18
Tabela 3. Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej, określone na podstawie schematu PICOS.....	27
Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ozymertynibu (produktu leczniczego Tagrisso®) u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M genu <i>EGFR</i>	39
Tabela 5. Opis metodyki badania Nie i wsp. 2018 [16].	47
Tabela 6. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem docetakselu+bewacyzumab; czas przeżycia wolnego od progresji (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT;[16].	50
Tabela 7. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem docetakselu+bewacyzumab; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95%CI [miesiące]); populacja ITT;[16].	51
Tabela 8. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem docetakselu+bewacyzumab; odpowiedź na leczenie (n, %, 95% CI); populacja FAS [16].	52
Tabela 9. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem docetakselu+bewacyzumab; poszczególne zdarzenia niepożądane (n, %); populacja FAS [16].	53
Tabela 10. Opis metodyki badań AURA2 i AURAex [1]-[9].	56
Tabela 11. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; wskaźnik odpowiedzi na leczenie (n, %, 95% CI).	59
Tabela 12. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie; subpopulacje pacjentów wyodrębnione pod względem cech demograficznych i klinicznych; ORR (95%CI), N.	60
Tabela 13. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; rodzaje odpowiedzi na leczenie (n, %); populacja, w której przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (ang. <i>evaluable for response analysis set</i>).	62
Tabela 14. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana, 95% CI, [miesiące]); populacja, w której wystąpiła odpowiedź na leczenie.	62
Tabela 15. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas trwania odpowiedzi na leczenie (% , 95% CI), populacja, w której przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (ang. <i>evaluable for response analysis set</i>).	63
Tabela 16. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; wskaźnik kontroli choroby (n, %, 95% CI); populacja, w której przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (ang. <i>evaluable for response analysis set</i>).	63
Tabela 17. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; stopień obkurczenia guza (n, %); populacja, w której przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (ang. <i>evaluable for response analysis set</i>).	63
Tabela 18. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana, 95% CI [miesiące]), ocena BICR; populacja FAS.	64
Tabela 19. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas bez progresji choroby; n(%); ocena BICR; populacja FAS.	65
Tabela 20. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas przeżycia wolny od progresji; subpopulacje pacjentów wyodrębnione pod względem cech demograficznych i klinicznych; mediana (95%CI) [miesiące], N.	65
Tabela 21. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; wystąpienie progresji choroby lub zgonu (n, %); populacja FAS.	66
Tabela 22. Wystąpienie nowych zmian nowotworowych (n, %); populacja FAS; [1].	67

Tabela 23. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja FAS; [1].	68
Tabela 24. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; wskaźniki przeżycia całkowitego w danych punktach czasowych; n(%); populacja FAS.	69
Tabela 25. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; czas przeżycia całkowitego; subpopulacje pacjentów wyodrębnione pod względem cech demograficznych i klinicznych; mediana (95%CI) [miesiące], N.	70
Tabela 26. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; zgon z jakiegokolwiek przyczyn (n, %); populacja FAS [1].	71
Tabela 27. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; dalsze leczenie po wystąpieniu progresji choroby w trakcie badania (n, %); populacja pacjentów, którzy kontynuowali leczenie ozymertynibem przez >7 dni od wystąpienia progresji choroby, a w momencie odcięcia danych na potrzeby analizy (1 listopad 2016), leczenie ozymertynibem przerwano; ocena progresji przeprowadzana przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST; [1].	71
Tabela 28. Skuteczność kliniczna ozymertynibu; zmiana względem wartości wyjściowych nasilenia objawów ocenianych w kontekście jakości życia w ciągu 54 miesięcy; [3].	72
Tabela 29. Skuteczność kliniczna ozymertynibu w subpopulacji Japończyków; populacja pacjentów, u których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie (ang. <i>evaluable response analysis set</i>); [6].	74
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; działania/ zdarzenia niepożądane; (n, %); populacja FAS.	78
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; działania/ zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów; (n, %); populacja FAS (N=411) [1].	79
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów; (n, %); populacja FAS (N=411) [1].	79
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; działania/ zdarzenia niepożądane oceniane przez badacza; (n, %); subpopulacja Japończyków; populacja FAS; [6].	81
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów z subpopulacji Japończyków; (n, %); ocena przeprowadzana przez badacza; populacja FAS; [6].	82
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu; działania/ zdarzenia niepożądane; (n, %); subpopulacja pacjentów z przerzutami do OUN przed rozpoczęciem badania, z co najmniej jedną mierzalną zmianą w obrębie OUN, u których przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie w obrębie OUN; [4].	83
Tabela 36. Opis metodyki badania AURA3 [10]–[15].	85
Tabela 37. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT; data odcięcia danych: 15 marca 2019 roku; [11].	89
Tabela 38. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas przeżycia wolnego od progresji (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT; data odcięcia danych: 15 kwietnia 2016 roku; [10].	89
Tabela 39. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas przeżycia wolnego od progresji; populacja ITT; data odcięcia danych: 15 kwietnia 2016 roku; [10].	91
Tabela 40. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas przeżycia wolny od progresji choroby; subpopulacje pacjentów wyodrębnione pod względem cech demograficznych i klinicznych; [10].	91
Tabela 41. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; odpowiedź na leczenie (n, %, 95% CI); populacja ITT [10].	93
Tabela 42. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; wskaźniki poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie; ocena badacza; populacja ITT [10].	94
Tabela 43. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana, 95% CI, zakres [miesiące]); ocena badacza; populacja ITT [10].	95
Tabela 44. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; czas trwania odpowiedzi na leczenie; ocena badacza; populacja pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie [10].	95
Tabela 45. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; wskaźnik kontroli choroby (n, %, 95% CI); populacja ITT [10].	96

Tabela 46. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; zmniejszenie wielkości guza (średnia zmiana \pm SD); populacja ITT [10].	97
Tabela 47. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; jakość życia (średnia zmiana \pm SD); populacja ITT [10].	97
Tabela 48. Skuteczność kliniczna ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; przerwanie terapii (n, %); populacja ITT [10].	98
Tabela 49. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; działania/ zdarzenia niepożądane (o jakimkolwiek stopniu nasilenia; od 1 do 4), które wystąpiły u \geq 10% pacjentów w którejkolwiek z grup (n, %); populacja mITT [10].	100
Tabela 50. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; jakiegokolwiek działania/ zdarzenia niepożądane o \geq 3 stopniu nasilenia, (n, %); populacja mITT [10].	102
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; działania/ zdarzenia niepożądane, ocenione jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u \geq 10% pacjentów w którejkolwiek z grup (n, %); populacja mITT [10].	104
Tabela 52. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; działania/ zdarzenia niepożądane, ocenione jako możliwie związane z zastosowanym leczeniem o \geq 3 stopniu nasilenia, (n, %); populacja mITT [10].	105
Tabela 53. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; działania/ zdarzenia/działania niepożądane specjalnego zainteresowania, (n, %); populacja mITT [10].	107
Tabela 54. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu względem pemetreksedu + cisplatyna/karboplatyna; ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane występujące u \geq 1% pacjentów, w którejkolwiek z grup, (n, %); populacja mITT [10].	108
Tabela 55. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z grupy stosującej chemioterapię opartą na platynie w skojarzeniu z pemetreksedem, którzy przeszli do stosowania ozymertynibu w wyniku <i>cross-over</i> , (n, %); [10].	109
Tabela 56. Skuteczność kliniczna afatynibu w skojarzeniu z paklitakselem <i>względem</i> jednolekowej chemioterapii.	111
Tabela 57. Profil bezpieczeństwa afatynibu w skojarzeniu z paklitakselem <i>względem</i> jednolekowej chemioterapii; zdarzenia/działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, które wystąpiły u >10 chorych.	112
Tabela 58. Skuteczność kliniczna pemetreksedu w monoterapii względem pemetreksedu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem.	114
Tabela 59. Obiektywna odpowiedź na leczenie II rzutu NDRP u pacjentów stosujących monoterapię pemetreksedem w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie; n(%); [20].	117
Tabela 60. Czas przeżycia wolny od progresji choroby, przeżycie całkowite i współczynnik ryzyka między pacjentami leczonymi dwulekową chemioterapią opartą na platynie i pemetreksedem od momentu rozpoczęcia leczenia drugiego rzutu; [20].	118
Tabela 61. Czas przeżycia wolny od progresji choroby i współczynnik ryzyka między pacjentami leczonymi dwulekową chemioterapią opartą na platynie i pemetreksedem od momentu rozpoczęcia leczenia drugiego rzutu; w subpopulacjach pacjentów: ze stanem sprawności 0 lub 1 według ECOG, w subpopulacji kobiet i w subpopulacji mężczyzn; [20].	118
Tabela 62. Przeżycie całkowite i współczynnik ryzyka między pacjentami leczonymi dwulekową chemioterapią opartą na platynie i pemetreksedem od momentu rozpoczęcia leczenia drugiego rzutu; [20].	119
Tabela 63. Porównanie metodologii oraz zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) oraz komparatora (chemioterapia) w analizowanej populacji pacjentów w ramach II linii leczenia.	124
Tabela 64. Porównanie metodologii oraz zestawienie najważniejszych wyników badań uwzględnionych w zasadniczej części niniejszego opracowania, dotyczących zastosowania analizowanej interwencji (ozymertynib) oraz komparatora (chemioterapia) w analizowanej populacji pacjentów w ramach \geq III linii leczenia.	126
Tabela 65. Podsumowanie metodologii badań AURA2, AURAex oraz IMPRESS, uwzględnionych w ramach porównania pośredniego [56].	141
Tabela 66. Podsumowanie wyników porównania pośredniego oraz zestawienie względem wyników badania AURA3.	144

Tabela 67. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) stosowanego w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>	186
Tabela 68. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) stosowanego w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> (data ostatniego wyszukiwania: 04.10.2020 rok).	187
Tabela 69. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) u pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (data ostatniego wyszukiwania: 04.10.2020 rok).	189
Tabela 70. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	196
Tabela 71. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania ozymertynibu w leczeniu \geq II linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M genu <i>EGFR</i> , po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.	198
Tabela 72. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania komparatora (chemioterapia) w leczeniu \geq II linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem <i>EGFR</i> -TKI	228
Tabela 73. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie AURA2 [3].	230
Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie AURAex [9].	231
Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do analizy zbiorczej wyników z badań AURA2 i AURAex [1].	232
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN, wyszczególnionej w ramach analizy zbiorczej wyników z badań AURA2 i AURAex [4].	234
Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa subpopulacji pacjentów pochodzących z Japonii, wyszczególnionej w ramach analizy zbiorczej wyników z badań AURA2 i AURAex [6].	235
Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]	235
Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu AURA3 [10]-[15].	237
Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu Park i wsp. 2015 [20].	238
Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu Schuler i wsp. 2016 [19].	239
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu Zhou i wsp. 2014 [18].	241
Tabela 83. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Cao i wsp., 2019 [21]-[22].	242
Tabela 84. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Eide i wsp., 2020 [23].	243
Tabela 85. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Santos i wsp., 2018 [24].	244
Tabela 86. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Bitar i wsp., 2018 [25].	244
Tabela 87. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Planchard i wsp., 2016 [26].	245
Tabela 88. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Jakopovic i wsp., 2017 [27], [28].	245
Tabela 89. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Tan i wsp., 2017 [30].	246
Tabela 90. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Noronha i wsp., 2017 [31].	246
Tabela 91. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Zhou i wsp., 2017 [32].	247
Tabela 92. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Ohe i wsp., 2020 [33]-[34].	247
Tabela 93. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Remon i wsp., 2017 [35].	249
Tabela 93. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Nanjo i wsp. 2018 [38].	249
Tabela 94. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Auliac i wsp., 2019 [39]-[40].	250
Tabela 95. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Auliac i wsp., 2019 [41].	251
Tabela 96. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Oh i wsp., 2019 [42].	252
Tabela 97. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Nakao i wsp. 2020 [37].	253
Tabela 98. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Mu i wsp., 2019 [43].	254
Tabela 99. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Nakashima i wsp., 2019 [44].	255

Tabela 100. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Schmid i wsp., 2019 [45].	255
Tabela 101. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Kishikawa i wsp., 2020 [46].	256
Tabela 102. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania So i wsp., 2020 [47].	257
Tabela 103. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Imamura i wsp., 2020 [48].	258
Tabela 104. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Jänne i wsp., 2015 [49].	259
Tabela 105. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ozymertynibu stosowanego w ramach ≥ 2 linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> .	260
Tabela 106. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą [57], [58], dotyczących zastosowania ozymertynibu (włączano badania bez względu na linię leczenia), a także opracowania przedstawiającego porównanie pośrednie ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii w terapii ≥ 2 linii niedrobnokomórkowego raka płuca.	290
Tabela 107. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ozymertynibu w leczeniu pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (w niektórych z badań nie sprecyzowano linii leczenia, w której stosowano ozymertynib).	298
Tabela 108. Działania niepożądane zgłaszane łącznie w badaniach klinicznych FLAURA i AURA ^a , obejmujących populację pacjentów z NDRP, z potwierdzoną mutacją <i>EGFR</i> , stosujących produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) zarówno w I, II jak i w kolejnych liniach leczenia.	304
Tabela 109. Zidentyfikowane istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Tagrisso® wraz z proponowanym podejściem prewencyjnym [61].	314
Tabela 110. Zidentyfikowane potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Tagrisso® [61].	315
Tabela 111. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy (badania AURA, populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa) [60] (pełny raport).	316
Tabela 112. Podsumowanie najważniejszych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy (badania AURA) [60] (pełny raport).	318
Tabela 113. Działania niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* (I linia leczenia NDRP) [62].	322
Tabela 114. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* (I linia leczenia NDRP) [62].	323
Tabela 115. Działania niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3* (II linia leczenia NDRP) [62].	325
Tabela 116. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów stosujących Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3 (II linia leczenia NDRP) [62].	325
Tabela 117. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 20.10.2020 [64].	326
Tabela 118. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy <i>VigiBase</i> ® [64].	327
Tabela 119. Analiza wyników i wniosków z opisów przypadku dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu, uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa.	331
Tabela 120. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie AURA3 [10]-[15].	336
Tabela 121. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Nie i wsp. 2018 [16].	336
Tabela 122. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Schuler i wsp. 2016 [19].	337
Tabela 123. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla randomizowanego badania klinicznego I fazy [49] (uwzględnionego w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności).	337
Tabela 124. Ocena jakości badań: zgodnie z kryteriami NICE: AURA2 [3] i AURAex [9].	338
Tabela 125. Ocena wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych II fazy zgodnie z kryteriami NICE; [23], [37].	338

Tabela 126. Ocena wiarygodności prospektywnych, jednoramiennych badań obserwacyjnych zgodnie z kryteriami NICE; [21]-[22], [24], [33]-[34], [35].....	339
Tabela 127. Ocena wiarygodności retrospektywnych, jednoramiennych badań obserwacyjnych zgodnie z kryteriami NICE; [39]-[40], [41](EXPLORE T790M),[42], [43], [44].....	339
Tabela 128. Ocena wiarygodności retrospektywnych, jednoramiennych badań obserwacyjnych zgodnie z kryteriami NICE; [45], [46], [47], [48]	340
Tabela 129. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE: Park i wsp. 2015 [20] oraz Zhou i wsp. 2014 [18].....	341
Tabela 130. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*:[57], [58].....	342
Tabela 131. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	343
Tabela 132. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	345
Tabela 133. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [137].....	345
Tabela 134. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	346
Tabela 135. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [147].	346
Tabela 136. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [148], [149].....	347
Tabela 137. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.....	348
Tabela 138. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	348
Tabela 139. Formularz ekstrakcji danych z badań.	348

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w leczeniu trzeciej i kolejnych linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>	190
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w leczeniu III i kolejnych liniach u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>	192
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) chemioterapii w leczeniu III i kolejnych liniach u pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>	194

Spis wykresów

Wykres 1. Czas przeżycia wolny od progresji, oszacowany metodą Kaplana Meiera, populacja FAS; [16].	50
Wykres 2. Czas przeżycia całkowitego, oszacowany metodą Kaplana Meiera, populacja FAS; [16].	51
Wykres 3. Czas przeżycia wolnego od progresji, oszacowany metodą Kaplana Meiera, ocena BICR; populacja FAS; [1].	64
Wykres 4. Czas przeżycia całkowitego, oszacowany metodą Kaplana Meiera, populacja FAS; [1].....	68
Wykres 5. Czas przeżycia wolny od progresji, zgodnie z oceną badaczy w populacji ITT oszacowany metodą Kaplana Meiera; [10].	90
Wykres 6. Czas przeżycia wolny od progresji, zgodnie z oceną BICR w populacji ITT oszacowany metodą Kaplana Meiera; [10].	90
Wykres 7. Czas przeżycia wolny od progresji, zgodnie z oceną badacza w populacji pacjentów z przerzutami do OUN oszacowany metodą Kaplana Meiera; [10].....	92
Wykres 8. Czas przeżycia wolny od progresji, zgodnie z oceną badacza w populacji pacjentów z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> , potwierdzoną zarówno w badaniu osocza jak i tkanki guza, oszacowany metodą Kaplana Meiera; [10].	93

19. ANEKS

19.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib, tabletki powlekane) stosowanego w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [136] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [138]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (██████████), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 22.09-04.10.2020 (data ostatniego przeszukania: 04.10.2020 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

19.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących ozymertynibu (produkt

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



lecniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie *EGFR*.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania nie uwzględniono rodzaju mutacji w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, a badania odpowiadające analizowanej populacji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. W związku z tym, że komparator dla ozymertynibu stanowi chemioterapia, aby umożliwić przeprowadzenie jak najszerszego wyszukiwania i o możliwie największej czułości zdecydowano o niestosowaniu ograniczeń wyszukiwania co do rodzaju komparatora. Podczas wyszukiwania zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem punktów końcowych.

Tabela 68. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) stosowanego w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer OR NSCLC OR non-small cell lung carcinoma OR non-small cell lung carcinomas OR non small cell lung carcinoma OR non small cell lung carcinomas OR non-small-cell lung carcinoma OR non-small-cell lung carcinomas OR non small cell bronchial cancer OR non small cell bronchial carcinoma OR non small cell pulmonary cancer OR non small cell pulmonary carcinoma OR lung adenocarcinoma</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – ozymertynib (produkt leczniczy Tagrisso®)	<i>osimertinib OR Tagrisso OR azd 9291 OR azd9291 OR azd-9291 OR mereletinib</i>
AND	
Interwencje opcjonalne (komparatory) Chemioterapia	<i>Nie stosowano ograniczeń do rodzaju komparatora – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości</i>
AND	
Linia leczenia	<i>pretreated OR pre-treated OR previously treated OR treatment-experienced OR previous treatment OR prior treatment OR prior therapy</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review;</i>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
	<i>Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; Observational study; Baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 69. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) stosowanego w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie EGFR (data ostatniego wyszukiwania: 04.10.2020 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>non-small cell lung cancer OR non small cell lung cancer OR non-small-cell lung cancer OR nonsmall cell lung cancer^{1,3} (((('non small' AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer) OR non) AND small AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer) OR 'non small cell') AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer) OR nonsmall) AND ('cell'/exp OR cell) AND ('lung'/exp OR lung) AND ('cancer'/exp OR cancer)²</i>	80 548	148 478	13 925
#2	<i>NSCLC^{1,2,3}</i>	71518	83 945	9 169
#3	<i>non-small cell lung carcinoma OR non-small cell lung carcinomas OR non small cell lung carcinoma OR non small cell lung carcinomas OR non-small-cell lung carcinoma OR non-small-cell lung carcinomas^{1,3} ((((('non small' AND cell AND lung AND carcinoma OR 'non small') AND cell AND lung AND carcinomas OR non) AND small AND cell AND lung AND carcinoma OR non) AND small AND cell AND lung AND carcinomas OR 'non small cell') AND lung AND carcinoma OR 'non small cell') AND lung AND carcinomas²</i>	62 700	6 169	13 654
#4	<i>non small cell bronchial cancer OR non small cell bronchial carcinoma^{1,3} (non AND small AND cell AND bronchial AND cancer OR non) AND small AND cell AND bronchial AND carcinoma²</i>	44 009	1 605	216
#5	<i>non small cell pulmonary cancer OR non small cell pulmonary carcinoma OR lung adenocarcinoma^{1,3} ((non AND small AND cell AND pulmonary AND cancer OR non) AND small AND cell AND pulmonary AND carcinoma OR lung) AND adenocarcinoma²</i>	98 973	84 913	3 099
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	120 868	209 282	15 564
Interwencja wnioskowana (ozymertynib)				
#7	<i>Osimertinib^{1,2,3}</i>	1 157	3 589	212
#8	<i>Tagrisso^{1,2,3}</i>	1 166	155	9
#9	<i>azd 9291 OR azd9291 OR azd-9291^{1,3} azd AND 9291 OR azd9291 OR 'azd 9291'²</i>	1 212	644	39
#10	<i>Mereletinib^{1,2,3}</i>	2	25	0
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	1 221	3 637	219
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – opracowania wtórne				
#30	#6 AND #11	1 037	3 114	209
#31	#30*	125	49	0
#32	#31^	118	49	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#33	#6 AND #11	1 037	3 114	209
#34	#33**	202	1 523	209
#35	#34^	195	1 507	-
#36	<i>pretreated OR pre-treated OR previously treated OR treatment-experienced OR previous treatment OR prior treatment OR prior therapy</i> ^{1,3} <i>(((pretreated OR 'pre treated' OR previously) AND treated OR 'treatment experienced' OR previous) AND treatment OR prior) AND treatment OR prior) AND therapy</i> ²	1 181 300	563 810	130 887
#37	#35 AND #36	59	521	104
Interwencje alternatywne (komparatory)				
#38	#6 AND #36	13 621	17 320	4 257
#39	#38***	973	2 107	4 262
#40	#40^	939	2 086	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane protocols, Word variations have been searched;

**zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Case Reports, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

^publikacje w językach: English, Polish.

***zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans, Clinical study, Controlled Clinical Trial, Randomized controlled trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

^publikacje w językach: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano badania z randomizacją, interwencyjne badania jednoramienne, badania o niższej wiarygodności, opracowania wtórne, referencje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa dotyczące oceny efektywności klinicznej ozymertynibu stosowanego w \geq II linii leczenia (w tym również III i kolejnych) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, z obecną mutacją T790M genu *EGFR*.

19.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®, tabletki powlekane) stosowanego w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M w genie *EGFR*. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takie jak: *American Society of Clinical Oncology* oraz *European Society for Medical Oncology*, a także rejestry badań klinicznych.

Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 70. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) u pacjentów chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (data ostatniego wyszukiwania: 04.10.2020 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>osimertinib</i>	6
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>osimertinib</i>	3
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer</i>	53
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>osimertinib</i>	86
Health Canada (HC)	#1	<i>osimertinib</i>	46
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>osimertinib</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>osimertinib</i>	16
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>osimertinib</i>	12
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>osimertinib</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>osimertinib</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>osimertinib</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>osimertinib</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1	<i>ozymertynib</i>	0
	#2	<i>Tagrisso</i>	0
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer</i>	366
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>osimertinib</i>	135
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>osimertinib</i>	39
American Society of Clinical Oncology (ASCO); https://www.asco.org/	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer</i>	207
European Society for Medical Oncology (ESMO); http://www.esmo.org/	#1	<i>osimertinib AND non-small cell lung cancer</i>	158

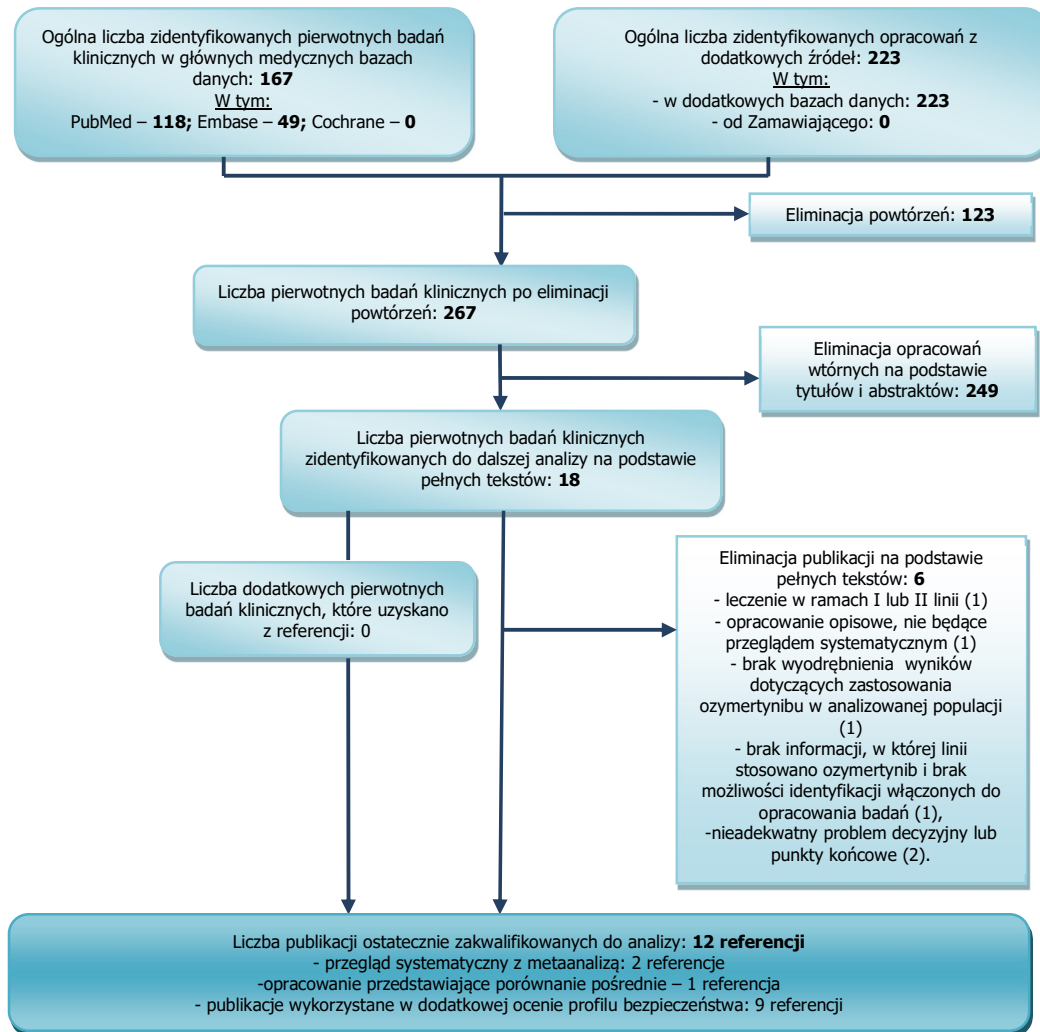
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

19.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej ozymertynibu, oraz kilka tysięcy referencji (w przeważającej części powtarzające się tytuły tych samych pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczące efektywności chemioterapii stosowanej w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w

pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych) – ozymertynib



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w leczeniu trzeciej i kolejnych linii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie EGFR.

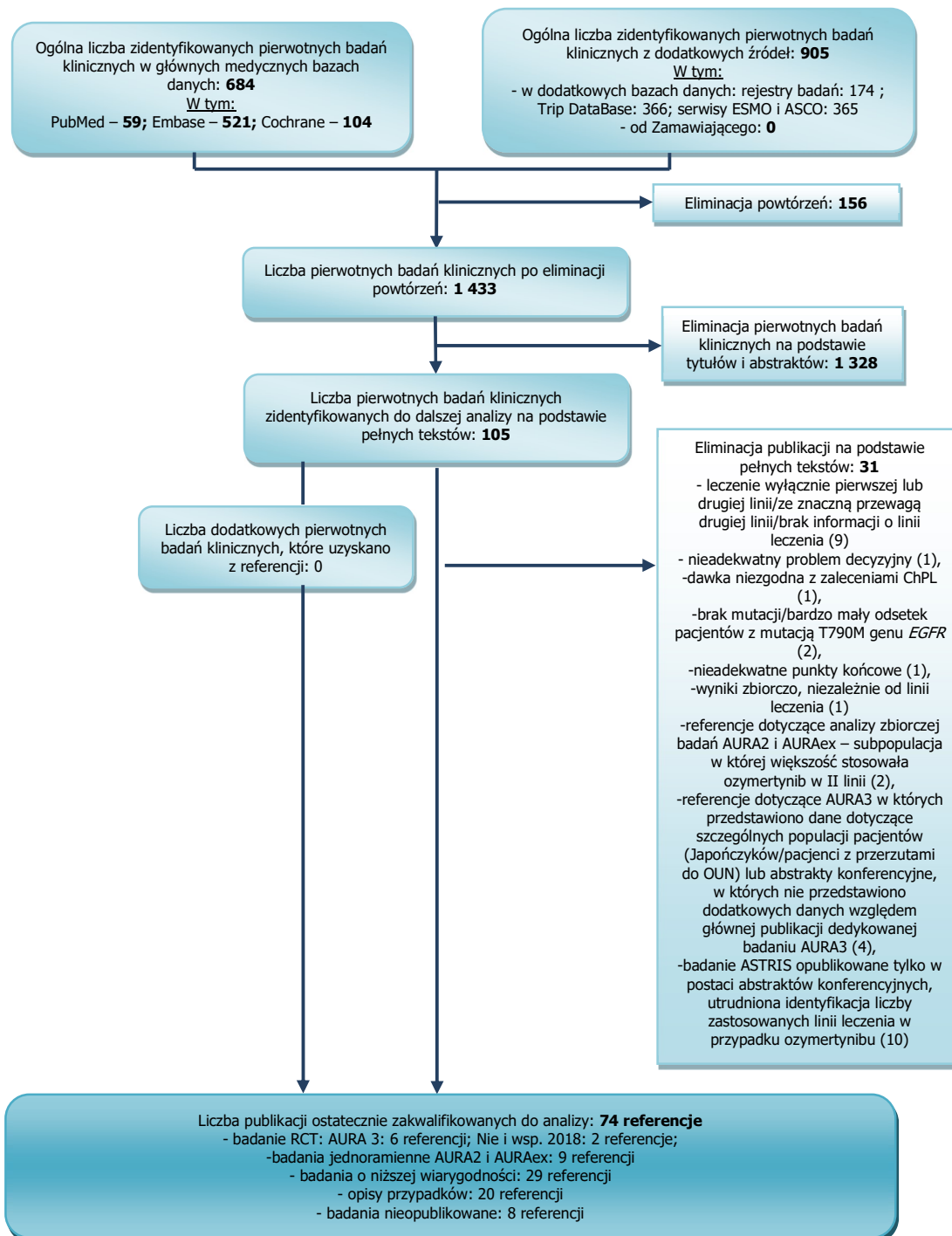
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą - Chen 2019 [57] i Yi 2019 [58], mające na celu ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego

raka płuca (do tych opracowań włączano badania bez względu na linię leczenia),

- 1 opracowanie (nie będące przeglądem systematycznym), przedstawiające porównanie pośrednie efektywności klinicznej ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii w leczeniu \geq II linii niedrobnokomórkowego raka płuca - Mann 2018 [56],
- 9 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: ChPL Tagrisso® [59], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) [60], plan zarządzania ryzykiem dla produktu Tagrisso® [61], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Tagrisso® zamieszczoną na stronie agencji FDA [62], informacje dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) [63], informacje z serwisu *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [64], a także 3 przeglądy systematyczne z agregacją danych z 2 badań RCT (opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych) Swarup 2018 [65], Thein 2018 [66], Thein 2018 [67].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – ozymertynib



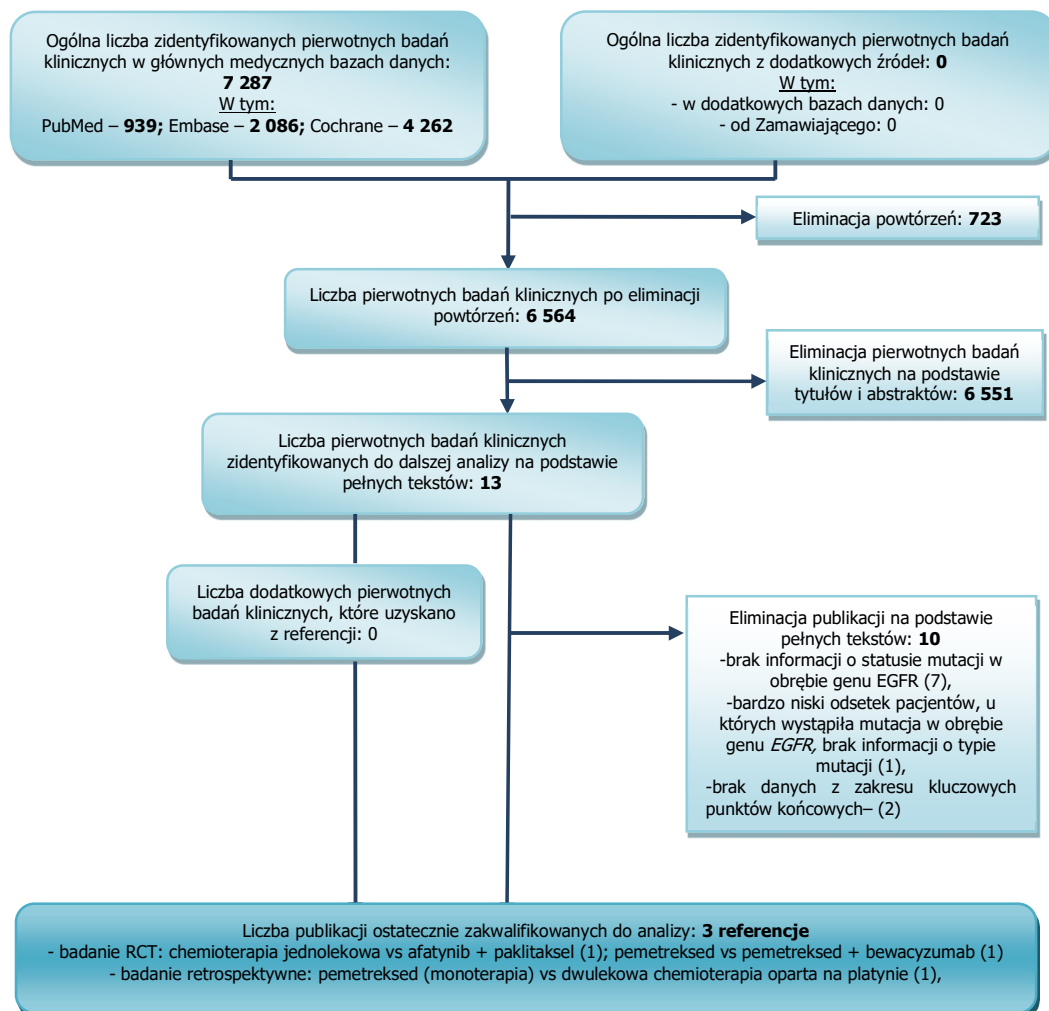
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ozymertynibu (produkt leczniczy Tagrisso®) stosowanego w leczeniu III i kolejnych liniach u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie *EGFR*.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 2 jednoramienne badania fazy II – AURA extension (AURAext) i AURA2 [1]-[9] (5 publikacji pełnotekstowych [1], [3], [4], [6], [9] i 4 abstrakty konferencyjne [2], [5], [7], [8]; w publikacjach referencyjnych [1], [2], [4], [5], [6] przedstawiono wyniki analizy zbiorczej obu badań, w publikacjach referencyjnych [3], [7], [8] przedstawiono wyniki dotyczące tylko badania AURA2, a w publikacji referencyjnej [9] przedstawiono wyniki dotyczące tylko badania AURAext), w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w leczeniu drugiej i kolejnej linii (w przypadku niektórych punktów końcowych wyszczególniono wyniki dla pacjentów stosujących ozymertynib w ≥ 3 linii), dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M genu EGFR, po niepowodzeniu uprzedniej terapii z wykorzystaniem TKI EGFR,
- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie AURA3 [10]-[15], bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ozymertynibu (II linia leczenia) względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie w populacji pacjentów z NDRP, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia – badanie włączono ze względu na brak dostępnych badań bezpośrednio porównujących ozymertynib względem chemioterapii we wnioskowanej populacji pacjentów biorąc pod uwagę fakt, że wyniki badań AURA2 oraz AURAext [1]-[9] wskazały, że efektywność kliniczna ozymertynibu stosowanego w $\geq III$ linii leczenia jest porównywalna z efektywnością ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia,
- 1 randomizowane badanie kliniczne Nie i wsp. 2018 [16]-[17], bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną ozymertynibu w III linii leczenia względem docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem – zdecydowano o uwzględnieniu badania w niniejszej analizie, ze względu na fakt, że stanowi jedyne wiarygodne badanie dotyczące zastosowania ozymertynibu w III linii leczenia, w porównaniu do chemioterapii docetaksem,
- 29 referencji dotyczących badań o niższej wiarygodności: 2 prospektywne, jednoramienne badania kliniczne II fazy: badanie o akronimie TREM [23] oraz badanie Nakao 2019 [37]; 1 prospektywne, otwarte badanie kliniczne II fazy o akronimie AURA17 [32], 12 prospektywnych badań obserwacyjnych: Cao 2019 [21]-[22], Santos 2018 [24], Bitar 2018 [25], Planchard 2016 [26], Jakopovic 2017 [27], Jakopovic 2017 [28], Shimada 2017 [29], Tan 2017 [30], Noronha 2017 [31], Ohe 2020 [33]-[34], Remon 2017 [35], Lai 2018 [36]; 1 prospektywne badanie pilotażowe Nanjo 2018 [38]; 8 retrospektywnych badań obserwacyjnych: badanie o akronimie EXPLORE [39]-[40], [41], Oh 2019 [42], Mu 2019 [43], Nakashima 2019 [44], Schmid 2019 [45], Kishikawa 2020 [46], So 2020 [47], Imamura 2020 [48], 1 prospektywne, kohortowe badanie I fazy Jänne 2015 [49], 6 opisów przypadków Chen 2017 [50], Horiuchi 2019 [51], Reichegger 2016 [52], Koba 2017 [53], Iwafuchi 2017 [54], Matsuzaki 2019 [55],

- 8 badań nieopublikowanych: EudraCT Number: 2019-002805-23 [82], NCT03853551 [83], NCT04335292 [84], NCT02451852 [85], NCT03485326 [86], NCT03457220 [87], NCT02777567 [88], NCT02756039 [89],
- 14 opisów przypadku, uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Cordova 2018 [68], Deng 2018 [69], Fujioka 2018 [70], Hirabayashi 2018 [71], García Mosquera 2017 [72], Watanabe 2017 [73], Kiriu 2018 [74], Nie 2016 [75], Fan 2019 [76], Lin 2019 [77], Nukii 2019 [78], Ogata 2017 [79], Wang 2018 [80], Tachi 2017 [81].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach – chemioterapia stosowana w III linii leczenia u pacjentów z NDRP, z mutacją T790M w genie *EGFR*



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) chemioterapii w leczeniu III i kolejnych liniach u pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M w genie *EGFR*.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz

powtarzające się referencje. Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych dotyczących zastosowania chemioterapii (schematów jednolekowych zgodnych z wskazaniami polskich ekspertów klinicznych jako najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej technologie alternatywne dla ozymertynibu – docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina) w III i kolejnych liniach leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M w obrębie genu *EGFR*. W związku z tym poszukiwano badań klinicznych dotyczących zastosowania ww. jednoskładnikowych chemioterapii w populacji pacjentów jak najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej (pacjenci z miejscowo zaawansowanym, przerzutowym NDRP, z mutacjami w obrębie genu *EGFR*, po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia), które dostarczałyby wiarygodnych danych w zakresie najważniejszych punktów końcowych oceniających efektywność terapii przeciwnowotworowych, w celu przedstawienia poziomu efektywności chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia u pacjentów po progresji. W wyniku selekcji zidentyfikowanych badań zdecydowano o włączeniu i przedstawieniu wyników 3 badań:

- badania randomizowanego [Schuller i wsp. 2015 \[19\]](#), które oceniało efekty kontynuacji terapii afatynibem w skojarzeniu z paklitakselem względem zastosowania samej chemioterapii jednolekowej po nabyciu przez pacjentów oporności na erlotynib/ gefitynib oraz afatynib w monoterapii w leczeniu **≥III linii** niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym. Ocenę obecności mutacji w obrębie genu *EGFR* przeprowadzono jedynie u niewielkiego odsetka badanych chorych, jednak należy mieć na uwadze, że wszyscy Ci pacjenci odnosili korzyść kliniczną przez ≥12 tygodni podczas terapii afatynibem;
- badania retrospektywnego [Zhou i wsp. 2014 \[18\]](#), bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną pemetreksedu (monoterapia) względem docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem w **≥III linii leczenia** pacjentów z gruczolakorakiem płuc z mutacjami aktywującymi w obrębie genu *EGFR*, którzy stosowali wcześniej gemcytabinę z cisplatyną w terapii pierwszego rzutu oraz TKI-*EGFR* w leczeniu drugiego rzutu lub *EGFR*-TKI w terapii pierwszego rzutu a gemcytabinę z cisplatyną w terapii drugiego rzutu;
- badania retrospektywnego [Park i wsp. 2015 \[20\]](#) oceniającego skuteczność monoterapii pemetreksedem w bezpośrednim porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (gemcytabina+cisplatyna/karboplatyna lub taksan + karboplatyna) w leczeniu **II linii** u pacjentów z zaawansowanym NDRP, po niepowodzeniu terapii I linii z zastosowaniem *EGFR*-TKI (u wszystkich pacjentów potwierdzono występowanie mutacji aktywujących w genie *EGFR*, przy czym nie analizowano obecności mutacji T790M, jednak należy mieć na uwadze fakt, że u około 50% pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie z zastosowaniem *EGFR*-TKI I lub II generacji rozwinię się oporność na leczenie spowodowana wystąpieniem mutacji T790M [168].

19.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania w leczeniu \geq II linii produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) u pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M genu *EGFR*. Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji w ramach niniejszej analizy przedstawiono w rozdz. 2.4.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 71. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania pierwotne dotyczące analizowanej interwencji	
Badanie pierwotne, nieadekwatny problem decyzyjny, analiza efektywności leczenia schematu w sekwencji afatynib-ozymertynib, następujących po sobie	Park i wsp. 2017 [91]
Badanie pierwotne zastosowanie ozymertynibu w leczeniu wyłącznie pierwszej lub drugiej linii/ze znaczną przewagą drugiej linii	Ono i wsp. 2019 [95], Imamura i wsp. [111], Yeojeong i wsp. 2018 [114], Capelletto i wsp. 2017 [116], Nakashima i wsp. [117], Bordi i wsp. [118], Chan i wsp. 2018 [119],
Badanie pierwotne, brak informacji o linii leczenia, w której zastosowano ozymertynib	Ozawa i wsp. 2020 [94]; Remon i wsp. 2018 [100]
Referencje dotyczące badania AURA3 (badanie dotyczące ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie), w których przedstawiono dane dotyczące szczególnych populacji pacjentów (Japończyków/pacjenci z przerzutami do OUN) lub abstrakty konferencyjne, w których nie przedstawiono dodatkowych danych względem głównej publikacji dedykowanej badaniu AURA3	Badanie AURA 3 [96]-[99]
Badanie pierwotne; dawka niezgodna z zalecaną w ChPL Tagrisso	Yang i wsp. 2020 [101]
Badanie pierwotne, nie stwierdzono obecności mutacji T790M	Schiefer i wsp. 2018 [123]
Badanie pierwotne; opublikowane tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, utrudniona identyfikacja liczby zastosowanych linii leczenia w przypadku ozymertynibu	Badanie ASTRIS [102]-[111]
Badanie pierwotne; nieadekwatna populacja (mały odsetek pacjentów z mutacją T790M)	Kimura i wsp. 2019 [112]
Badanie pierwotne; nieadekwatne punkty końcowe	Moriguchi i wsp. [113]
Badanie pierwotne, wyniki podano zbiorczo, niezależnie od linii leczenia	Devjak i wsp. 2018 [115]
Analiza zbiorcza wyników badań AURA2 i AURAex, wyniki dla subpopulacji Koreańczyków (mało adekwatna populacja do Europy), niewielki odsetek pacjentów z tej subpopulacji stosował ozymertynib w \geq 2 linii leczenia.	Myung-Ju i wsp. 2020 [121] Myung-Ju i wsp. 2016 [122]
Badania pierwotne dotyczące komparatora	
Brak informacji o statusie mutacji w obrębie genu <i>EGFR</i>	Sun i wsp. 2008 [126]; Chen i wsp. 2011 [127]; Asahina i wsp. 2012 [128]; Morgensztern i wsp. 2005 [129]; Kanat i wsp. 2006 [130]; Charalambous i wsp. 2011 [131]; Spinelli i wsp. 2015 [133]
Bardzo niski odsetek pacjentów, u których wystąpiła mutacja w obrębie genu <i>EGFR</i> , brak informacji o typie mutacji	Kang i wsp. 2019 [132]
Brak danych dotyczących PFS dla chemioterapii jednolekowej, na 195 pacjentów, tylko u 65 potwierdzono mutację w obrębie genu <i>EGFR</i> .	Wu i wsp. 2010 [134]
Brak danych dotyczących OS, a wyniki dotyczące PFS przedstawiono dla całej populacji pacjentów, uwzględniającej również chorych bez potwierdzonych mutacji w obrębie genu <i>EGFR</i> .	Halmos i wsp. 2015 [135]

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badania wtórne	
Opracowanie wtórne opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, brak informacji o liczbie zastosowanych linii leczenia ozymertynibem w włączanych badaniach i brak możliwości identyfikacji włączonych badań	Gadi i wsp. 2018 [90]
Opracowanie wtórne, nieadekwatny problem decyzyjny, porównanie efektywności ozymertynibu w kohortach wyodrębnionych ze względu na występującą mutację oraz do opracowania włączano badania bez względu na zastosowaną linię leczenia	Huang i wsp. 2019 [92]
Opracowanie wtórne, uwzględniono badania dotyczące tylko I lub II linii leczenia	Liu i wso. 2020 [93]
Opracowanie wtórne, brak adekwatnych punktów końcowych	Shor i wsp. 2018 [120]
Opracowanie wtórne, opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego, w którym wyniki przedstawiono ogólnie dla EGFR-TKI, nie wyszczególniono osobnych wyników dla ozymertynibu, czy EGFR-TKI III generacji.	Shoi i wsp. 2018 [124]
Opracowanie nie będące przeglądem systematycznym	Soejima i wsp. 2017 [125]

19.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Tagrisso® (ozymertynib) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [139].

19.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 72. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania ozymertynibu w leczeniu \geq II linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M genu EGFR, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie AURA2 [3]	<p>Badanie eksperymentalne, fazy II, wieloośrodkowe (44 ośrodki), jednoramienne, otwarte, typu: IID[^].</p> <p><u>Opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania: V 2014 – XI 2015 (ostatnia data odcięcia zbierania danych opublikowanych).</p> <p>Sponsor: AstraZeneca.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7/8 pt.</p>	<p>Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M genu EGFR, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia; N=210.</p> <p>Grupa badana: ozymertynib 80 mg</p> <p>Kohorta stosująca ozymertynib w II linii leczenia; N=63</p> <p>Kohorta stosująca ozymertynib w \geqIII linii leczenia; N=136</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> do wystąpienia progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v. 1,1) lub zdarzeń wymagających rezygnacji z udziału w badaniu. Pacjenci mogli stosować ozymertynib pomimo progresji (zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1), jedynie w przypadku, gdy w ocenie lekarza badającego leczenie przynosiło wciąż korzyści kliniczne.</p> <p>W chwili zbierania danych przedstawionych w publikacji [3] (badanie AURA2), mediana całkowitego czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 12,9 miesięcy (zakres: 0,03-16,49), a mediana okresu obserwacji: 13 miesięcy (IQR:7,6-14,2).</p>	<p>Nie utracono pacjentów z okresu obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>; ORR) w ocenie BICR (definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie); - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - wskaźnik kontroli choroby; - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) definiowany jako czasie przyjęcia pierwszej dawki leku do momentu wystąpienia obiektywnej progresji choroby wg. kryteriów RECIST v. 1.1. lub zgonu, niezależnie od jego przyczyny, niezależnie od tego, czy pacjent wycofał się z leczenia ozymertynibem, czy też otrzymał kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją; - ogólne przeżycie (OS), - odsetek pacjentów z progresją choroby; - odsetek zgonów; - stopień obkurczenia guza, - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq18 lat, - stan sprawności 0-1 wg WHO, brak pogorszenia w ciągu ostatnich 2 tygodni, pacjenci z minimalną oczekiwaną długością życia wynoszącą 12 tygodni, - niedrobnokomórkowy rak płuca miejscowo zaawansowany lub przerzutowy; ze zmianami możliwymi do zmierzenia; - potwierdzenie mutacji T790M w genie dla EGFR; - potwierdzona radiologicznie progresja choroby po wcześniejszej terapii pierwszego rzutu z zastosowaniem EGFR-TKI (kohorta II linia) lub po wcześniejszej terapii TKI EGFR i dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (kohorta \geq III linii), - dopuszczalne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego – bezobjawowe, stabilne i niewymagające leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia; - pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie z zastosowaniem: TKI EGFR w ciągu 8 dni lub pięciu okresów półtrwania pierwszej dawki ozymertynibu; chemioterapii; ozymertynibu lub innych leków przeciwnowotworowych w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki ozymertynibu;

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						- wcześniejsze leczenie ozymertynibem lub jakimkolwiek innym TKI EGFR ukierunkowanym na mutację T790M; - historia występowania: śródmiąższowej choroby płuc, śródmiąższowej choroby płuc wywołanej lekami, popromiennego zapalenia płuc wymagającego leczenia steroidami; jakiegokolwiek dowody wskazujące na występowanie aktywnej śródmiąższowej choroby płuc; ciężkiej lub niekontrolowanej choroby ogólnoustrojowej (w tym niekontrolowane nadciśnienie) lub czynną infekcję (w tym zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C i HIV); oporne na leczenie nudności i wymioty, przewlekłe choroby żołądkowo-jelitowe lub znaczna resekcja jelit; występowanie czynników zwiększających ryzyko wydłużenia odstępu QTc lub ryzyka incydentów arytmii; oraz niewystarczająca rezerwa szpiku kostnego lub funkcja narządu, na co wskazuje bezwzględna liczba neutrofilii poniżej $1,5 \times 10^9$ komórek na litr, liczba płytek krwi poniżej 100×10^9 komórek na litr, stężenie hemoglobiny poniżej 90 g/l, aminotransferaza alaninowa $>2,5 \times$ górna granica normy (GGN), jeśli nie ma wyraźnych przerzutów do wątroby lub więcej niż $5 \times$ GGN w obecności przerzutów do wątroby, aminotransferazy asparaginianowej powyżej $2,5 \times$ GGN, jeżeli nie można wykazać przerzutów do wątroby lub powyżej $5 \times$ GGN w obecności przerzutów do wątroby, bilirubina całkowita większa niż $1,5 \times$ GGN, jeśli nie ma przerzutów do wątroby lub większa niż $3 \times$ GGN w przypadku udokumentowanego zespołu Gilberta (niesprężona hiperbilirubinemia) lub przerzutów do wątroby, lub kreatynina większa niż $1,5 \times$ GGN przy klirensie kreatyniny mniejszym niż 50 ml/min (mierzony lub obliczany za pomocą równania Cockcrofta i Gaulta; potwierdzenie klirensu kreatyniny było

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						wymagane tylko wtedy, gdy kreatynina była większa niż 1,5 × GGN).
Badanie AURAex [9]	<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, fazy II, wieloośrodkowe (46 ośrodków), typu IID[^].</p> <p><u>Opublikowane.</u></p> <p>Czas trwania badania: 14 maj 2014-1 listopada 2015 (ostatnia data odcięcia zbierania danych opublikowanych).</p> <p>Sponsor: AstraZeneca.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7/8 pt.</p>	<p>Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu EGFR-TKI ; N=201</p> <p>Grupa badana: Ozymertynib 80 mg/raz na dobę</p> <p>Kohorta stosująca ozymertynib w II linii leczenia; N=61</p> <p>Kohorta stosująca ozymertynib w ≥III linii leczenia; N=140</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> do wystąpienia progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v. 1,1) lub zdarzeń wymagających rezygnacji z udziału w badaniu. Pacjenci mogli stosować ozymertynib pomimo progresji (zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1), jedynie w przypadku, gdy w ocenie lekarza badającego leczenie przynosiło wciąż korzyści kliniczne.</p> <p>W chwili zbierania danych przedstawionych w publikacji [9] (badanie AURAex), mediana całkowitego czasu ekspozycji na leczenie wynosiła 13,2 miesięcy (zakres: 0,1-17,6).</p>	<p>Nie utracono pacjentów z okresu obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>; ORR) w ocenie BICR (definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie); -czas trwania odpowiedzi na leczenie, - wskaźnik kontroli choroby; - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) definiowany jako czasie przyjęcia pierwszej dawki leku do momentu wystąpienia obiektywnej progresji choroby wg. kryteriów RECIST v. 1.1. lub zgonu, niezależnie od jego przyczyny, niezależnie od tego, czy pacjent wycofał się z leczenia ozymertynibem, czy też otrzymał kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją; -ogólne przeżycie (OS), - odsetek pacjentów z progresją choroby; - odsetek zgonów; -stopień obkurczenia guza, - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18. roku życia, -stan sprawności 0-1 wg WHO i funkcje narządów na akceptowalnym poziomie, - niedrobnokomórkowy rak płuca miejscowo zaawansowany lub przerzutowy; ze zmianami możliwymi do zmierzenia; - potwierdzenie mutacji T790M w genie dla EGFR; - dopuszczalne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego – bezobjawowe, stabilne i niewymagające leczenia kortykosteroidami przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie z zastosowaniem: TKI EGFR w ciągu 8 dni lub pięciu okresów półtrwania pierwszej dawki ozymertynibu; chemioterapii; radioterapii, ozymertynibu lub innych leków przeciwnowotworowych w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki ozymertynibu; - przebyte duże zabiegi operacyjne (z wyłączeniem dostępu naczyniowego) w ciągu 4 tygodni od podania pierwszej dawki badanego leku; -wystąpienie, w momencie rozpoczęcia badania, toksyczności (z wyjątkiem łysienia) wynikającej z wcześniejszej terapii, o nasileniu przekraczającym 1 stopień według ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE); - wystąpienie ucisku rdzenia kręgowego lub przerzutów do mózgu, chyba że miały one przebieg bezobjawowy i nie wymagały stosowania steroidów przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem przyjmowania badanego leku;

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - występowanie objawów ciężkich lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych, w tym niekontrolowanego nadciśnienia, czynnej skłonności do krwawień lub czynnej infekcji, w tym zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C i ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), - wystąpienie nieprawidłowości kardiologicznych: średni skorygowany spoczynkowy odstęp QT (QTc) > 470 msec uzyskany z 3 elektrokardiogramów (EKG); wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości rytmu, przewodzenia lub morfologii spoczynkowego EKG, np. całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca III stopnia, blok serca II stopnia, odstęp PR > 250 ms; - występowanie czynników zwiększających ryzyko wydłużenia odstępu QTc lub ryzyka incydentów arytmii; -występowanie w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> śródmiażdżowej choroby płuc, śródmiażdżowej choroby płuc wywołanej lekami, popromiennego zapalenia płuc wymagającego leczenia sterydami lub jakichkolwiek dowodów klinicznie czynnej śródmiażdżowej choroby płuc - występowanie niewystarczającej rezerwy szpiku kostnego lub funkcji narządu; b -oporne na leczenie nudności i wymioty, przewlekłe choroby żołądkowo-jelitowe, niemożność poknięcia preparatu lub wcześniejsza znaczna resekcja jelita, która uniemożliwiałaby odpowiednie wchłanianie badanego leku, -nadwrażliwości na aktywne lub nieaktywne substancje pomocnicze badanego leku lub leki o podobnej budowie chemicznej lub klasie, -kobiety karmiące piersią.
Badanie Nie i wsp. 2018 [16]	Wieloośrodkowe (3 ośrodki), randomizowane, otwarte badanie fazy III, podejście	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym	Leczenie stosowano do momentu wystąpienia progresji, nieakceptowalnej	Z 74 pacjentów włączonych do grupy stosującej ozymertynib, 1 pacjent nie rozpoczął	-przeżycie wolne od progresji [pierwszorzędowy punkt końcowy], - przeżycie całkowite,	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -potwierdzony (w badaniu patologicznym lub cytologicznym) miejscowo zaawansowany lub przerzutowy

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>do testowanej hipotezy: superiority; typ IIA[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: maj 2015 – 15 luty 2017.</p> <p>Sponsor: granty przyznane przez <i>National Health and Family Planning Commission of Peoples Republic of China, Medical Technology Research Center for Health Development Grants W2012 FZ007(Y)</i>.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne ryzyko</p>	<p>rakiem płuca, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI lub chemioterapii (w dowolnej kolejności), z potwierdzoną mutacją T790M genu <i>EGFR</i>; N=147.</p> <p>Grupa badana: ozymertynib (80 mg/dzień, doustnie); N=74</p> <p>Grupa kontrolna: chemioterapia: docetaksel (dożylnie w dawce 75mg/m²) + bewacyzumab (dożylnie w dawce 7,5 mg/m²) co 21 dni; N=73.</p> <p>W trakcie badania dopuszczano przechodzenie pacjentów stosujących chemioterapię do grupy przyjmującej ozymertynib (cross-over).</p> <p>Wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej u których wystąpiła progresja choroby, przeszli do grupy stosującej ozymertynib.</p> <p>Zezwolono na dwie zmiany dawki ozymertynibu, najpierw do 80 mg co drugi dzień, a następnie do 40 mg co drugi dzień. Pacjenci leczeni docetakselem + bewacyzumab mogli również dwukrotnie zmniejszyć dawkę (o 10%). Pacjentów wycyfowano z badania, jeśli konieczne było dalsze zmniejszenie dawki.</p>	<p>toksyczności lub zgonu pacjenta.</p>	<p>leczenia, a z 73 pacjentów włączonych do grupy kontrolnej, 1 pacjent wycofał się z udziału w badaniu.</p> <p>W trakcie trwania badania z grupy stosującej ozymertynib udział w badaniu przerwało 15 osób (1 pacjent z powodu biegunki III stopnia, w pozostałych przypadkach nastąpił zgon pacjenta), a z grupy stosującej chemioterapię 16 pacjentów przerwało udział w badaniu (1 pacjent z powodu nieprawidłowej funkcji wątroby, 2 przypadki wycofania z udziału w badaniu oraz 13 przypadków zgonów).</p>	<p>- odpowiedź na leczenie, -jakość życia, -profil bezpieczeństwa.</p>	<p>niepłaskonabłonkowy NDRP z obecnością mutacji T790M genu <i>EGFR</i> (ocenę obecności mutacji przeprowadzono po progresji w ramach II linii terapii, w oparciu o badanie tkanki guza (109/147 pacjentów) lub surowicy (38/147 pacjentów), za pomocą Amplification Refractory Mutation System (ARMS), płynną biopsję wykonywano, jeśli tkanka pacjenta nie była dostępna, -oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące w momencie rejestracji, - pacjenci z niepowodzeniem leczenia z zastosowaniem TKI (gefitynib lub erlotynib), chemioterapii (paklitaksel + karboplatyna / cisplatyna lub karboplatyna / cisplatyna + pemetreksed) – w dowolnej kolejności, - leczenie miejscowe musiało zostać zakończone co najmniej 4 tygodnie przed wykonaniem skanu wyjściowego zmian przed rozpoczęciem badania, - pacjenci w wieku 18–80 lat - stan sprawności ≤2 wg ECOG oraz prawidłowa czynność hematologiczna, wątroby i nerek, -obecność co najmniej jednej mierzalnej zmiany nowotworowej zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1, -zgoda pacjenta na udział w badaniu.</p> <p>Kryteria wykluczenia: -wcześniejsze leczenie EGFR-TKI trzeciej generacji, -pacjenci którzy otrzymali wcześniej tylko jedną linię leczenia.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
AURA 3 [10]–[15]	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie fazy III, podejście do testowanej hipotezy: superiority; typ IIA[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: (badanie w toku) sierpień 2014 – 15 marca 2019 (data ostatniego odcięcia danych, jednak większość wyników dostępnych jest z analizy przeprowadzonej w momencie odcięcia danych 15 kwietnia 2016 roku).</p> <p>Sponsor: AstraZeneca.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia TKI EGFR pierwszej lub drugiej generacji i potwierdzoną mutacją T790M genu EGFR; N=419</p> <p>Grupa badana: ozymertynib (80 mg/dzień, doustnie); N=279</p> <p>Grupa kontrolna: dwulekowa chemioterapia oparta na platynie (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna)</p> <p>Pemetreksed stosowano w dawce 500 mg/m², dożylnie w skojarzeniu z karboplatyną (docelowy obszar ciała poniżej AUC5) lub w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 75 mg/m². Schemat otrzymywano co 3 tygodnie, do momentu otrzymania 6 cykli leczenia. Pacjenci po 4 cyklach, u których nie wystąpiła progresja choroby mogli otrzymywać leczenie podtrzymujące pemetreksedem wg zarejestrowanego dawkowania.</p> <p>Schemat pemetreksed + cisplatyna przyjmowało 42/136 (31%) pacjentów otrzymujących leczenie. Schemat pemetreksed + karboplatyna przyjmowało</p>	<p>Po randomizacji pacjenci otrzymywali leczenie ozymertynib do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności lub leczenie pemetreksedem w skojarzeniu z karboplatyną lub cisplatyną do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności lub otrzymania 6 cykli leczenia. Pacjenci mogli otrzymywać stosowane w badaniu leczenie również po wystąpieniu progresji tak długo jak stosowanie tego leczenia przynosiło pacjentom kliniczną korzyść.</p> <p>W grupie stosującej ozymertynib, średni okres leczenia wynosił 8,6 miesiący [mediana: 8,1 miesiący; zakres: 0,2–18,5].</p> <p>W grupie kontrolnej średni okres leczenia wynosił 4,8 miesiący (mediana: 4,2 miesiący; zakres: 0,4–14,5)</p> <p>Badanie jest aktualnie w toku. Punkt odcięcia danych: 15 kwietnia 2016 roku – mediana okresu obserwacji wynosiła 8,3 miesiące</p>	<p>Nieukończenie badania z powodu nieotrzymania zaplanowanego leczenia: -ozymertynib: 0/279 (0%) -pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna : 4/140 (3%)</p> <p>Przerwanie terapii: -ozymertynib: 113/279 (41%) – obiektywna progresja choroby 77/279 (28%), zdarzenia niepożądane 18/279 (6%), decyzja pacjenta 9/279 (3%), inna przyczyna 8/279 (3%), poważne nieprzestrzeganie protokołu badania 1/279 (<1%), -pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna : 120/136 (88%) – obiektywna progresja choroby 83/136 (61%), zdarzenia niepożądane 15/136 (11%), osiągnięcie maksymalnej liczby cykli chemioterapii 10/136 (7%), decyzja pacjenta 9/140 (7%), inna przyczyna 3/136 (2%)</p>	<p>-przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza; -przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza i niezależnej komisji -odpowiedź na leczenie w tym ORR, CR, PR, SD, zgon, -czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), -czas do odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz kontrola choroby (DCR), -obkurczenie się guza (ang. <i>tumor shrinkage</i>) -przeżycie całkowite (OS), -profil bezpieczeństwa, -jakość życia.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP; - stopień zaawansowania w stopniu zaawansowania IIIB lub IV; - radiologicznie potwierdzona progresja choroby, występująca po stosowaniu w I linii leczenia inhibitora EGFR (EGFR TKI) oraz brak późniejszego leczenia; - potwierdzona diagnoza niepłaskonabłonkowego NDRP (możliwość stosowania dwulekowej CTH z zastosowaniem PMX); -potwierdzona mutacja EGFR z określoną wrażliwością na EGFR TKI; -potwierdzona centralnie (za pomocą cobas EGFR Mutation Test) mutacja T790M; -stan sprawności 0 lub 1 wg kryteriów WHO bez pogorszenia w ciągu ostatnich 2 tygodni oraz minimalny przewidywany pozostały czas życia; -obecność co najmniej jednej zmiany nowotworowej nie poddawanej naświetleniu; - stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -wcześniejsza neoadjuwantowa lub adjuwantowa chemioterapia stosowana w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia I linii z zastosowaniem EGFR TKI; - stosowanie wcześniej >I linii leczenia zaawansowanego NDRP; -stosowanie zarejestrowanego EGFR TKI (np. erlotynibu, gefitynibu, afatynibu) w ciągu 8 dni lub w przybliżeniu przez okres pięciokrotności połowy życia przed otrzymaniem pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu; -stosowanie jakiegokolwiek leczenia eksperymentalnego lub innych leków przeciwnowotworowych z poprzednio stosowanego schematu leczenia lub innego badania w ciągu 14 dni przed otrzymaniem

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>94/136 (69%) pacjentów otrzymujących leczenie.</p> <p>W trakcie badania dopuszczano przechodzenie pacjentów stosujących chemioterapię do grupy przyjmującej ozymertynib (cross-over) - 82/136 (60%) pacjentów grupy pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna, u których wystąpiła progresja rozpoczęło leczenie ozymertynibem (pacjenci zostali wcześniej poddani ocenie niezależnej komisji, przejście krzyżowe było możliwe co najmniej 14 dni od ostatniej dawki chemioterapii).</p>	(mediana łącznie dla wszystkich pacjentów).			<p>pierwszej dawki leku stosowanego w badaniu; -wcześniejsze stosowanie ozymertynibu lub innego EGFR 3 generacji;</p> <p>-stosowanie glikokortykosteroidów w leczeniu przerzutów do OUN w ciągu 4 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;</p> <p>-poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni przed randomizacją;</p> <p>-radioterapia ponad 30% szpiku kostnego lub z szerokim zakresem promieniowania w ciągu 4 tygodni od włączenia do badania;</p> <p>-stosowanie obecnie (lub brak możliwości przerwania stosowania co najmniej 1 tydzień przed podaniem pierwszej dawki ozymertynibu) leków lub suplementów ziołowych, o których wiadomo, że są silnymi inhibitorami lub induktorami CYP3A4;</p> <p>-wszelkie zdarzenia niepożądane wynikające wcześniejszej terapii większe niż stopień CTCAE 1 (z wyjątkiem łysienia w stopniu 2) w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu;</p> <p>-wszelkie objawy ciężkich lub niekontrolowanych chorób ogólnoustrojowych, w tym niekontrolowane nadciśnienie i aktywne skłonność do krwawień, które w ocenie badacza sprawiają niepożądane w badaniu lub które mogłyby zagrozić zgodności z protokołem, lub aktywne zakażenia, w tym zapalenie wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C oraz HIV;</p> <p>-nudności i wymioty, przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, niezdolność do połykania preparatu lub istotna resekcja jelita, która wyklucza odpowiednią absorpcję ozymertynibu;</p> <p>-nieodpowiednie parametry kardiologiczne (w tym właściwe parametry odstępu QT);</p> <p>-niewłaściwa wydolność narządowa i nieprawidłowe parametry laboratoryjne;</p> <p>-nadwrażliwość na którykolwiek stosowany w badaniu lek;</p> <p>-przeciwwskazania do stosowania pemetreksedu; cisplatyny lub karboplatyny,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						-karmienie piersią; -przeżyty przeszczep szpiku kostnego.
Cao 2019 [21]-[22] (NCT03133234)	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 1 ośrodku klinicznym w Chinach, typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (czas, w którym pacjenci otrzymywali ozymertynib): maj 2016 - kwiecień 2018</p> <p>Sponsor: granty z: <i>Science and Technology Development Fund of Macau, National Natural Science Foundation of China</i> oraz AstraZeneca Hong Kong.</p> <p>Ocena wiarygodności w skali NICE: 6/ 8 pt.</p>	<p>Dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ozymertynib N=74.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 8 miesięcy (mediana; zakres: 1-25 miesięcy).</p> <p><u>Okres obserwacji</u> 9 miesięcy (mediana; zakres: 1-27 miesięcy)</p>	<p>Żaden z 74 pacjentów nie został wycofany z badania ani utracony z okresu obserwacji.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - odpowiedź na leczenie (ang. <i>response rate</i>; RR) oceniana według kryteriów RECIST 1.1.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe</u> - czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>; PFS), - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>; DCR), - czas przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>; OS), - <u>występowanie działań niepożądanych (ocena nasilenia zgodnie z kryteriami NCI-CTCAE 4.0.)</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> - wiek >18 lat, - rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym (IIIB) lub przerzutowym (IV), niekwalifikującego się do radykalnej resekcji lub radioterapii, - potwierdzenie mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> oraz mutacji T790M, - progresja po wcześniejszej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI), niezależnie od dodatkowych linii leczenia, - stosowanie ozymertynibu w ośrodku klinicznym w okresie od maja 2016 roku do kwietnia 2018 roku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u> - nie zdefiniowano.</p>
Santos 2018 [24]	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 25 ośrodkach klinicznych w USA, typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (okres rekrutacji pacjentów do programu EAP): 29 maj 2015 – 20 listopad 2015</p>	<p>Dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ozymertynib stosowany w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Program</i>; EAP), N=248.</p> <p>Schemat leczenia:</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 84 dni (zakres: 3-252) w ogólnej populacji oraz 90 dni (zakres: 18–212) w przypadku pacjentów, którzy zostali następnie przeniesieni do terapii komercyjnie dostępnym lekiem.</p> <p><u>Okres obserwacji</u> dla oceny profilu bezpieczeństwa: do 30 dni od podania ostatniej dawki leku.</p>	<p>Z programu leczenia ozymertynibem wycofanych zostało 43 pacjentów, m.in. z powodu: progresji choroby (n=17), zgonu (n=12).</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u> - profil bezpieczeństwa; występowanie działań niepożądanych, w tym ciężkich, działań niepożądanych, - konieczność redukcji dawki, - konieczność przerwania dawkowania, - zastosowane metody oznaczenia mutacji T790M u chorych biorących udział w programie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> - wiek ≥18 lat, - rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym (IIIB) lub przerzutowym (IV), niekwalifikującego się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii, - dobry stan sprawności ogólnej (PS 0-2) według klasyfikacji WHO, - potwierdzenie mutacji T790M, - wcześniejsze stosowanie ≥1 linii leczenia, w tym ≥1 EGFR-TKI.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u> - objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, - niestabilizowane objawy neurologiczne,</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: AstraZeneca (Wilmington, DE, USA). Ocena wiarygodności w skali NICE: 7/ 8 pt.	<u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/dobę, do czasu przerwania leczenia, konieczności redukcji dawki lub zakończenia udziału w EAP po zarejestrowaniu leku przez agencję FDA (listopad 2015 rok).				- śródmiąższowa choroba płuca w przeszłości, - wcześniejsze stosowanie ozymertynibu, - stosowanie EGFR-TKI w okresie 7 dni przed włączeniem do programu - cytotoksyczna chemioterapia w okresie 14 dni przed włączeniem do programu, - utrzymująca się toksyczność poprzedniego leczenia o nasileniu ≥ 3 stopnia.
Bitar 2018 [25]	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w ośrodku klinicznym w Chorwacji, typu IVC^. Nieopublikowane (dostępne tylko w postaci abstraktu). Czas trwania badania: Brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena wiarygodności w skali NICE: brak możliwości oceny.	Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI I/ II generacji. <u>Grupa badana:</u> ozymertynib N=15. Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/dobę.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji</u> Brak danych.	Brak danych.	<u>Punkty końcowe</u> - odpowiedź na leczenie, - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - <u>wystąpienie działań niepożądanych.</u>	<u>Kryteria włączenia</u> - rozpoznanie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, - radiologicznie udokumentowana progresja po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji. <u>Kryteria wykluczenia</u> - nie zdefiniowano.
Planchard 2016 [26]	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 134 ośrodkach klinicznych we Francji, typu IVC^. <u>Nieopublikowane</u> (dostępne tylko w postaci abstraktu). Czas trwania badania: 7 kwiecień 2015 - 24 marzec 2016. Sponsor: AstraZeneca.	Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M, którzy stosowali wcześniej EGFR-TKI i chemioterapię opartą na pochodnych platyny. <u>Grupa badana:</u> ozymertynib stosowany w ramach programu wczesnego dostępu (ang. <i>early access program</i> ; EAP), N=364. Schemat leczenia:	<u>Okres leczenia:</u> 14% pacjentów leczonych było przez ≥ 9 miesięcy. <u>Okres obserwacji</u> Brak danych.	W badania wykluczono 14 pacjentów (decyzja badacza lub zgon). Leczeniu poddanych było 350 chorych.	<u>Punkty końcowe</u> - wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR), - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - <u>wystąpienie działań niepożądanych (w tym działań badanych przyczyna wycofania z badania lub redukcji dawki).</u>	<u>Kryteria włączenia</u> - rozpoznanie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, - potwierdzona obecność mutacji T790M, - wcześniejsze stosowanie preparatów EGFR-TKI i chemioterapii opartej na związkach platyny (lub wykazywali nietolerancję chemioterapii). <u>Kryteria wykluczenia</u> - nie zdefiniowano.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena wiarygodności w skali NICE: brak możliwości oceny.	<u>Grupa badana</u> : brak informacji o dawkowaniu ozymertynibu.				
Jakopovic 2017 [27], Jakopovic 2017 [28]	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w ośrodku klinicznym w Chorwacji, typu IVC[^].</p> <p><u>Nieopublikowane</u> (dostępne tylko w postaci abstraktu).</p> <p>Czas trwania badania: Brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena wiarygodności w skali NICE: brak możliwości oceny.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI I/ II generacji.</p> <p><u>Grupa badana</u>: ozymertynib N=11.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana</u>: ozymertynib w dawce 80 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia</u>: Brak danych.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: Brak danych.</p>	Brak danych.	<p><u>Punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie, - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - <u>wystąpienie działań niepożądanych</u>. 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, - radiologicznie udokumentowana progresja po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie zdefiniowano.
Shimada 2017 [29]	<p>Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 1 ośrodku klinicznym w Japonii, typu IVC[^].</p> <p><u>Nieopublikowane</u> (dostępne tylko w postaci abstraktu).</p> <p>Czas trwania badania: Brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena wiarygodności w skali NICE: brak możliwości oceny.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i z mutacją T790M, którzy stosowali wcześniej EGFR-TKI (z lub bez chemioterapii).</p> <p><u>Grupa badana</u>: ozymertynib N=8.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana</u>: ozymertynib w dawce 80 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia</u>: Brak danych.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 9 miesięcy.</p>	Siedmiu z 8 uwzględnionych pacjentów stosowało ozymertynib.	<p><u>Punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), - <u>wystąpienie działań niepożądanych</u>. 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, - potwierdzona obecność mutacji T790M, - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI z lub bez chemioterapii. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie zdefiniowano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Tan 2017 [30]	<p>Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w ośrodku klinicznym w Singapurze, typu IVC[^].</p> <p><u>Nieopublikowane</u> (dostępne tylko w postaci abstraktu).</p> <p>Czas trwania badania (okres, w którym włączano pacjentów do programu) lipiec 2015 – listopad 2016.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena wiarygodności w skali NICE: brak możliwości oceny.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M, po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ozymertynib stosowany w ramach programu wczesnego dostępu (ang. <i>early access program</i>; EAP) N=57.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> brak informacji o dawkowaniu ozymertynibu.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6,2 miesiące (mediana).</p> <p><u>Okres obserwacji</u> Brak danych.</p>	<p>Z 57 pacjentów włączonych do programu, leczenie ozymertynibem otrzymało 52 chorych.</p>	<p><u>Punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź guza na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - czas przeżycia wolny od progresji (PFS), - czas przeżycia całkowitego (OS). 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca - potwierdzenie mutacji T790M w genie <i>EGFR</i>, - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie zdefiniowano.
Noronha 2017 [31]	<p>Badanie obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w Indiach, typu IVC[^].</p> <p><u>Nieopublikowane</u> (dostępne tylko w postaci listu do redakcji).</p> <p>Czas trwania badania: Brak danych.</p> <p>Sponsor: brak sponsora.</p> <p>Ocena wiarygodności w skali NICE: brak możliwości oceny.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym, nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ozymertynib N=11.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Brak danych.</p> <p><u>Okres obserwacji</u> 2.5 miesiące (zakres: 1.4–5.7)</p>	<p>Brak danych.</p>	<p><u>Punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1, - wystąpienie działań niepożądanych, - wycofanie z badania. 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie zaawansowanego, nawrotowego niedrobnokomórkowego raka płuca, - potwierdzona obecność mutacji T790M. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie zdefiniowano.
Ohe 2020 [33]- [34] (NCT02756039)	<p>Postmarketingowe, prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki</p>	<p>Pacjenci z nieoperacyjnym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>,</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Brak danych.</p> <p><u>Okres obserwacji</u></p>	<p>Z analizy bezpieczeństwa wykluczono 51 chorych. Większość z nich</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa; występowanie działań niepożądanych. 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie zdefiniowano (badanie post-marketingowe, uwzględniające wszystkich zarejestrowanych pacjentów poddanych leczeniu, niezależnie od wskazania, których

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>klinicznej w 718 ośrodkach klinicznym w Japonii, typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania: 28 marzec 2016 - 31 sierpień 2018.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca K.K., Osaka, Japan.</p> <p>Ocena wiarygodności w skali NICE: 5/ 8 pt.</p>	<p>opornym na leczenie za pomocą EGFR-TKI, którzy stosowali ozymertynib w ramach ≥ 2 linii leczenia.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ozymertynib, N=3 629.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/dobę, z możliwością indywidualnego dostosowania dawki w razie potrzeby w zależności od kondycji chorego.</p>	<p>Dla oceny bezpieczeństwa: 343.0 dni (mediana; zakres: 1–764).</p>	<p>(n=43) stosowała wcześniej ozymertynib. Z analizy skuteczności wykluczono 15 chorych. Większość z nich (n=10) stosowała ozymertynib poza wskazaniem rejestracyjnym w czasie rozpoczynania badania.</p>	<p><u>Pozostałe punkty końcowe</u> - wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>; ORR: całkowita + częściowa odpowiedź), - wskaźnik kontroli choroby (DCR: całkowita odpowiedź + częściowa odpowiedź + stabilna choroba), - czas przeżycia wolny od progresji (PFS), - czas przeżycia całkowitego (OS).</p>	<p>następnie na podstawie odpowiednich danych wyselekcjonowano do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u> - nie zdefiniowano.</p>
Remon 2017 [35]	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 1 ośrodku klinicznym w Chinach, typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (czas, w którym pacjenci otrzymywali ozymertynib): maj 2016 - kwiecień 2018</p> <p>Sponsor: granty z: <i>Science and Technology Development Fund of Macau, National Natural Science Foundation of China</i> oraz AstraZeneca Hong Kong.</p> <p>Ocena wiarygodności w skali NICE: 6/ 8 pt.</p>	<p>Dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ozymertynib N=74.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 8 miesięcy (mediana; zakres: 1-25 miesięcy).</p> <p><u>Okres obserwacji</u> 9 miesięcy (mediana; zakres: 1-27 miesięcy)</p>	<p>Żaden z 74 pacjentów nie został wycofany z badania ani utracony z okresu obserwacji.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - odpowiedź na leczenie (ang. <i>response rate</i>; RR) oceniana według kryteriów RECIST 1.1..</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe</u> - czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>; PFS), - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>; DCR), - czas przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>; OS), - występowanie działań niepożądanych (ocena nasilenia zgodnie z kryteriami NCI-CTCAE 4.0.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> - wiek >18 lat, - rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca, w stadium miejscowo zaawansowanym (IIIB) lub przerzutowym (IV), niekwalifikującego się do radykalnej resekcji lub radioterapii, - potwierdzenie mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> oraz mutacji T790M, - progresja po wcześniejszej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI), niezależnie od dodatkowych linii leczenia, - stosowanie ozymertynibu w ośrodku klinicznym w okresie od maja 2016 roku do kwietnia 2018 roku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u> - nie zdefiniowano.</p>
Lai 2018 [36]	<p>Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki</p>	<p>Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Co najmniej 2 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji</u></p>	<p>Brak danych.</p>	<p><u>Punkty końcowe</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS),</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u> - rozpoznanie nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca - potwierdzenie mutacji w genie <i>EGFR</i>,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>klinicznej w 1 ośrodku klinicznym w Tajwanie, typu IVC[^].</p> <p><u>Nieopublikowane</u> (dostępne tylko w postaci abstraktu).</p> <p>Czas trwania badania Stosowanie ozymertynibu przez co najmniej 2 tygodnie w okresie od marca 2016 roku.</p> <p>Sponsor: brak sponsora.</p> <p>Ocena wiarygodności w skali NICE: brak możliwości oceny.</p>	<p>genie <i>EGFR</i>, po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI lub chemioterapii.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ozymertynib stosowany bezpośrednio po wcześniejszym podawaniu EGFR-TKI lub po ostatnim cyklu chemioterapii, N=71.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> brak informacji o dawkowaniu ozymertynibu.</p>	Brak danych.		- czas przeżycia całkowitego (OS).	<p>- wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI lub chemioterapii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u> - nie zdefiniowano.</p>
Nanjo 2018 [38]	<p>Prospektywne badanie pilotażowe, jednoramienne, (brak informacji o liczbie ośrodków, najprawdopodobniej jednoośrodkowe), typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: nie podano (pacjentów włączano do badania po dopuszczeniu ozymertynibu do obrotu w kwietniu 2016 roku).</p> <p>Ocena wiarygodności w skali NICE: 4/ 8 pt.</p>	<p>Pacjenci z NDRP z mutacją T790M po niepowodzeniu standardowych EGFR-TKI, z podejrzeniem opornych na leczenie przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych.</p> <p>Grupa badana i schemat leczenia: ozymertynib 80 mg/dzień; N=13 (5 z potwierdzonymi i 8 z przypuszczalnymi zmianami w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych).</p>	<u>Okres leczenia i obserwacji:</u> 10 miesięcy	Żadnego pacjenta nie utracono z okresu obserwacji.	<p>- czas przeżycia wolny od progresji (PFS), -zmiany neurologiczne, -poprawa oceniana w badaniu radiograficznym, -poprawa stanu sprawności, -odpowiedź na leczenie, -profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z NDRP z mutacją T790M po niepowodzeniu standardowych EGFR-TKI, z podejrzeniem opornych na leczenie przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych (w przypadku pacjentów z potwierdzonym występowaniem przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych stwierdzano obecność komórek rakowych i mutacji genu <i>EGFR</i> w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego; w przypadku pacjentów z podejrzeniem występowania przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych nie stwierdzano obecności komórek rakowych oraz mutacji genu <i>EGFR</i> w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, ale podejrzenie występowania przerzutów określano na podstawie wyników badań radiograficznych i/lub neurologicznych), -świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Auliac 2019[39]-[40], [41]</p> <p>Badanie o akronimie EXPLORE T790M.</p>	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 52 ośrodkach klinicznych we Francji, typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (okres uczestniczenia pacjentów w programie EAP): 7 kwiecień 2015 - 28 kwiecień 2016</p> <p>Sponsor: akademicki grant Astra Zeneca.</p> <p>Ocena wiarygodności w skali NICE: 5/ 8 pt.</p>	<p>Dorośli pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>, którzy stosowali wcześniej EGFR-TKI.</p> <p>Subanaliza [41]: pacjenci w wieku ≥80 lat.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ozymertynib stosowany w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>Early Access Program</i>; EAP), N=205.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 13,9 miesiące (średnia; SD=8,7)</p> <p><u>Okres obserwacji</u> Brak danych.</p>	Nie dotyczy.	<p><u>Pierwszorządowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) od rozpoczęcia terapii ozymertynibem, - czas przeżycia całkowitego (OS) od rozpoczęcia terapii ozymertynibem. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - charakterystyka pacjentów, - zastosowane metody oznaczenia mutacji T790M u chorych biorących udział w programie, - czas trwania terapii ozymertynibem, - wystąpienie progresji w czasie leczenia, - terapie zastosowane po ozymertynibie. 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18 lat, - rozpoznanie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, - potwierdzenie mutacji T790M niezależne od linii leczenia, - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji oraz chemioterapii opartej na związkach platyny. Do badania kwalifikowano także pacjentów, w przypadku których zastosowanie chemioterapii w 2. linii leczenia nie było możliwe. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie zdefiniowano.
<p>Oh 2019 [42]</p>	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 1 koreańskim ośrodku klinicznym, typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (okres stosowania ozymertynibu): luty 2015 - czerwiec 2017</p> <p>Sponsor: granty <i>Korea Health Technology R&D Project</i> oraz <i>Asan Institute for Life Sciences, Seoul, Korea.</i></p>	<p>Pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>, którzy stosowali wcześniej EGFR-TKI.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ozymertynib, N=23.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Brak danych.</p> <p><u>Okres obserwacji</u> 11.9 miesiące (mediana; IQR: 4.7–15.8).</p>	<p>Z 61 pacjentów leczonych ozymertynibem, do analizy włączono 23 chorych. Nie uwzględniono 36 chorych biorących udział w badaniu klinicznym oraz 2 chorych bez badania tomografią komputerową po rozpoczęciu terapii ozymertynibem.</p>	<p><u>Punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>; ORR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., - czas przeżycia wolny od progresji (PFS), - czas przeżycia całkowitego (OS), - wskaźnik kontroli choroby (CDR), - występowanie działań niepożądanych. 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (IIIB lub IV), - potwierdzona obecność aktywującej w genie <i>EGFR</i> (exon 19 del lub exon 21 L858R w czasie pierwotnej biopsji), - kliniczna i/lub radiologiczna progresja (według kryteriów RECIST 1.1.) po leczeniu za pomocą co najmniej 1 preparatu z grupy EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji, - potwierdzona obecność mutacji T790M w wyniku re-biopsji w czasie wystąpienia progresji, - stosowanie ozymertynibu w dawce 80 mg/dobę w analizowanym okresie.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena wiarygodności w skali NICE: 5/ 8 pt.					<u>Kryteria wykluczenia</u> - jednoczesny udział w badaniu klinicznym, - brak badań tomograficznych po rozpoczęciu terapii ozymertynibem.
Mu 2019 [43]	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 1 chińskim ośrodku klinicznym, typu IVC [^] . Opublikowane. Czas trwania badania (okres zbierania klinicznych danych pacjentów): 1 marzec 2017 – 1 lipiec 2018 Sponsor: brak danych. Ocena wiarygodności w skali NICE: 5/ 8 pt.	Pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI lub chemioterapii. <u>Grupa badana:</u> ozymertynib, N=94. Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> brak informacji o dawkowaniu ozymertynibu.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji</u> 8.5 miesięcy (mediana).	Brak danych.	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u> - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - czas przeżycia wolny od progresji (PFS). <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), - profil bezpieczeństwa, - czas przeżycia całkowitego.	<u>Kryteria włączenia</u> - histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium IIIB lub IV), - potwierdzenie mutacji w genie <i>EGFR</i> co najmniej jednokrotnie w czasie trwania choroby, - progresja choroby po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI lub chemioterapii, - stosowanie ozymertynibu przez co najmniej 3 tygodnie. <u>Kryteria wykluczenia</u> - stosowanie ozymertynibu przez okres krótszy niż 3 tygodnie.
Nakashima 2019 [44]	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 8 ośrodkach klinicznych w Japonii, typu IVC [^] . Opublikowane. Czas trwania badania (okres stosowania ozymertynibu): marzec 2016 – luty 2017 Sponsor: AstraZeneca K.K. Ocena wiarygodności w skali NICE: 4/ 8 pt.	Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i> , będący w złym stanie sprawności ogólnej (PS 2-4) według ECOG. <u>Grupa badana:</u> ozymertynib, N=30. Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/dobę.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji</u> 10.0 miesięcy (mediana; zakres: 0.91-18.8).	Z pierwotnie 35 pacjentów, którzy stosowali ozymertynib w danym okresie, 5 chorych nie zostało włączonych do analizy ponieważ otrzymywali oni także inny preparat EGFR-TKI III generacji.	<u>Punkty końcowe</u> - odpowiedź na leczenie (ORR), - czas przeżycia wolny od progresji (PFS), - czas przeżycia całkowitego, - zmiany stopnia sprawności ogólnej pacjentów w czasie leczenia, - występowanie działań niepożądanych.	<u>Kryteria włączenia</u> - rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca, - potwierdzenie mutacji T790M, - zły stan sprawności ogólnej według klasyfikacji ECOG (PS 2-4), - stosowanie ozymertynibu w okresie od marca 2016 roku do lutego 2017 roku. <u>Kryteria wykluczenia</u> - stosowanie innych EGFR-TKI trzeciej generacji.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Schmid 2019 [45]	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 7 ośrodkach klinicznych w Szwajcarii, typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (okres stosowania ozymertynibu): styczeń 2015 - grudzień 2017</p> <p>Sponsor: AstraZeneca.</p> <p>Ocena wiarygodności w skali NICE: 4/ 8 pt.</p>	<p>Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ozymertynib, N=50.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 18,8 miesięcy (mediana)</p> <p><u>Okres obserwacji</u> 18 miesięcy (mediana; IQR: 8,6 – 28).</p>	Brak danych.	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - analiza schematu progresji w czasie terapii ozymertynibem, - porównanie efektów leczenia u chorych z oligo-PD względem chorych z systemową progresją, - ocena dodatkowej korzyści z zastosowania miejscowej terapii ablacyjnej u chorych z oligo-PD. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena lokalizacji przerzutów w czasie terapii ozymertynibem, - czas przeżycia wolny od progresji (PFS), - czas przeżycia całkowitego (OS), - odpowiedź na leczenie ozymertynibem, - <u>odpowiedź na kolejną terapię systemową.</u> 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca, - potwierdzenie mutacji T790M, - stosowanie ozymertynibu w okresie od stycznia 2015 roku do grudnia 2017 roku. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.
Kishikawa 2020 [46]	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 4 ośrodkach klinicznych w Japonii, typu IVC[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (okres stosowania ozymertynibu): 1 maj 2016 – 31 marzec 2018</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym/ nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M, leczeni wcześniej za pomocą EGFR-TKI I/ II generacji.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ozymertynib, N=56.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 10.8 miesięcy (mediana; zakres: 0.7–32.3).</p> <p><u>Okres obserwacji</u> 15.1 miesięcy (mediana; zakres: 1.6–32.3).</p>	W okresie obserwacji zmarło łącznie 24 (42,9%) chorych; we wszystkich przypadkach poza 1, przyczyną zgonu była choroba pierwotna.	<p><u>Punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) według kryteriów RECIST 1.1, - wskaźnik kontroli choroby (DCR) według kryteriów RECIST 1.1, - przeżycie wolne od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS), - <u>występowanie działań niepożądanych.</u> 	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie zaawansowanego lub nawrotowego niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium IIIB lub IV), - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI, - potwierdzenie mutacji T790M, - stosowanie ozymertynibu w ramach drugiej lub dalszej linii. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie zdefiniowano.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena wiarygodności w skali NICE: 5/ 8 pt.					
So 2020 [47]	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w ośrodkach klinicznych w Nowej Zelandii, typu IVC ^. Opublikowane. Czas trwania badania (okres w którym rozpoczęto stosowanie ozymertynibu w ramach programu ułatwionego dostępu): październik 2015 – listopad 2017 Sponsor: AstraZeneca Pty. Ltd. Ocena wiarygodności w skali NICE: 4/ 8 pt.	Pacjenci z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie <i>EGFR</i> , którzy doświadczyli progresji po leczeniu I linii za pomocą <i>EGFR</i> -TKI. <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w ramach programu ułatwionego dostępu (ang. <i>compassionate access scheme</i>), N=37. Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> brak informacji o dawkowaniu ozymertynibu.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji</u> 18.8 miesięcy (mediana; zakres: 1.5–29) [w momencie analizy danych].	Z 39 pacjentów włączonych do programu, do analizy włączono dane 37 pacjentów (zgon 1 pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, utrata 1 pacjenta z okresu obserwacji).	<u>Punkty końcowe</u> - czas i metoda oznaczenia mutacji T790M, - ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS), - czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i> ; TTD), - występowanie działań niepożądanych, - zmiany dawkowania leku.	<u>Kryteria włączenia</u> - rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca, - potwierdzenie mutacji T790M, - progresja choroby po stosowaniu <i>EGFR</i> -TKI w ramach pierwszej linii leczenia, - dostępność wyników formie elektronicznej, - stosowanie ozymertynibu przez co najmniej 6 tygodni, - dostępność co najmniej 1 wyniku badania stanu zaawansowania choroby za pomocą tomografii komputerowej w czasie leczenia, - prawidłowy, skorygowany odcinek QT w badaniu elektrokardiograficznym i prawidłowe wyniki badania krwi (kryteria włączenia do programu ułatwionego dostępu). <u>Kryteria wykluczenia</u> - brak potwierdzenia mutacji T790M mimo wystąpienia progresji po leczeniu za pomocą <i>EGFR</i> -TKI.
Imamura 2020 [48]	Retrospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w 5 ośrodkach klinicznych w Japonii, typu IVC ^. Opublikowane. Czas trwania badania: 1 marzec 2017 - 31 październik 2018 (zbieranie danych pacjentów);	Pacjenci z nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> , którzy kwalifikowali się do leczenia ratunkowego. <u>Grupa badana:</u> ozymertynib, N=542. Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> brak informacji o dawkowaniu ozymertynibu.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji</u> Brak danych.	Z 542 pacjentów włączonych badania, 17 chorych nie włączono do analizy ponieważ terapię preparatami <i>EGFR</i> -TKI I/ II generacji zamieniono u nich na ozymertynib bez progresji choroby, a głównie z powodu toksyczności.	<u>Punkty końcowe</u> - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - występowanie działań niepożądanych, - przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, - metody oznaczenia mutacji T790M.	<u>Kryteria włączenia</u> - histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca, - potwierdzenie mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> , - kwalifikowanie się do terapii ratunkowej za pomocą ozymertynibu, - nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu obejmującym m.in. zabieg chirurgiczny lub radioterapię lub jakąkolwiek terapię systemową, - dobry stan ogólny umożliwiający dalsze leczenie systemowe w razie nawrotu choroby w przyszłości. <u>Kryteria wykluczenia</u>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	25 stycznia - 11 września 2018 (włączenie pacjentów do badania). Sponsor: AstraZeneca. Ocena wiarygodności w skali NICE: 6/ 8 pt.					- stosowanie ozymertynibu jako pierwszego z dostępnych preparatów z grupy EGFR-TKI, - niewystarczające dane kliniczne pacjenta.
Eide 2020 [23] Badanie o akronimie TREM	Badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej (jednoramienne) i bez zamaskowania, przeprowadzone w 14 ośrodkach klinicznych w 5 krajach Północnej Europy, typu IID [^] . Czas trwania badania: lipiec 2015 – listopad 2017. Sponsor: AstraZeneca. Ocena wiarygodności w skali NICE: 8/ 8 pt.	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> , którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI. <u>Grupa badana:</u> ozymertynib, N=199. Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/ dobę do czasu wystąpienia progresji (ocenianej według kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności.	<u>Okres leczenia:</u> 11.8 miesięcy (mediana; zakres: 0-40.6+). <u>Okres obserwacji</u> 27.0 miesięcy (mediana).	Brak danych.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS), - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - przeżycie całkowite (OS), - <u>profil bezpieczeństwa</u> .	<u>Kryteria włączenia</u> - wiek ≥ 18 lat, - histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium IIIB lub IV), - obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> , - potwierdzona radiologicznie progresja w czasie lub po stosowaniu co najmniej jednego preparatu z grupy EGFR-TKI, - mierzalne zmiany nowotworowe według kryteriów RECIST 1.1, - stan sprawności ogólnej pacjentów 0-2 według klasyfikacji ECOG, - przewidywana długość życia – minimalnie 12 tygodni, - prawidłowa funkcja wątroby, nerek i szpiku kostnego. Pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do OUN, przyjmujący stałe dawki steroidów przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem mogli uczestniczyć w badaniu. Przed badaniem chorzy mogli otrzymywać więcej niż 1 linię leczenia za pomocą EGFR-TKI lub inne systemową terapię przeciwnowotworową <u>Kryteria wykluczenia</u> - śródmiąższowa choroba płuc lub popromienne zapalenie płuc w przeszłości lub trwająca aktualnie, - wydłużony odcinek QTc w badaniu elektrokardiograficznym, - wcześniejsze stosowanie ozymertynibu lub innego preparatu EGFR-TKI o podobnym profilu działania,

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						- przetrwała toksyczność poprzedniego leczenia o nasieniu <2 (za wyjątkiem wyłysienia).
Zhou 2017 [32] Badanie o akronimie AURA17 (NCT02442349)	Badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej (jednoramienne) i bez zamaskowania, przeprowadzone w ośrodkach klinicznych w Chinach, typu IID^. Nieopublikowane (dostępne tylko w postaci abstraktu). Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: AstraZeneca. Ocena wiarygodności w skali NICE: brak możliwości oceny.	Pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI. <u>Grupa badana:</u> ozymertynib, N=171. Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> ozymertynib w dawce 80 mg/ dobę do czasu wystąpienia progresji.	<u>Okres leczenia:</u> Brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	Brak danych.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - wskaźnik kontroli choroby (DCR), - czas przeżycia wolny od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS), - <u>profil bezpieczeństwa i tolerancja leczenia.</u>	<u>Kryteria włączenia</u> - rozpoznanie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, - potwierdzenie mutacji T790M, - progresja po wcześniejszym leczeniu opartym na EGFR-TKI (z lub bez dodatkowych terapii przeciwnowotworowych), - mierzalne zmiany nowotworowe, - dobry stan sprawności ogólnej (0-1 według WHO), - akceptowalnym funkcjonowaniem narządów. Bezobjawowe przerzuty do OUN były dozwolone. <u>Kryteria wykluczenia</u> - nie zdefiniowano.
Jänne 2015 [49] (NCT01802632)	Badanie kliniczne I fazy, randomizowane (kohortowe) bez zamaskowania, przeprowadzone w 33 ośrodkach klinicznych na świecie, typu IIA^. Czas trwania badania: 5 marzec 2013 – 1 sierpień 2014. Sponsor: AstraZeneca. Ocena ryzyka błędu systematycznego: niejasne ryzyko.	Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> , którzy doświadczyli progresji w czasie stosowania EGFR-TKI. <u>Grupa badana:</u> ozymertynib, N=253. Schemat leczenia: Kohorta 1. - pojedyncza dawka ozymertynibu (w formie kapsułki). Po upływie 7 dni kolejne dawki leku codziennie przez pozostały czas trwania badania. Każdy cykl leczenia trwa 21 dni.	<u>Okres leczenia:</u> Kohorta 1. (eskalacja dawki) do 6 tygodni. <u>Okres obserwacji:</u> Brak danych.	Brak danych.	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - profil bezpieczeństwa i tolerancja leczenia, - skuteczność kliniczna. <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - określenie maksymalnej dawki leku związanej z akceptowalnym poziomem działań niepożądanych, - parametry farmakokinetyczne, - aktywność przeciwnowotworowa leku.	<u>Kryteria włączenia</u> - wiek ≥18 lat, - rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium IIIB lub IV), - obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> , - potwierdzona radiologicznie progresja w czasie stosowania preparatów z grupy EGFR-TKI, - potwierdzenie obecności mutacji T790M, - stan sprawności ogólnej 0-1 według WHO, - mierzalne zmiany nowotworowe, - prawidłowa funkcja organów. Pacjenci ze stabilnymi, nieleczonymi lub leczonymi bezobjawowymi przerzutami do OUN mogli uczestniczyć w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia</u>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		Pierwsza dawka leku wynosiła 20 mg/dobę. Każda kolejna badana dawka ozymertynibu była zwiększana o 100% względem poprzedniej, za wyjątkiem końcowej dawki, która wahała się do 160 do 240 mg/dobę. Kohorta 2. – ozymertynib w dawce 80 lub 160 mg/dobę.				<ul style="list-style-type: none"> - stosowanie EGFR-TKI w czasie 8 tygodni przed podaniem pierwszej dawki ozymertynibu, - stosowanie innych terapii w zaawansowanym stadium nowotworu w okresie 14 dni przed pierwszą dawką ozymertynibu, - śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie, - przeżyła toksyczność poprzedniego leczenia, - klinicznie istotne zaburzenia przewodzenia w serca i inne zaburzenia pracy serca.
Nakao i wsp. 2020 [37]	<p>Opublikowane.</p> <p>Prospektywne badanie eksperymentalne jednoramienne (brak informacji o liczbie ośrodków), typu IID[^].</p> <p>Czas trwania badania: Lipiec 2016 - maj 2018</p> <p>Sponsor: AstraZeneca.</p> <p>Ocena w skali NICE: średnia (6 pt.)</p>	<p>Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat) z NDRP u których wystąpiło niepowodzenie wcześniejszej terapii z zastosowaniem EGFR lub nawrót choroby, ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M genu <i>EGFR</i>; N=36</p> <p>Grupa badana: Ozymertynib 80 mg/raz na dobę (a jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane, zmniejszono dawkę zgodnie z kryteriami zmniejszenia dawki).</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> do wystąpienia progresji lub kryteriów wykluczenia z leczenia.</p>	<p>Nie utracono pacjentów z okresu obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie [pierwszorzędowy punkt końcowy]; -wskaźnik kontroli choroby, -przeżycie wolne od progresji, -przeżycie ogólne, -profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -potwierdzony histologicznie lub cytologicznie NDRP w stopniu IIIB – IV i wystąpienie nawrotu choroby po zabiegu operacyjnym, - wystąpienie nawrotu choroby po leczeniu EGFR TKI (np. erlotynib, gefitynib, afatynib) -obecność aktywujących mutacji w genie <i>EGFR</i> z obecną lub nie mutacją T790M; -co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa oceniania zgodnie z kryteriami RECIST; -stan sprawności 0–1 wg ECOG -pacjenci w stanie umożliwiającym uczestniczenie w tym badaniu przez co najmniej 2-tygodniowy okres pobytu w szpitalu lub utrzymywanie kontaktu z kierownikiem; -wiek ≥ 75 lat (w momencie rejestracji); - potwierdzone prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby i nerek w ciągu 14 dni przed włączeniem do badania (zgodnie ze standardami badań klinicznych: liczba białych krwinek $\geq 3000/\text{mm}^3$ do $\leq 12000/\text{mm}^3$, liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100000/\text{mm}^3$, hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl, aminotransferaza asparaginianowa i aminotransferaza alaninowa ≤ 100 IU / l, bilirubina całkowita $\leq 1,5$ mg/dl, kreatynina $\leq 2,0$ mg/dl; SpO2 [powietrze w pomieszczeniu] $\geq 90\%$);

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>-oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące; -zakończenie wcześniejszego leczenia przed rozpoczęciem udziału w badaniu: w przypadku chemioterapii ≥ 4 tygodnie od ostatniego podania leku; w przypadku EGFR TKI – jeden dzień od ostatniego podania; w przypadku radioterapii do klatki piersiowej ≥ 12 tygodni od dnia ostatniej radioterapii; w przypadku napromieniania innego miejsca niż klatka piersiowa ≥ 2 tygodnie od dnia ostatniej radioterapii; w przypadku operacji lub innego leczenia jak drenaż klatki piersiowej ≥ 4 tygodnie od dnia ostatniej operacji lub zabiegu); - pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie ozymertynibem lub innymi TKI EGFR trzeciej generacji; - występowanie chorób płuc, takich jak idiopatyczne zwłóknienie płuc, śródmiąższowa choroba płuc, pylica płuc, czynne popromienne zapalenie płuc i polekowe zapalenie płuc; -infekcje wymagające dożylnego wstrzyknięcia leków przeciwbakteryjnych lub przeciwgrzybiczych; -niezdolność do połykania leków doustnych; -aktualne stosowanie (lub brak możliwości przerwania stosowania przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku) leków lub suplementów ziołowych znanych jako silne inhibitory cytochromu P450 3A4 (co najmniej 1 tydzień wcześniej) lub silnymi induktorami CYP3A4 (co najmniej 3 tygodnie wcześniej; wszyscy pacjenci unikali jednoczesnego stosowania jakichkolwiek leków, suplementów ziołowych i / lub spożywania pokarmów o znanym działaniu indukującym lub hamującym CYP3A4); -aktualne stosowanie „inhibitorów punktów kontrolnych” NDRP;

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						-pacjenci z niewłaściwymi parametrami kardiologicznymi (średni spoczynkowy skorygowany odstęp QT [według wzoru Fridericia] > 470 ms; wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w rytmie, przewodzeniu lub morfologii spoczynkowego elektrokardiogramu [np. całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok serca trzeciego stopnia, blok serca drugiego stopnia]; wszelkie czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia odstępu QTc lub ryzyka zaburzeń rytmu, takie jak niewydolność serca, hipokaliemia, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT, zespół wydłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym, nagła śmierć z niewyjaśnionej przyczyny wieku <40 lat wśród krewnych pierwszego stopnia lub stosowanie innych leków, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT), -kobiety w ciąży, karmiące piersią lub prawdopodobnie będące w ciąży; -występowanie objawowych przerzutów do mózgu; -aktywny inny nowotwór; -pacjenci z niekontrolowaną cukrzycą; -występowanie powikłań o znaczeniu klinicznym (takie jak niekontrolowana choroba serca, ciężka arytmia serca wymagająca leczenia, utrzymująca się ciężka biegunka); -uznanie pacjenta przez badaczy za niekwalifikującego się do tego badania.
Chen i wsp. 2017 [50]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: kwiecień 2015-brak danych Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy. Ocena jakości: nie dotyczy.	Pacjentka, 44-letnia z Azji, paląca, u której zdiagnozowano gruczolakoraka płuca z przerzutami do płuc, kości i mózgu, występowała delecja w eksonie 19 genu <i>EGFR</i> . (po progresji stwierdzono mutację T790M). <u>Schemat leczenia:</u>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	-skuteczność kliniczna	Nie dotyczy

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		- afatynib, -radioterapia, - olmutynib, - ozymertynib.				
Horiuchi i wsp. 2019 [51]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak danych Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy. Ocena jakości: nie dotyczy.	Pacjent 52-letni z gruczolakorakiem płuc, z przerzutami do rdzenia kręgowego (w trakcie leczenia stwierdzono mutację T790M). <u>Schemat leczenia:</u> - chemioterapia z karboplatiną, pemetreksedem i bewacyzumabem (9 cykli), -erlotynib, -docetaksel, -S-1, -winorelbina, -afatynib, -ozymertynib (VII linia),	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> około 12 lat	Nie dotyczy.	-skuteczność kliniczna	Nie dotyczy
Reichegger i wsp. 2016 [52]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak danych Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy. Ocena jakości: nie dotyczy.	Pacjentka, 39-letnia (osoba paląca), u której wystąpiły liczne bezobjawowe przerzuty do mózgu, w przebiegu gruczolakoraka płuc z delecją w eksonie 19 genu <i>EGFR</i> (w trakcie leczenia stwierdzono mutację T790M). <u>Schemat leczenia:</u> - gefitynib, -pemetreksed / bewacyzumab - ozymertynib.	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	-skuteczność kliniczna	Nie dotyczy
Koba i wsp. 2017 [53]	Opis dwóch przypadków, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak danych	<u>I opis przypadku:</u> 67-letnia kobieta (niepaląca) z chorobą Behçeta, z NDRP z mutacją L858R i T790M genu <i>EGFR</i> . <u>Schemat leczenia:</u> - gefitynib,	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> <u>I opis przypadku:</u> 13 dni od rozpoczęcia leczenia ozymertynibem <u>II opis przypadku:</u> 1 miesiąc od rozpoczęcia	Nie dotyczy.	-skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy. Ocena jakości: nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - karboplatyna plus pemetreksed, - tegafur / gimeracyl / oteracyl -bewacyzumab, docetaksel, - erlotynib, - winorelbina, - ozymertynib (VII linia leczenia). <p><u>II opis przypadku:</u> 76-letni mężczyzna (palenie tytoniu w wywiadzie), z NDRP z delecją w obrębie egzonu 19 genu <i>EGFR</i> oraz mutacją T790M.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -gefitynib, - karboplatyna i pemetreksed z bewacyzumabem, -afatynib, - tegafur / gimeracyl / oteracyl, -ozymertynib (V linia leczenia). 	leczenia ozymertynibem.			
Iwafuchi i wsp. 2017 [54]	Opis przypadku, typ IVD^. <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak danych Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy. Ocena jakości: nie dotyczy.	<p>Pacjentka 64-letnia, która nigdy nie paliła, cierpiąca na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, z delecją w obrębie eksonu 19 genu <i>EGFR</i> oraz mutacją T790M.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -gefitynib, - erlotynib, - taksoter (6 cykli), - afatynib, - taksoter (6 cykli), -ozymertynib (V linia leczenia). 	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia ozymertynibem.	Nie dotyczy.	-skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Matsuzaki i wsp. 2019 [55]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak danych Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy. Ocena jakości: nie dotyczy.	Pacjent 71-letni Japończyk, z NDRP w IV stadium zaawansowania (z mutacją T790M stwierdzoną w trakcie leczenia). <u>Schemat leczenia:</u> - cztery cykle chemioterapii karboplatiną i docetakselem, - ponowne cztery cykle chemioterapii karboplatiną i docetakselem (powtarzane przez okres 6 lat), - erlotynib (z przerwami przez 3 lata), - ozymertynib.	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> >1 rok od rozpoczęcia leczenia ozymertynibem.	Nie dotyczy.	-skuteczność kliniczna i	Nie dotyczy
Cordova i wsp. 2017 [68]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy. Ocena jakości: nie dotyczy.	Pacjentka z przerzutowym gruczolakorakiem płuca z mutacją EGFR L858R (po progresji stwierdzono mutację T790M). <u>Schemat leczenia:</u> - erlotynib w dawce 150 mg / raz na dobę, - ozymertynib w dawce 80 mg/ raz na dobę, - ozymertynib w dawce 160 mg/ raz na dobę, następnie dawkę dalej zwiększono do 240 mg/dobę, a po 2 tygodniach powrócono do dawki 160 mg/dobę.	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	Nie dotyczy
Deng i wsp. 2018 [69]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak danych. Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy.	Pacjentka w wieku 65 lat z rozpoznaniem gruczolakoraka płuca w IV stopniu zaawansowania z delecją w eksonie 19 genu <i>EGFR</i> (w trakcie leczenia wykryto obecność mutacji T790M). <u>Schemat leczenia:</u>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa.	Nie dotyczy

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		- cisplatyna (75 mg / m ²) i pemetreksed (500 mg / m ²) co 3 tygodnie przez cztery cykle, - erlotynib w dawce 150 mg raz dziennie, - ozymertynib (80 mg / dozę) – III linia leczenia, - metyloprednizolon 2 mg / kg / dozę, + tlen, antybiotyki najlepsza opieka podtrzymująca.				
Fujioka i wsp. 2018 [70]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak informacji Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy.	Pacjent z przerzutowym gruczolakorakiem płuca w IV stopniu zaawansowania, z obecnością mutacji L858R oraz T790M w genie EGFR. <u>Schemat leczenia:</u> - cykl chemioterapii (karboplatyna i pemetreksed) w ramach pierwszego rzutu leczenia, - gefitynib (po wykryciu mutacji L858R w eksonie 21 EGFR), - karboplatyna i paklitaksel; - paliatywne naświetlanie w przypadku przerzutów do kręgów lędźwiowych; - karboplatyna, gemcytabinę i erlotynib; - karboplatyna, paklitaksel i erlotynib. - ozymertynibu (80 mg) raz dziennie – szósta linia leczenia	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	-profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy
Hirabayash i wsp. 2018 [71]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak informacji Sponsor: brak danych.	Pacjentka z nawrotem NDRP w IV stopniu zaawansowania, z obecną mutacją L858R genu <i>EGFR</i> (w trakcie leczenia wykryto obecność mutacji T790M). <u>Schemat leczenia:</u>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 6 miesięcy	Nie dotyczy.	-profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena jakości: nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - dwie serie EGFR-TKI, najpierw gefitynib jako leczenie drugiego rzutu, a później erlotynib jako terapię piątej linii; - dwie serie EGFR-TKI, najpierw gefitynib jako leczenie drugiego rzutu, a później erlotynib jako terapię piątej linii; - ozymertynib (80 mg / dobę) – VI linia leczenia (w trakcie terapii reedukacja dawki do 40 mg) - desensytyzacja: podawanie ozymertynibu zaczęto od dawki początkowej 0,1 mg / dobę (dawkę stopniowo zwiększano przez okres dwóch tygodni podwajając dotychczasową dawkę co drugi dzień, aż do osiągnięcia dawki końcowej 40 mg / dobę). 				
Mosquera i wsp. 2017 [72]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak informacji Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy.	Pacjentka 44-letnia, paląca papierosy, ze zdiagnozowanym gruczolakorakiem płuca w IV stopniu zaawansowania (przerzuty do płuc) z delecją w eksonie 19 genu <i>EGFR</i> (w trakcie leczenia wykryto obecność mutacji T790M). <u>Schemat leczenia:</u> - chemioterapia oparta na cisplatinie, - erlotynib, -ozymertynib.	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy
Watanabe i wsp. 2017 [73]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u>	Pacjentka 78-letnia, u której zdiagnozowano gruczolakoraka płuca z przerzutami oraz z mutacją	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Czas trwania badania: 2011-2016 Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy.	punktową L858R w eksonie 21 EGFR (w trakcie leczenia wykryto obecność mutacji T790M). <u>Schemat leczenia:</u> - cztery schematy leczenia, w tym erlotynib + bewacyzumab oraz dwulekowa chemioterapia oparta na platynie, -ozymertynib (w V linii leczenia)				
Kiriu i wsp. 2018 [74]	Opis przypadku, typ IVD^. <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak danych Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy.	62-letni Japończyk, u którego zdiagnozowano gruczolakoraka płuca w stadium IV z przerzutami do kości, z obecnością delecji eksonu 19 w EGFR (w trakcie leczenia wykryto obecność mutacji T790M). <u>Schemat leczenia:</u> - erlotynib jako terapia pierwszego rzutu, - cisplatyna plus pemetreksed jako druga linia, -karboplatyna plus paklitaksel w nanocząsteczkach związany z albuminą jako trzecia linia, -afatynib jako czwarta linia, -docetaksel z bewacyzumabem jako piąta linia -ozymertynib (w VI linii leczenia)	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy
Nie i wsp. 2016 [75]	Opis przypadku, typ IVD^. <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: 2012- brak danych	32-letni Chińczyk, u którego zdiagnozowano gruczolakoraka płuca z przerzutami (w trakcie leczenia wykryto obecność	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy.	mutacji EGFR T790M, 19 del i TP53). <u>Schemat leczenia:</u> - chemioterapia cisplatyną i pemetreksedem + leczenie podtrzymujące pemetreksedem, -erlotynib, - docetaksel i bewacyzumab -ozymertynib 80 mg/dzień (w IV linii leczenia)				
Fan i wsp. 2017 [76]	Opis przypadku, typ IVD^. <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: 2015-2017 Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy	78-letni pacjent z gruczolakorakiem płuca (w trakcie leczenia wykryto obecność mutacji EGFR T790M, 19 del i TP53). <u>Schemat leczenia:</u> - gefitynib 250 mg raz na dobę, - terapia skojarzona gefitynibem i ewerolimusem, - gefitynib, -ozymertynib 80 mg/dzień (w IV linii leczenia)	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy
Lin i wsp. 2019 [77]	Opis przypadku, typ IVD^. <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: marzec 2016-kwiecień 2018 Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy	Pacjentka 57-letnia z gruczolakorakiem płuca w IV stopniu zaawansowania, z delecją w eksonie 19 genu <i>EGFR</i> (w trakcie leczenia wykryto obecność mutacji T790M). <u>Schemat leczenia:</u> - gefitynib, -ozymertynib	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy
Nukii i wsp. 2019 [78]	Opis przypadku, typ IVD^. <u>Badanie opublikowane.</u>	Pacjentka 74-letnia z gruczolakorakiem płuca w IV stopniu zaawansowania klinicznego, z delecją w eksonie 19 i mutacją	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 19,4 miesiąca leczenia ozymertynibem	Nie dotyczy.	profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Czas trwania badania: 2011-2018 Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy	punktową (T790 M) w eksonie 20 genu <i>EGFR</i> . <u>Schemat leczenia:</u> - karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab, -pemetreksed, -erlotynib, -docetaksel, -gemcytabina, -afatynib, -ozymertynib (VII linia)				
Ogata i wsp. 2017 [79]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: 2011-2018 Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy	Pacjentka 78-letnia z Japonii, (niepaląca) ze zdiagnozowanym gruczolakorakiem płuca w IV stopniu zaawansowania, z aktywną mutacją L858R w genie <i>EGFR</i> (w trakcie leczenia stwierdzono mutację T790M). <u>Schemat leczenia:</u> - gefitynib, - docetaksel, -ozymertynib (III linia).	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> 85 tygodni	Nie dotyczy.	profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy
Wang i wsp. 2018 [80]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u> Czas trwania badania: brak danych Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy	Pacjent 51-letni z NDRP w IV stopniu zaawansowania z przerzutami do opłucnej oraz z mutacją w obrębie genu <i>EGFR</i> (w trakcie leczenia stwierdzono mutację T790M). <u>Schemat leczenia:</u> - chemioterapia (pemetreksed plus cisplatyna przez sześć cykli, - ikotynib, - ozymertynib w dawce 80 mg / dobę.	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy
Tachi i wsp. 2017 [81]	Opis przypadku, typ IVD [^] . <u>Badanie opublikowane.</u>	Pacjentka 77-letnia (niepaląca) z gruczolakorakiem płuca w stadium IIB z mutacją <i>EGFR</i>	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych	Nie dotyczy.	profil bezpieczeństwa	Nie dotyczy

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Czas trwania badania: brak danych Sponsor: brak danych. Ocena jakości: nie dotyczy	L858R (w trakcie leczenia stwierdzono mutację T790M). <u>Schemat leczenia:</u> - gefitynib, - karboplatyna z pemetreksedem, - podtrzymująca terapia pemetreksedem i erlotynibem, -ozymertynib (IV linia).				

^ Modyfikacja AOTMIIT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 73. Charakterystyka badań dotyczących zastosowania komparatora (chemioterapia) w leczeniu \geq II linii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI .

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Zhou i wsp. 2014 [18]	Jednośrodkowe badanie retrospektywne, z grupą kontrolną, typu IIID [^] . Opublikowane. Czas trwania badania: włączono dane dotyczące pacjentów leczonych w okresie od marca 2010 roku do marca 2014 roku. Sponsor: granty z National Key Scientific & Technology Support Program: Collaborative innovation of Clinical Research for chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer (NO. 2013BAI09B09). Ocena w skali NOS: wysoka	Pacjenci z rakiem płuca i mutacją w <i>EGFR</i> , którzy poddani byli 3. linii leczenia pemetreksedem w monoterapii lub skojarzeniu z bewacyzumabem. Grupa badana: pemetreksed w monoterapii, w dawce 500 mg/m ² w postaci dożylniej infuzji w cyklu 21-dniowym, wraz z suplementacją kwasem foliowym i witaminą B12 oraz deksametazonem w dawce 4 mg/dobę; N=61. Grupa kontrolna: pemetreksed (500 mg/m ² podawano w drugim dniu, wraz z premedykacją taką jak w przypadku	Brak danych	Nie dotyczy	- odpowiedź na leczenie, - przeżycie całkowite, - przeżycie wolne od progresji, - wskaźnik kontroli choroby.	<u>Kryteria włączenia:</u> - cytologicznie lub histologicznie udokumentowany gruczolakorak płuca oraz mutacja w genie EGFR, - zmiany mierzalne w badaniu tomograficznym, - prawidłowa funkcja serca, nerek i wątroby - brak mielosupresji, - pacjenci po 2 liniach wcześniejszego leczenia; <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		monoterapii) + bewacyzumab (w dawce 7,5 mg/ kg masy ciała w postaci infuzji dożylniej w 1. dniu po chemioterapii); N=55.				
Park i wsp. 2015 [20]	<p>Wieloośrodkowe badanie retrospektywne, z grupą kontrolną, typu IIID[^]. Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: włączono dane dotyczące pacjentów leczonych w okresie od stycznia 2006 do kwietnia 2014.</p> <p>Sponsor: granty z: the Innovative Research Institute for Cell Therapy, Korea (A062260); the National Research Foundation of Korea (2010-0009563).</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka</p>	<p>Pacjenci z NDRP z mutacjami w obrębie genu <i>EGFR</i>, którzy otrzymywali terapię z zastosowaniem EGFR-TKI w ramach I linii leczenia.</p> <p>Grupa badana: pemetrekseid w monoterapii, N=37</p> <p>Grupa kontrolna: dwulekowa chemioterapia oparta na platynie (gemcytabina + cisplatyna/karboplatyna lub taksan + karboplatyna); N=46.</p> <p>W opracowaniu nie przedstawiono informacji o dawkowaniu badanych leków.</p>	<p>Okres leczenia: 2,5 miesiąca (mediana): okres leczenia wśród pacjentów stosujących dwulekową chemioterapię opartą na platynie wynosił 1,6 miesiąca (95%CI: 1,1; 2,5 miesiąca), a w przypadku pacjentów stosujących monoterapię pemetrekseidem: 4,0 miesiąca (95%CI: 2,2; 5,0 miesiąca).</p> <p>Okres obserwacji: nie podano</p>	Nie dotyczy	<p>-przeżycie wolne od progresji [pierwszorzędowy punkt końcowy], -odpowiedź na leczenie, <u>-przeżycie całkowite.</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, -obecność mutacji aktywujących genu <i>EGFR</i> (delecja egzonu 19 lub mutacja punktowa L858R w eksonie 21), -zastosowanie EGFR-TKI (gefitynib lub erlotynib) w ramach I linii leczenia, -niepowodzenie I linii leczenia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.
Schuler i wsp. 2016 [19]	<p>Badanie eksperymentalne z randomizacją, brak informacji o zaślepieniu badania, wieloośrodkowe, podejście do testowanej hipotezy: superiority typ IIA[^].</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: kwiecień 2010 – maj 2011.</p> <p>Sponsor: Boehringer Ingelheim</p>	<p>Pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie NDRP, którzy otrzymali wcześniej ≥ 1 linię chemioterapii i u których wystąpiła progresja po uzyskaniu początkowej kontroli choroby (≥ 12 tygodni) w trakcie terapii erlotynibem lub gefitynibem, a następnie afatynibem; N=202.</p> <p>Grupa badana I: afatynib (40 mg dziennie) plus</p>	<p>Pacjenci byli leczeni do czasu wystąpienia progresji choroby, braku tolerancji leczenia lub wycofania zgody.</p> <p>Mediana czasu ekspozycji na leczenie afatynibem w skojarzeniu z paklitaksemem wynosiła 133 dni, a mediana ekspozycji na wybraną przez badacza chemioterapię</p>	<p>Dalszego udziału w badaniu odmówiło 9,1% pacjentów w grupie stosującej afatynib plus paklitaksel oraz 11,7% pacjentów z grupy stosującej jednoskładnikową chemioterapię.</p>	<p>-przeżycie wolne od progresji [pierwszorzędowy punkt końcowy], -odpowiedź na leczenie, -przeżycie całkowite, -profil bezpieczeństwa, <u>-jakość życia związana ze zdrowiem.</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z nawrotowym/opornym na leczenie NDRP, którzy otrzymali wcześniej ≥ 1 linię chemioterapii i u których wystąpiła progresja po uzyskaniu początkowej kontroli choroby (≥ 12 tygodni) w trakcie terapii erlotynibem lub gefitynibem, a następnie afatynibem -pacjenci w wieku ≥ 18 lat, - stan sprawności 0-2 wg ECOG, -oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni, -pisemna zgoda pacjenta na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Ocena ryzyka wystąpienia błędów systematycznego: niejasne ryzyko wystąpienia błędów systematycznego	paklitaksel (80 mg/m ² raz na tydzień); N=132 Gruba badana II: chemioterapia (monoterapia) wybrana przez badacza, N=60 Dopuszczalne były dwie redukcje dawek stosowanych leków.	(jednolekowa) wynosiła 51 dni.			- brak korzyści klinicznych z monoterapii afatynibem, - nieprawidłowa czynność wątroby, nerek lub zaburzenia hematologiczne.

Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie AURA2 [3].

Cecha	Ozymertynib (N=210)
Wiek w momencie randomizacji (lata)	średnia (SD)
	62·9 (10·9)
Płeć – n (%)	mediana (zakres)
	64 (35–88)
Rasa* – n (%)	męska
	65 (31%)
Palenie tytoniu – n (%)	żeńska
	145 (69%)
	biała
Stopień sprawności chorych według WHO – n (%)	azjatycka
	132 (63%)
	inna
Typ histologiczny nowotworu – n (%)	nigdy
	160 (76%)
Potwierdzenie mutacji T790M	zawsze
	50 (24%)
	0
	83 (40%)
Mutacje EGFR współwystępujące z T790M§	1
	127 (61%)
	gruczolakorak
	200 (95%)
	rak płaskonabłonkowy
2 (1%)	
Mutacje EGFR współwystępujące z T790M§	rak gruczołowy płaskonabłonkowy
	1 (1%)
	inny
	7 (3%)
	208 (99%)‡
Mutacje EGFR współwystępujące z T790M§	Delecja w eksonie 19
	137 (65%)
	Leu858Arg
	67 (32%)
	Gly719X
Mutacje EGFR współwystępujące z T790M§	4 (2%)
	Ser768Ile
	3 (1%)
Mutacje EGFR współwystępujące z T790M§	Insercja w eksonie 20
	1 (1%)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Ozymertynib (N=210)	
Ogólna klasyfikacja choroby – n (%)	miejscowo zaawansowany	12 (6%)
	przerzutowy	198 (94%)
Przerzuty – n (%)	do ośrodkowego układu nerwowego	87 (41%)
	Trzewne	168 (80%)
Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI	Gefitynib	122 (58%)
	Erlotynib	119 (57%)
	Afatynib	38 (18%)
	Dakomitynib	2 (1%)
	Inny	2 (1%)

* rasa inna: rasa czarna lub Afroamerykanie (n = 3), rdzenni mieszkańcy Hawajów lub inni mieszkańcy Pacyfiku (n = 1) i inne (n = 2); †- U dwóch pacjentów początkowo stwierdzono wynik negatywny w badaniach przesiewowych, ale po ponownym badaniu zostali zakwalifikowani do badania; ‡-U jednego pacjenta (1%) wykonano tylko centralny test w kierunku mutacji T790M.

Tabela 75. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie AURAex [9].

Cecha		Ozymertynib		
		Kohorta II linii leczenia N=61	Kohorta ≥III linii leczenia N=140	Łącznie N=201
Wiek w momencie randomizacji (lata)	średnia (SD)	62,6 (10)	60,9 (11)	61,4 (11)
	Mediana (zakres)	61 (45-89)	63 (37-84)	62 (37-89)
Płeć – n (%)	męska	20 (33)	48 (34)	68 (34)
	żeńską	41 (67)	92 (66)	133 (66)
Rasa* – n (%)	biała	24 (41)	52 (37)	76 (38)
	azjatycka	32 (54)	82 (59)	114 (57)
	czarna lub Afroamerykanie	0	1 (1)	1 (<1)
	inna	1 (2)	3 (2)	4 (2)
	nie raportowano	2 (3)	2 (1)	4 (2)
Palenie tytoniu – n (%)	nigdy	41 (67)	93 (66)	134 (67)
	w przeszłości	20 (33)	42 (30)	62 (31)
	aktualnie	0	5 (4)	5 (2)
Stopień sprawności chorych według WHO – n (%)	0	25 (41)	43 (31)	68 (34)
	1	36 (59)	96 (69)	132 (66)
	2	0	1 (1)	1 (<1)†
Typ histologiczny nowotworu – n (%)	Gruczolakorak	60 (98)	135 (96)	195 (97)
	Rak gruczolowy płaskonabłonkowy	0	1 (1)	1 (<1)
	inny	1 (2)	4 (3)	5 (2)
Potwierdzenie mutacji T790M w badaniu centralnym		59 (97)	138 (99)	197 (98)‡

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Ozymertynib			
	Kohorta II linii leczenia N=61	Kohorta ≥III linii leczenia N=140	Łącznie N=201	
Mutacje EGFR współwystępujące z T790M§	Delecja w eksonie 19	44 (72)	98 (70)	142 (71)
	Leu858Arg	16 (26)	35 (25)	51 (25)
	Gly719X	1 (2)	3 (2)	4 (2)
	Ser768Ile	0	3 (2)	3 (1)
	Insercja w eksonie 20	1 (2)	1 (1)	2 (1)
	Tylko T790M	0	5 (4)	5 (2)
Ogólna klasyfikacja choroby - n (%)	przerzutowy	59 (97)	138 (99)	197 (98)
	miejscowo zaawansowany	2 (3)	2 (1)	4 (2)
Przerzuty – n (%)	do ośrodkowego układu nerwowego	14 (23)	60 (43)	74 (37)
	trzewne	50 (82)	123 (88)	173 (86)
Mediana liczby wcześniej zastosowanych terapii (zakres)		1	3 (2-11)	2 (1-11)
Wcześniejsze leczenie	Gefitynib	32 (52)	85 (61)	117 (58)
	Erlotynib	28 (46)	88 (63)	116 (58)
	Afatynib	0 (0)	36 (26)	36 (18)
	Afatynib + cetuksymab		4 (3)	4 (2)
	Dakomitynib	1 (2)	3 (2)	4 (2)
	Inny EGFR-TKI	0	5 (4)	5 (2)
	Dwuskładnikowa chemioterapia oparta na platynie	0	122 (87)	122 (61)
	Dwuskładnikowa chemioterapia oparta na platynie + bewacyzumab	0	25 (18)	25 (12)

* W niektórych krajach zbieranie danych etnicznych jest zabronione; † Odchylenie od protokołu: kryteria włączenia określały, że pacjenci powinni mieć stan sprawności WHO równy 0 lub 1. ‡ Trzech pacjentów ze statusem mutacji EGFR T790M niewykrytym (ujemny) i jeden pacjent, który nie był badany centralnie, przystąpili do badania (istotne odstępstwa od protokołu). Z trzech pacjentów, u których nie wykryto T790M w testach centralnych, jeden miał wykrywalną delecję eksonu 19, jeden miał wykrytą mutację L858R, a jeden delecję eksonu 19 / S768I; § Przerzuty do OUN określano programowo na podstawie danych wyjściowych: pacjenci z przerzutami do OUN, którzy zgłaszali, że odbyli wcześniej radioterapię ukierunkowaną na zmiany zlokalizowane w OUN i / lub osoby, które zgłosiły chirurgiczne wycięcie guza z lokalizacji anatomicznych w obrębie OUN.

Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do analizy zbiorczej wyników z badań AURA2 i AURAex [1].

Cecha	Ozymertynib N=411	
	Wiek w momencie randomizacji (lata)	średnia (SD)
	Mediana (zakres)	63 [35-89]

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Ozymertynib N=411	
Płeć – n (%)	męska	133 (32)
	żeńską	278 (68)
Rasa* – n (%)	biała	148 (36)
	azjatycka	246 (60)
	czarna lub Afroamerykanie	4 (1)
	Inna ^a	7 (2)
Palenie tytoniu – n (%)	nie raportowano	4 (1)
	nigdy	294 (72)
	zawsze	117 (28)
Stopień sprawności chorych według WHO – n (%)	0	151 (37)
	1	259 (63)
	2	1 (<1) ^b
Typ histologiczny nowotworu – n (%)	Gruczolakorak	395 (96)
	Rak płaskonabłonkowy	2 (<1)
	Rak gruczolowy płaskonabłonkowy	2 (<1)
	inny	12 (3)
Mutacje EGFR potwierdzone w badaniu centralnym	T790M	405 (99) ^c
	Delecja w eksonie 19	279 (68)
	Leu858Arg	118 (29)
	Gly719X	8 (2)
	Ser768Ile	6 (1)
	Insercja w eksonie 20	3 (1)
	Tylko T790M	6 (1)
Ogólna klasyfikacja choroby – n (%)	przerzutowy	395 (96)
	miejscowo zaawansowany	16 (4)
Przerzuty – n (%)	do ośrodkowego układu nerwowego	161 (39)
	trzewne	341 (83)
Wcześniejsze leczenie	EGFR-TKI (ogółem)	411 (100)
	Gefitynib	239 (58)
	Erlotynib	235 (57)
	Afatynib	74 (18)
	Afatynib + cetuksymab	7 (2)
	Dakomitynib	6 (1)
	Inny EGFR-TKI	7 (2)
	Terapia EGFR-TKI bezpośrednio przed leczeniem ozymertynibem	317 (77)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha		Ozymertynib N=411
Dwuskładnikowa chemioterapia oparta na platynie		258 (63)

a- rasa inna: rdzenni mieszkańcy Hawajów lub inni mieszkańcy Pacyfiku; b- Odchylenie od protokołu: kryteria włączenia określały, że pacjenci powinni mieć stan sprawności WHO równy 0 lub 1. c- trzech pacjentów ze statusem mutacji EGFR T790M niewykrytym (ujemny) i jeden pacjent, który nie był badany centralnie, przystąpili do badania (istotne odstępstwa od protokołu).

Tabela 77. Charakterystyka wyjściowa subpopulacji pacjentów z przerzutami do OUN, wyszczególnionej w ramach analizy zbiorczej wyników z badań AURA2 i AURAex [4].

Cecha	Ozymertynib	
	Subpopulacja pacjentów z przerzutami do OUN N=50	Populacja ogólna N=411
Wiek (lata) - mediana (zakres)	61 (35-80)	63 [35-89]
Płeć – n (%)	męska	16 (32)
	żeńską	34 (68)
Rasa – n (%)	biała	18 (37)
	azjatycka	31 (63)
	inna	0
	nie raportowano	0
Stopień sprawności chorych według WHO – n (%)	0	11 (22)
	1	38 (76)
	2	1 (2)
Typ histologiczny nowotworu – n (%)	Gruźlakorak	48 (96)
	Rak płaskonabłonkowy	1 (2)
	inny	1 (2)
Mutacje EGFR potwierdzone w badaniu centralnym	Delecja w eksonie 19	33 (66)
	Leu858Arg	15 (30)
	Insercja w eksonie 20	2 (4)
	Tylko T790M	2 (4)
	Gly719X	Nie raportowano
	Ser768Ile	Nie raportowano

* Test wykonano na podstawie materiału pobranego w czasie biopsji wykonanej po potwierdzonej progresji w ostatnim schemacie leczenia; pacjenci z mutacjami EGFR mogą mieć więcej niż jedną mutację; 100% wybranych pacjentów miało mutacje oporności T790M.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa subpopulacji pacjentów pochodzących z Japonii, wyszczególnionej w ramach analizy zbiorczej wyników z badań AURA2 i AURAex [6].

Cecha		Ozymertynib N=81
Wiek w momencie randomizacji (lata)	średnia (SD)	65 (11,5)
	Mediana (zakres)	66 (35-87)
Płeć – n (%)	męska	27 (33,3)
	żeńską	54 (66,7)
Palenie tytoniu – n (%)	nigdy	57 (70,4)
	aktualnie/w przeszłości	24 (29,6)
Stopień sprawności chorych według WHO – n (%)	0	29 (35,8)
	1	52 (64,2)
Typ histologiczny nowotworu – n (%)	Gruczolakorak	77 (95,1)
	Rak płaskonabłonkowy	1 (1,2)
	Rak gruczołowy płaskonabłonkowy	1 (1,2)
	inny	2 (2,5)
Mutacje EGFR potwierdzone w badaniu centralnym	T790M	80 (98,8)*
	Delecja w eksonie 19	56 (69,1)
	Leu858Arg	25 (30,9)
	Insercja w eksonie 20	1 (1,2)
Ogólna klasyfikacja choroby – n (%)	przerzutowy	78 (96,3)
	miejscowo zaawansowany	3 (3,7)
Przerzuty – n (%)	do mózgu	32 (39,5)
	trzewne	37 (45,7)
Wcześniejsze leczenie	Gefitynib	65 (80,2)
	Erlotyynib	41 (50,6)
	Afatynib	1 (1,2)
	Dwuskładnikowa chemioterapia oparta na platynie	62 (76,5)

*Jeden pacjent w badaniu AURA2 nie przeszedł wstępnego badania przesiewowego, pacjent został ponownie zbadany i włączony do badania.

Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu Nie i wsp. 2018 [16]

Cecha		Ozymertynib N=74	Chemioterapia dectaksel + bewacyzumab N = 73
Wiek w latach, średnia (SD)		49,4 (11,9)	48,6 (12,2)
Płeć - n(%)	Mężczyźni	21 (28,4)	22 (30,1)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha		Ozymertynib N=74	Chemioterapia dectaksel + bewacyzumab N = 73
	Kobiety	53 (71,6)	51 (69,9)
Pochodzenie – Chińczycy; n(%)		74 (100%)	73 (100%)
Palenie tytoniu; n(%)			
Nigdy		61 (82,4)	59 (80,8)
W przeszłości		8 (10,8)	10 (13,7)
Obecnie		5 (6,8)	4 (5,5)
Rodzaj/charakterystyka NDRP– n(%)			
Gruczolakorak		68 (91,9)	69 (94,5)
Rak wielkokomórkowy		6 (8,1)	4 (5,5)
Liczba schematów wcześniejszej chemioterapii – n(%)			
3-6 cykli		25 (33,8)	22 (30,1)
>6 cykli		49 (66,2)	51 (69,9)
Wcześniejszy schemat chemioterapii – n(%)			
Karboplatyna/cisplatyna + pemetreksed		27 (36,5)	24 (32,9)
Karboplatyna/cisplatyna + paclitaksel		47 (63,5)	49 (67,1)
Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem EGFR-TKI – n(%)			
Gefitynib		46 (62,2)	41 (56,2)
Erlotynib		28 (37,8)	32 (43,8)
Obecność mutacji – n(%)			
delecja egzonu 19 + T790M		41 (55,4)	39 (53,4)
L858R + T790M		33 (44,6)	34 (46,6)
Stan sprawności wg WHO– n(%)			
0		0	0
1		66 (89,2)	67 (91,8)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Ozymertynib N=74	Chemioterapia dectaksel + bewacyzumab N = 73
2	8 (10,8)	6 (8,2)

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu AURA3 [10]-[15].

Cecha	Ozymertynib N=279	Chemioterapia pemetreksed + cisplatyna/ karboplatyna N = 140
Wiek w latach, mediana (zakres)	62 (25–85)	63 (20–90)
Odsetek kobiet - n(%)	172 (62)	97 (69)
Pacjenci niepalący — n(%)	189 (68)	94 (67)
Pochodzenie / rasa — n(%)†		
Biała	89 (32)	45 (32)
Azjatycka	182 (65)	92 (66)
Inna	8 (3)	3 (2)
Rodzaj/charakterystyka NDRP— n(%)		
Gruźlakorak	232 (83)	122 (87)
Postać przerzutowa	266 (95)	138 (99)
Obecność przerzutów do OUN	93 (33)	51 (36)
Przerzuty w obrębie klatki piersiowej	145 (52)	80 (57)
Obecność mutacji — n(%)		
T790M	275 (99)	138 (99)
delecja egzonu 19	191 (68)	87 (62)
L858R	83 (30)	45 (32)
G719X	4 (1)	2 (1)
S768I	1 (<1)	1 (1)
Insercja w egzonie 20	1 (<1)	2 (1)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Ozymertynib N=279	Chemioterapia pemetrekseid + cisplatyna/ karboplatyna N = 140
Liczba stosowanych wcześniej linii leczenia – n(%)		
1	269 (96)	134 (96)
2	9 (3)	6 (4)
3	1 (<1)	0
Wcześniej stosowane EGFR-TKI – n(%)		
Gefitynib	166 (59)	87 (62)
Erlotynib	96 (34)	49 (35)
Afatynib	20 (7)	4 (3)

Tabela 81. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu Park i wsp. 2015 [20].

Cecha	Ogółem N=83	Dwulekowa chemioterapia opatrta na płatyńie N=46	Pemetrekseid N=37	Wartość p	
Zastosowany schemat leczenia	Gemcytabina i cisplatyna	21 (25,3)	21 (45,7)	-	
	Gemcytabina i karboplatyna	11 (13,2)	11 (23,9)	-	
	Taksan i karboplatyna	14 (16,9)	14 (30,4)	-	
	Pemetrekseid	37 (44,6)	-	37 (100,0)	
Wiek [lata] – mediana (zakres)		62 (43-85)	58 (43-74)	67 (45-85)	< 0,001
Płeć – n(%)	Męska	31 (37,3)	22 (47,8)	9 (24,3)	0,028
	Żeńska	52 (62,7)	24 (52,2)	28 (75,7)	
Pacjenci obecnie palący tytoń – n(%)		23 (27,7)	17 (37,0)	6 (16,2)	0,060
Mutacje w obrębie genu <i>EGFR</i>	Delecja w eksonie 19	56 (67,5)	31 (67,4)	25 (67,6)	0,986
	L858R w eksonie 21	27 (32,5)	15 (32,6)	12 (32,4)	
Rodzaj/charakterystyka NDRP– n(%)	Gruczołakorak	78 (94,0)	45 (97,8)	33 (89,2)	0,208
	Rak gruczołowy płaskonabłonkowy	1 (1,2)	0	1 (2,7)	
	Niedrobnokomórkowy rak płuca (bez dokładniejszej specyfikacji)	4 (4,8)	1 (2,2)	3 (8,1)	
Stan sprawności wg ECOG	0-1	66 (79,5)	34 (73,9)	32 (86,5)	0,308
	2-4	15 (18,1)	10 (21,7)	5 (13,5)	
	Nie oceniono	2 (2,4)	2 (4,4)	0	
Lokalizacja przerzutów – n(%)	Wątroba	8 (9,6)	4 (8,7)	4 (10,8)	-

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Ogółem N=83	Dwulekowa chemioterapia opatrzona na płatyne N=46	Pemetrekسد N=37	Wartość p
Płuca	34 (40,9)	18 (39,1)	16 (43,2)	
Mózg	22 (26,5)	11 (23,9)	11 (29,7)	
Kości	31 (37,4)	15 (32,6)	16 (43,2)	
Węzły chłonne	21 (25,3)	13 (28,3)	8 (21,6)	
Złośliwy wysięk opłucnowy	25 (30,1)	18 (39,1)	7 (18,9)	
Inna	10 (12,1)	6 (13,0)	4 (10,8)	
Leczenie z zastosowaniem EGFR TKI				0,010
Gefitinib	71 (85,5)	35 (76,1)	36 (97,3)	
Erlotinib	12 (14,5)	11 (23,9)	1 (2,7)	
Toksyczność	8 (9,6)	8 (17,4)	0	0,009
Intensywność dawki – mediana (zakres)	0,95 (0,93-0,97)	0,92 (0,89-0,95)	0,98 (0,97-0,10)	< 0,001
PFS dla I linii leczenia z zastosowaniem EGFR TKI (miesiące) – mediana (zakres)	9,2 (8,1-10,8)	8,4 (7,0-10,1)	10,0 (8,2-13,2)	0,379

Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu Schuler i wsp. 2016 [19].

Cecha	Afatynib plus paklitaksel; N = 134	Chemioterapia ^a N= 68
Płeć żeńska, n (%)	65 (48,5)	34 (50,0)
Wiek (lata) – mediana	60,0	60,5
Wyjściowy stan sprawności wg, n (%)		
0	47 (35,1)	14 (20,6)
1	77 (57,5)	46 (67,6)
2	10 (7,5)	8 (11,8)
Rasa, n (%)		
Wschodnioazjatycka^b	52 (38,8)	30 (44,1)
Kaukaska	53 (39,6)	24 (35,3)
Inna	3 (2,2)	2 (2,9)
Nieznana^c	26 (19,4)	12 (17,6)
Palenie tytoniu, n (%)		

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Afatynib plus paklitaksel; N = 134	Chemioterapia ^a N= 68
Nigdy niepalący	71 (53,0)	37 (54,4)
Wypalenie <15 paczko-lat, rzucenie palenia >1 rok przed zdiagnozowaniem	14 (10,4)	10 (14,7)
Aktualnie palący/pozostali byli palacze	49 (36,6)	21 (30,9)
Stopień zaawansowania NDRP w momencie screeningu, n (%)		
IIIb	1 (0,7)	3 (4,4)
IV	133 (99,3)	65 (95,6)
Histologia guza, n (%)		
Gruczolakorak	113 (84,3)	61 (89,7)
Rak płaskonabłonkowy	11 (8,2)	6 (8,8)
Inny	10 (7,5)	1 (1,5)
Status mutacji aktywującej EGFR, potwierdzony centralnie, n (%)		
Pozywtywny	6 (4,5)	3 (4,4)
Negatywny	2 (1,5)	3 (4,4)
Wyższe kryteria wzbogacenia klinicznego,^d n (%)		
Tak	78 (58,2)	42 (61,8)
Nie	56 (41,8)	26 (38,2)
Wcześniejsza terapia EGFR TKI, n (%)		
Erlotynib	96 (71,6)	47 (69,1)
Gefitynib	32 (23,9)	16 (23,5)
Oba	6 (4,5)	5 (7,4)
Linia, w której zastosowano wcześniejszą chemioterapię, n (%)		
0	5 (3,7)	2 (2,9)
1	41 (30,6)	12 (17,6)
2	39 (29,1)	28 (41,2)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Afatynib plus paklitaksel; N = 134	Chemioterapia ^a N= 68
>2	49 (36,6)	26 (38,2)
Wcześniejsze leczenie pemetreksedem, n (%)		
Tak	72 (53,7)	39 (57,4)
Nie	62 (46,3)	29 (42,6)
Wcześniejsze leczenie taksanem, n (%)		
Tak	67 (50,0)	38 (55,9)
Nie	67 (50,0)	30 (44,1)

a-paklitaksel (35,0%), docetaksel (15,0%), pemetreksed (26,7%), winorelbina (8,3%), gemcytabina (6,7%), karboplatyna (1,7%), chemioterapia nie zdefiniowana w protokole (6,7%); b- Chiny, Tajwan lub Korea; c- ze względu na lokalne przepisy, które nie zezwalały na gromadzenie takich informacji; d - zdefiniowane jako wystąpienie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie wcześniejszym TKI EGFR lub ≥ 48 tygodni leczenia wcześniejszym TKI EGFR.

Tabela 83. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu Zhou i wsp. 2014 [18].

Cecha	Pemetreksed + bevacyzumab, N=55	Pemetreksed, N=61
Wiek [lata] - mediana [zakres]	58 [38-78]	59 [38-79]
Płeć – n(%)		
Męska	24 (43,64)	29 (47,54)
Żeńska	31 (56,36)	32 (52,46)
Pacjenci palący tytoń	5 (9,09)	8 (13,11)
Stopień nasilenia nowotworu		
III B	7 (12,73)	8 (13,11)
IV	48 (87,27)	53 (86,89)
Stan sprawności wg ECOG		
1	41 (74,55)	45 (73,77)
2	14 (25,45)	16 (26,23)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Pemetreksed + bevacyzumab, N=55	Pemetreksed, N=61
Leki stosowane w ramach I i II linii leczenia		
I linia: gemcytabina + cisplatyna; II linia: EGFR-TKI	29 (52,73)	34 (55,74)
I linia: EGFR-TKI, II linia: gemcytabina + cisplatyna	26 (47,27)	27 (44,26)
Status mutacji w obrębie genu <i>EGFR</i>		
Delecja w egzonie 19	35 (63,64)	38 (62,30)
L858R w egzonie 21	17 (30,91)	20 (32,79)
Inne	3 (5,45)	3 (4,92)

Tabela 84. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Cao i wsp., 2019 [21]-[22].

Cecha	Ozymertynib, N=74	
Wiek; mediana (zakres) [lata]	58 (28–84)	
Płeć męska; n (%)	25 (33,7%)	
Płeć żeńska; n (%)	49 (66,3%)	
Palenie tytoniu; n (%)	Tak	8 (10,8%)
	Nigdy	66 (90,2%)
IV stadium zaawansowania nowotworu; n (%)	74 (100%)	
Obecność przerzutów do OUN; n (%)	19 (25,6%)	
Wcześniejsze leczenie n (%)	EGFR-TKI	74 (100,0%)
	Chemioterapia	25 (33,7%)
	Leczenie skojarzone	1 (1,3%)
Wcześniejsze linie leczenia; n (%)	≤2	12 (16,2%)
	3	38 (51,5%)
	≥4	24 (32,3%)
Stan sprawności ogólnej według WHO; n (%)	0	15 (20,3%)
	1	52 (70,3%)
	2	7 (9,5%)
Metoda oznaczenia mutacji T790M; n (%)	PCR	48 (64,8%)
	NGS	26 (35,1%)
Rodzaj próbki do oznaczenia mutacji; n (%)	Krew	16 (21,6%)
	Tkanka	58 (78,3%)

OUN - ośrodkowy układ nerwowy; NGS - ang. next generation sequencing; PCR - ang. polymerase chain reaction; EGFR-TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu; WHO - World Health Organization

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 85. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Eide i wsp., 2020 [23].

Cecha	Ozymertynib		
	Ogółem, N=199	T790M-dodatnie, N=120	T790M-ujemne, N=52
Wiek; mediana (zakres) [lata]	66 (33–90)	65 (38–86)	69 (33–90)
Płeć męska; n (%)	60 (30%)	35 (29%)	17 (33%)
Płeć żeńska; n (%)	139 (70%)	85 (71%)	35 (67%)
Stan sprawności ogólnej według ECOG; n (%)	0	64 (32%)	40 (33%)
	1	102 (51%)	58 (48%)
	2	30 (15%)	20 (17%)
	Brak danych	3 (2%)	2 (2%)
Palenie tytoniu; n (%)	Nigdy	104 (52%)	64 (53%)
	W przeszłości	81 (41%)	49 (41%)
	Aktualnie	14 (7%)	7 (6%)
Typ histologiczny raka płuca; n (%)	Gruźlakorak	197 (99%)	120 (100%)
	Rak płaskonabłonkowy	1 (< 1%)	0 (0%)
	Inny	1 (< 1%)	0 (0%)
Typ mutacji w genie <i>EGFR</i> w momencie włączenia do badania; n (%)	Exon 18	5 (3%)	3 (3%)
	Exon 19	105 (53%)	79 (66%)
	Exon 20 excl T790M	4 (2%)	1 (1%)
	Exon 21	51 (26%)	28 (23%)
	T790M	120 (60%)	120 (100%)
	Nieznany	27 (14%)	-
Stopień zaawansowania nowotworu; n (%)	IIIB	2 (1.0%)	0 (0%)
	IV	197 (99%)	120 (100%)
Przerzuty ; n (%)	Do OUN	47 (24%)	29 (24%)
	W obrębie klatki piersiowej	196 (99%)	119 (99%)
	Poza klatkę piersiową, trzewne	68 (34%)	45 (38%)
	Kości	96 (48%)	60 (50%)
Wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI w pierwszej linii; n (%)	Erlotinib	127 (64%)	84 (70%)
	Gefitynib	57 (29%)	27 (23%)
	Afatynib	15 (8%)	9 (8%)
Wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI w drugiej linii; n (%)	Erlotinib	19 (10%)	11 (9%)
	Gefitynib	7 (4%)	5 (4%)
	Afatynib	24 (12%)	13 (11%)
Wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI w trzeciej linii; n (%)	Erlotinib	4 (2%)	2 (2%)
	Gefitynib	0 (0%)	0 (0%)
	Afatynib	2 (1%)	1 (1%)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Ozymertynib		
	Ogółem, N=199	T790M-dodatnie, N=120	T790M-ujemne, N=52
Liczba wcześniejszych systemowych terapii, w tym TKI, chemioterapia i inne; n (%)	1	89 (45%)	55 (46%)
	2	67 (34%)	39 (33%)
	≥3	43 (22%)	26 (22%)
			11 (21%)

ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; OUN - ośrodkowy układ nerwowy; EGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu.

Tabela 86. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Santos i wsp., 2018 [24].

Cecha	Ozymertynib	
	Ogółem, N=248	Chorzy w wieku ≥75 lat, N=58
Wiek; mediana (zakres) [lata]	65 (31–91)	79 (75–91)
Płeć męska; n (%)	77 (31%)	16 (28%)
Płeć żeńska; n (%)	171 (69%)	42 (72%)
Rasa; n (%)	Biała	175 (71%)
	Afro-amerykańska	12 (5%)
	Azjatycka	51 (21%)
	Inna	10 (4%)
Wcześniejsza terapia; n (%)	Erlotynib	236 (95%)
	Afatynib	70 (28%)
	Karboplatyna + pemetreksed	68 (27%)
	Rociletynib	36 (15%)
	Pemetreksed	25 (10%)
	Cisplatyna + pemetreksed	25 (10%)

Tabela 87. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Bitar i wsp., 2018 [25].

Cecha	Ozymertynib, N=15
Wiek; mediana (zakres) [lata]	60 (48-74)
Płeć męska; n	4
Płeć żeńska; n	11
Rozpoznanie gruczolakoraka w IV stadium zaawansowania n (%)	15 (100%)
Palenie tytoniu; n	Nigdy
	W przeszłości
Mutacje w genie <i>EGFR</i> w momencie diagnozy; n	Exon 19 del
	L858R
Wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI; n (%)	15 (100%)

EGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 88. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Planchard i wsp., 2016 [26].

Cecha		Ozymertynib, N=364
Wiek; mediana (zakres) [lata]		68 (28–92)
Płeć męska; %		32,9%
Płeć żeńska; %		67,1%
Palenie tytoniu; %	Nigdy	77,5%
	W przeszłości	19,6%
	Aktualnie	1,8%
Stan sprawności ogólnej według ECOG; %	0-1	82,6%
	≥2	17,4%
Mutacje w genie <i>EGFR</i> w momencie diagnozy; %	Exon 19 del	66,7%
	L858R	27,7%
	T790M de novo	10,5%
	inne	4,8%
Rodzaj próbki do oznaczenia mutacji T790M po progresji w wyniku leczenia za pomocą EGFR-TKI; %	Guz pierwotny/ zmiana przerzutowa	32,7%
	Zmiana przerzutowa	34,4%
	Płyn opłucnowy	2,8%
	ctDNA z osocza krwi	25,0%
	Połączenie ww, materiałów	5,1%
	Płyn opłucnowy + osocze krwi	0,6%

ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; EGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu.

Tabela 89. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Jakopovic i wsp., 2017 [27], [28].

Cecha		Ozymertynib, N=11 [27]	Ozymertynib, N=8 [28]
Wiek; mediana (zakres) [lata]		64 (54-82)	62 (54-82)
Płeć męska; n		3	4
Płeć żeńska; n		9	4
Rozpoznanie gruczolakoraka w IV stadium zaawansowania; n (%)		11 (100%)	8 (100%)
Palenie tytoniu; n	Nigdy	7	4
	W przeszłości	4	4
Mutacje w genie <i>EGFR</i> ; n	Exon 19 del	10	8
	L858R	1	
Rodzaj próbki do oznaczenia mutacji T790M; n (%)	Tkanka guza	11 (100%)	8 (100%)
Wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI; n (%)		11 (100%)	8 (100%)

EGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W abstrakcie konferencyjnym Shimada i wsp., 2017 [29] nie opisano charakterystyki 8 pacjentów włączonych do badania retrospektywnego, poza informacją, że 7 pacjentów stosowało ozymertynib i wszyscy mieli rozpoznanie gruczolakoraka płuca i byli wcześniej leczeni za pomocą EGFR-TKI oraz standardowej chemioterapii.

Tabela 90. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Tan i wsp., 2017 [30].

Cecha		Ozymertynib, N=52
Wiek; mediana (zakres) [lata]		58 (35-76)
Palenie tytoniu - nigdy; %		80,7%
Stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG; %		89,5%
Rozpoznanie gruczolakoraka płuca; %		96,5%
Mutacje w genie <i>EGFR</i> ; exon 19 del lub L858R; %		87,8%
Przerzuty do OUN w momencie rozpoczęcia terapii ozymertynibem; n (%)		30 (53%)
Mediana linii leczenia w czasie stosowania ozymertynibu; mediana (zakres)		3 (2-9)
Rodzaj próbki do oznaczenia mutacji T790M; n	Tkanka guza	43
	Osocze krwi	25
	Tkanka guza + osocze	17

ECOG – ang, *Eastern Cooperative Oncology Group*; OUN- ośrodkowy układ nerwowy.

Tabela 91. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Noronha i wsp., 2017 [31].

Cecha		Ozymertynib, N=13
Płeć męska; n		5
Płeć żeńska; n		8
Palenie tytoniu; n	Nigdy	11
Mutacje w genie <i>EGFR</i> w momencie diagnozy; n (%)	Exon 19 del	6 (46%)
	L858R	6 (46%)
	T790M	1 (8%)
Wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI (gefitynib/ erlotynib); n		12
Czas stosowanie EGFR-TKI przed terapią ozymertynibem; mediana (zakres) [miesiące]		11,2 (4,6-20,8)
Wcześniejsze stosowanie ≥ 2 linii leczenia; n		10

EGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 92. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Zhou i wsp., 2017 [32].

Cecha		Ozymertynib, N=171
Wiek; mediana (zakres) [lata]		60 (26–82)
Płeć żeńska; %		68%
Palenie tytoniu - nigdy; %		78%
Narodowość chińska: %		87%
Mutacje w genie <i>EGFR</i> ; %	exon 19 del	64%
	L858R	35%
Przerzuty do OUN w momencie rozpoczęcia terapii ozymertynibem; %		37%

OUN- ośrodkowy układ nerwowy.

Tabela 93. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Ohe i wsp., 2020 [33]-[34].

Cecha		Ozymertynib, N= 3 578
Wiek; n (%)	<65 lat	1 005 (28,1%)
	≥65 lat	2 573 (71,9%)
Płeć męska; n (%)		1 207 (33,7%)
Płeć żeńska; n (%)		2 371 (66,3%)
Wskaźnik masy ciała (BMI); n (%)	<18,5	883 (24,7%)
	≥18,5–<25	2 023 (56,5%)
	≥25–<30	355 (9,9%)
	≥30	45 (1,3%)
	Brak danych	272 (7,6%)
Palenie tytoniu; n (%)	Nie	2 513 (70,2%)
	Tak	1 063 (29,7%)
	Brak danych	2 (0,1%)
Stan sprawności ogólnej według WHO; n (%)	PS ≤1	2 904 (81,2%)
	PS ≥2	674 (18,8%)
Wcześniejsze linie leczenia; n (%)	≤3	1 794 (50,1%)
	≥4	1 760 (49,2%)
	Brak danych	24 (0,7%)
Stopień zaawansowania nowotworu; n (%)	IIIB	142 (4,0%)
	IV	3 086 (86,2%)
	Inny	350 (9,8%)
Typ histologiczny nowotworu w czasie diagnozy; n (%)	Gruczolakorak	3 524 (98,5%)
	Rak płaskonabłonkowy	29 (0,8%)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Ozymertynib, N= 3 578	
Rak wielkokomórkowy	5 (0,1%)	
	Inne	26 (0,7%)
Wcześniejsze leczenie; n (%)	Nie	38 (1,1%)
	Tak	3 540 (98,9%)
	EGFR-TKI	3 492 (97,6%)
	Gefitynib	2 471 (69,1%)
	Erlotynib	1 750 (48,9%)
	Afatynib	1 138 (31,8%)
	Chemioterapia	2 271 (63,5%)
	Immunoterapia; inhibitory punktów kontrolnych	288 (8,0%)
	Inne	1 204 (33,7%)
	Nie	2 458 (68,7%)
	Tak	1 120 (31,3%)
Wcześniejsza radioterapia płuca; n (%)	Nie	1 120 (31,3%)
	Tak	253 (7,1%)
Wykonanie testu na mutacje w genie <i>EGFR</i> i rodzaj próbki; n (%)	Nie	5 (0,1%)
	Brak danych	9 (0,3%)
	Tak	3 564 (99,6%)
	Próbka histologiczna płuca	1 487 (41,6%)
	Próbka cytologiczna płuca	365 (10,2%)
	Narząd inny niż płuco	733 (20,5%)
	Osocze	335 (9,4%)
	Inna próbka płynna	759 (21,2%)
Mutacje w genie <i>EGFR</i>; n (%)	T790M	3 466 (96,9%)
	Exon 19 deletion	1 761 (49,2%)
	L858R	1 243 (34,7%)
	Inne	88 (2,5%)

WHO – ang. *World Health Organization*; EGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 94. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Remon i wsp., 2017 [35].

Ozymertynib, N=18								
Pacjent	Płeć	Wiek	Mutacja w <i>EGFR</i>	T790M frakcja alleliczna	Wcześniejsze leczenie systemowe	Wcześniejsze <i>EGFR</i> -TKI	Inne mutacje	Ostatnia terapia przed ozymertynibem
1	M	51	Del19	0.41	3	1	TP53 (P151X, R273H)	Erlotynib
2	F	56	Del19	15.96	3	2	TP53 (Q331*, V225A)	Erlotynib
3	M	54	Del19	0.86	3	1	TP53 (R337C) STK11 (P179L)	Erlotynib - bewacyzumab
4	F	37	Del19	1.06	3	2	TP53 (Q165*)	Erlotynib
5	M	67	Del19	1.60	4	2	CTNBB1 (S37S)	Pemetreksed + cisplatyna
6	F	83	Del19	6.96	2	2	CTNBB1 (S33C)	Erlotynib
7	F	67	Del19	19.60	1	1	CDKN2A (frameshift) TP53 (frameshift)	Erlotynib
8	F	70	L858R	0.25	2	1	NRAS (A59G)	
9	F	66	L858R	0.07	10	3	-	Erlotynib
10	F	81	L858R	5.38	4	3	TP53 (P60X, splice) PIK3CA (E545K)	Pemetreksed
11	F	70	Del19	0.31	3	1	TP53 (R282W)	Pemetreksed
12	F	58	Del19	0.24	6	2	-	Erlotynib
13	F	54	Del19	2.24	3	2	-	Pemetreksed+karboplatyna
14	F	59	Del19	0.14	2	1	TP53 (I232S)	Gefitynib
15	F	67	L858R	0.30	3	1	EGFR (K860I)	Erlotynib
16	M	61	Del19	0.70	5	3	TP53 (E343*, C238Y, C135X)	Afatynib
17	F	54	Del19	3.95	2	1	TP53 (R249S)	Gefitynib
18	F	65	Del19	0.68	1	1	CTNBB1 (S37C)	Gefitynib

EGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu.

W abstrakcie konferencyjnym Lai i wsp., 2018 [36] nie opisano charakterystyki 71 pacjentów włączonych do badania.

Tabela 95. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Nanjo i wsp. 2018 [38].

Cecha		Ozymertynib N=13
Wiek (lata) - mediana (zakres)		67 (54–79)
Płeć	Płeć męska; n(%)	5 (38%)
	Płeć żeńska; n(%)	8 (62%)
Palenie tytoniu – n(%)	Nigdy	7 (54%)
	Obecnie/ w przeszłości	6/0 (46%)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Typ histologiczny – gruczolakorak; n(%)		13 (100%)
Mutacja aktywująca w obrębie genu <i>EGFR</i>; n(%)	Del-19	10 (77%)
	L858R	3 (23%)
Liczba wcześniej stosowanych schematów leczenia - mediana (zakres)		4 (3–8)
Liczba wcześniej stosowanych schematów leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI - mediana (zakres)		2 (1–3)
Wcześniejsza radioterapia całego mózgu – n(%)	Tak	3 (23%)
	Nie	10 (77%)
Terapia przeciw obrzękom mózgu – n(%)	Sterydy / glicerol	7 (54%)
	Brak	6 (46%)

Tabela 96. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Auliac i wsp., 2019 [39]-[40].

Cecha		Ozymertynib, N= 205
Wiek; średnia (SD) [lata]		69,6 (11,2)
Płeć żeńska; n (%)		141 (68,8%)
Rasa; n (%)	Kaukaska	163 (83,6%)
	Azjatycka	14 (7,2%)
	Inne	18 (9,2%)
	Brak danych	10
Palenie tytoniu; n (%)	Aktualnie	12 (6,0%)
	W przeszłości	45 (22,5%)
	Nigdy	143 (71,5%)
	Brak danych	5
Stan sprawności ogólnej według ECOG; n (%)	0	52 (31,9%)
	1	85 (52,1%)
	≥2	26 (16,0%)
	Brak danych	42
Rozpoznanie histologiczne nowotworu; n (%)	Gruczolakorak	198 (97,5%)
	Rak wielkokomórkowy	4 (2,0%)
	Rak płaskonabłonkowy	1 (0,5%)
	Brak danych	2
Stopień zaawansowania nowotworu; n (%)	Stadium IV	174 (87,9%)
	Brak danych	7
Potwierdzenie mutacji w genie <i>EGFR</i> w pierwotnej próbce; n (%)	W momencie diagnozy	193 (97,5%)
	W czasie okresu obserwacji	5 (2,5%)
	Brak danych	7
Mutacje w genie <i>EGFR</i>; n (%)	T790M de novo	20 (10,5%)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha		Ozymertynib, N= 205
	L858R	58 (30,4%)
	Exon 19 deletion	127 (66,5%)
	G719X	6 (3,1%)
	S768I	1 (0,5%)
	V774M	1 (0,5%)
	Brak danych	14
Inne mutacje potwierdzone w czasie diagnozy; n (%)	łącznie	5 (2,6%)
	ALK	1
	BRAF	1
	Brak danych	3

ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Tabela 97. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Auliac i wsp., 2019 [41].

Cecha		Ozymertynib, N= 43
Wiek [lata]	Średnia (SD)	84,6 (3,1)
	Min - Max	80–92
Płeć żeńska; n (%)		39 (90,7%)
Rasa; n (%)	Kaukaska	40 (95,2%)
	Azjatycka	2 (4,8%)
	Brak danych	1
Palenie tytoniu; n (%)	Aktualnie	1 (2,4%)
	W przeszłości	3 (7,1%)
	Nigdy	38 (90,5%)
	Brak danych	1
Stan sprawności ogólnej według ECOG; n (%)	0	12 (34,3%)
	1	18 (51,4%)
	2	5 (14,3%)
	Brak danych	8
Rozpoznanie gruczolakoraka płuca; n (%)		43 (100%)
IV stadium zaawansowania nowotworu; n (%)		33 (80,4%)
Rodzaj pierwotnej próbki do oznaczenia mutacji w genie <i>EGFR</i>; n (%)	Guz pierwotny	25 (64,1%)
	Zmiana przerzutowa	10 (25,6%)
	Płyn opłucnowy	3 (7,7%)
	Osocze (cDNA guza)	1 (2,6%)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha		Ozymertynib, N= 43
Mutacje w genie <i>EGFR</i> ; n (%)	Brak danych	4
	Exon 19 deletion	24 (60,0%)
	L858R	13 (32,5%)
	T790M de novo	7 (17,5%)
	G719X	2 (5,0%)
	Brak danych	3

ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Tabela 98. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Oh i wsp., 2019 [42].

Cecha		Ozymertynib, N= 23
Wiek mediana (IQR)		59,0 (51,0–67,0)
Płeć męska; n (%)		10 (43,5%)
Płeć żeńska; n (%)		13 (56,5%)
Pochodzenie azjatyckie; n (%)		23 (100,0%)
Stan sprawności ogólnej; n (%)	0-1	17 (73,9%)
	2-4	6 (26,1%)
Mutacje w genie <i>EGFR</i> ; n (%)	T790M	23 (100,0%)
	T790M + Exon 19 deletion	17 (73,9%)
	T790M + L858R	6 (26,1%)
Obecność przerzutów; n (%)	Ogółem	23 (100,0%)
	W OUN	9 (39,1%)
	Poza klatką piersiową	21 (91,3%)
Wcześniejsze linie leczenia systemowego; n (%)	1	9 (39,1%)
	2	7 (30,4%)
	≥3	7 (30,4%)
Liczba stosowanych wcześniej EGFR-TKI; n (%)	1	18 (78,3%)
	2	5 (21,7%)
Wcześniejsze leczenie za pomocą EGFR-TKI; n (%)	Gefitynib	14 (60,9%)
	Erlotynib	3 (13,0%)
	Afatynib	1 (4,3%)
	Gefitynib, erlotynib	3 (13,0%)
	Gefitynib, olmutynib	2 (8,7%)

OUN - ośrodkowy układ nerwowy; EGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu.

Tabela 99. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Nakao i wsp. 2020 [37].

Cecha		Ozymertynib N=36 n (%)
Płeć	Męska	13 (36,1)
	Żeńska	23 (63,9)
Wiek	Mediana (zakres)	80 (75–92)
	≥80 lat	52,8 %
	>85 lat	11,1 %
Stan sprawności	0	8 (22,2)
	1	28 (77,8)
Histologia nowotworu	Guczolakorak	35 (97,2)
	guczolakorak + NDRP	1 (2,8)
Stopień zaawansowania choroby	IIIB	1 (2,8)
	IV	25 (69,4)
	Nawrót po resekcji	10 (27,8)
Mutacje w obrębie genu <i>EGFR</i>	T790M	36 (100,0)
	Delecja w egzonie 19	22 (61,1)
	L858R	11 (30,6)
	G719X	1 (2,8)
Pacjenci palący tytoń w przeszłości		11(30,6)
Wcześniejsze leczenie	Zabieg operacyjny	12 (33,3)
	Chemioterapia	13 (36,1)
	EGFR-TKI ogółem	36 (100,0)
	Afatynib	5 (13,9)
	Erlotynib	10 (27,8)
	Gefitynib	21 (58,3)
	Radioterapia	10 (27,8)
	Drenaż klatki piersiowej	4 (11,1)
Lokalizacja przerzutów	Płuca	18 (50,0)
	Rozsianie do opłucnej	12 (33,3)
	Mózg	15 (41,7)
	Kości	12 (33,3)
	Wątroba	8 (22,2)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 100. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Mu i wsp., 2019 [43].

Cecha	Ozymertynib		
	Ogółem, N=94	II linia leczenia, N=56	≥III linia leczenia, N=38
Wiek; mediana (zakres) [lata]	59 (33–86)	60 (41–86)	58 (33–86)
Płeć męska; n (%)	38 (40,4%)	24 (42,9%)	14 (36,8%)
Płeć żeńska; n (%)	56 (59,6%)	32 (57,1%)	24 (63,2%)
Stan sprawności ogólnej według ECOG; n (%)	0	53 (56,4%)	32 (57,1%)
	1	34 (36,2%)	21 (37,5%)
	2	7 (7,4%)	3 (5,4%)
Palenie tytoniu; n (%)	Nigdy	75 (79,8%)	44 (78,6%)
	W przeszłości/ aktualnie	19 (20,2%)	12 (21,4%)
Typ histologiczny raka płuca; n (%)	Gruzołakorak	92 (97,9%)	56 (100,0)
	Rak płaskonabłonkowy	1 (1,1%)	0 (0,0%)
	Rak gruczolowy płaskonabłonkowy	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Wcześniejsze leczenie; n (%)	Gefitynib	48 (51,1%)	28 (50,0%)
	Erlotynib	25 (26,6%)	16 (28,6%)
	Ikotynib	29 (30,9%)	14 (25,0%)
	Afatynib	5 (5,3%)	0 (0,0%)
	Awitynib	3 (3,2%)	0 (0,0%)
	Chemioterapia	36 (38,3%)	7 (12,5%)
Rodzaj próbki do oznaczenia mutacji; n (%)	Tkanka	20 (21,3%)	11 (19,6%)
	Osocze	67 (71,3%)	41 (73,2%)
	Płyn mózgowo-rdzeniowy	3 (3,2%)	2 (3,6)
	Płyn opłucnowy	2 (2,1%)	2 (3,6%)
	Brak	2 (2,1%)	0 (0,0%)
Status mutacji w genie <i>EGFR</i>; n (%)	T790M(+)	77 (81,9%)	46 (82,1%)
	T790M(+)+ exon19del(+)	33	19
	T790M(+)+ L858R(+)	39	24
	T790M(+)+ exon19del/L858R(-)	5	3
	T790M(-)	15 (16,0%)	10 (17,9%)
	T790M(-)+ exon19del(+)	2	2
	T790M(-)+ L858R(+)	7	5
Progresja choroby przed stosowaniem ozymertynibu; n (%)	Tylko wewnątrzczaszkowa	20 (21,3%)	10 (17,9%)
	Inne umiejscowienie	74 (78,7)	46 (82,1)

ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 101. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Nakashima i wsp., 2019 [44].

Cecha		Ozymertynib, N= 30
Wiek; mediana (zakres) [lata]		66 (39–89)
Płeć męska; n		8
Płeć żeńska; n		22
Stan sprawności ogólnej według ECOG; n	2	24
	3	6
	4	0
Palenie tytoniu; n	Aktualnie lub w przeszłości	10
	Nigdy	20
Przerzuty do OUN; n	Tak	19
	Nie	11
Rozpoznanie gruczolakoraka; n		30
Wcześniejsza terapia za pomocą EGFR-TKI; n	Gefitynib	17
	Erlotynib	17
	Afatynib	6
Liczba wcześniejszych linii leczenia nowotworu w stadium zaawansowanym; mediana (zakres)		2 (1-11)
Rodzaj mutacji w genie <i>EGFR</i> ; n	Exon 19 deletion	16
	L858R	13
	Exon 18 G719X + 20 S768I	1
Rodzaj próbki do oznaczenia mutacji T790M; n	Tkanka guza	23
	Krew	2
	Tkanka guza + krew	5

ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; EGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu.

Tabela 102. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Schmid i wsp., 2019 [45].

Cecha		Ozymertynib, N= 62
Wiek; mediana		62
Płeć męska; n (%)		18 (36%)
Płeć żeńska; n (%)		32 (64%)
Stan sprawności ogólnej według ECOG; n (%)	0	25 (50%)
	1	18 (36%)
	2	5 (10%)
	3	2 (4%)
Palenie tytoniu; n (%)	Aktualnie	6 (12%)
	W przeszłości	16 (32%)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha		Ozymertynib, N= 62
	Nigdy	26 (52%)
Przerzuty do OUN przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem; n (%)	Obecne i leczone	15 (30%)
	Obecne i nieleczone	7 (14%)
	Nieobecne	28 (56%)
Stopień zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania; n (%)	II	1 (2%)
	IIIA	2 (4%)
	IVA	5 (10%)
	IVB	42 (84%)
Wcześniejsze linie leczenia; n (%)	1	22 (44%)
	2	17 (34%)
	3	4 (8%)
	4	4 (8%)
	6	1 (2%)
	7	2 (4%)
	Pierwotny typ mutacji w genie <i>EGFR</i>; n (%)	Deletion Exon 19
L858R		12 (24%)
Inne		1 (2%)
Rodzaj próbki do oznaczenia mutacji T790M; n (%)	Płynna biopsja	14 (28%)
	Tkanka guza	36 (72%)
	Nie	46 (92%)
Nowe mutacje, inne niż T790M potwierdzone przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem; n (%); rodzaje mutacji	Tak: p.E746_A750 Exon 19 deletion p.K757 N exon 19 CTNNB1 p.Ser33Phe + fuzja FGFR1 Amplifikacja EGFR, MET i FGFR4-	4 (8%)

ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*. OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

Tabela 103. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Kishikawa i wsp., 2020 [46].

Cecha		Ozymertynib, N= 56
Wiek; mediana (zakres)		69,5 (39–91)
Wiek; n (%)	<75 lat	35 (62,5%)
	≥75 lat	21 (37,5%)
Płeć męska; n (%)		17 (30,4%)
Płeć żeńska; n (%)		39 (69,6%)
Stan sprawności ogólnej według ECOG; n (%)	0	16 (28,6%)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha		Ozymertynib, N= 56
	1	31 (55,3%)
	2	7 (12,5%)
	3	2 (3,6%)
	4	0 (0,0%)
Palenie tytoniu; n (%)	Nigdy	34 (60,7%)
	W przeszłości/ aktualnie	21 (37,5%)
	Brak danych	1 (1,8%)
Stopień zaawansowania nowotworu; n (%)	IIIB	4 (7,1%)
	IV	41 (73,2%)
	Pooperacyjny nawrót	11 (19,6%)
	Przerzuty do OUN	20 (35,7%)
Typ histologiczny nowotworu w czasie pierwotnej diagnozy; n (%)	Gruczolakorak	55 (98,2%)
	Gruczolakorak i rak wielkokomórkowy	1 (1,8%)
Typ mutacji w genie <i>EGFR</i> w czasie pierwotnej diagnozy; n (%)	Exon 19 deletion	28 (50,0%)
	L858R	28 (50,0%)
	T790M de novo	2 (3,6%)
Rodzaj próbki do oznaczenia mutacji T790M; n (%)	Tkankowa	36 (64,3%)
	Cytologiczna	11 (19,6%)
	Osocze	5 (8,9%)
	Tkanka i osocze	2 (3,6%)

ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; OUN - ośrodkowy układ nerwowy.

Tabela 104. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania So i wsp., 2020 [47].

Cecha		Ozymertynib, N= 37
Wiek; mediana (zakres) [lata]		64,2 (43,4–85,2)
Płeć żeńska; n (%)		25 (68%)
Pochodzenie etniczne; n (%)	Azjatyckie (południowo-wschodnie)	16 (43%)
	Europejskie (Nowa Zelandia)	13 (35%)
	Mieszkańcy wysp pacyficznych	6 (16%)
	Indyjskie	2 (5%)
	Maoryskie (Nowa Zelandia)	0 (0%)
Palenie tytoniu; n (%)	Nigdy	28 (76%)
	W przeszłości	8 (20%)
	Aktualnie	1 (3%)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha		Ozymertynib, N= 37
Stopień zaawansowania nowotworu; n (%)	Przerzuty do OUN	10 (27%)
	IIIIB	5 (13%)
	IV	32 (86%)
Typ histologiczny nowotworu; n (%)	Gruczolakorak	36 (97%)
	Rak płaskonabłonkowy gruczolowy	1 (3%)
Mutacje w genie <i>EGFR</i> ; n (%)	Exon 19 del	24 (65%)
	L858R	8 (22%)
	S7681	1 (3%)
	T790M de novo	4 (11%)
	Podwójna mutacja	4 (11%)
Metoda wykonania testów na mutacje w genie <i>EGFR</i> ; n (%)	Biopsja guza	30 (81%)
	Analiza osoczkowego ctDNA	6 (16%)
	Cytologia opłucnowa	1 (3%)
Liczba wcześniejszych linii leczenia; n (%)	0	1 (3%)
	1	27 (73%)
	2	6 (16%)
	+3	3 (8%)
Rodzaj wcześniejszego leczenia; n (%)	TKI pierwszej generacji	36 (97%)
	TKI drugiej generacji	2 (5%)
	Chemioterapia	8 (21%)

OUN - ośrodkowy układ nerwowy; EGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu. ctDNA – krążące DNA z osocza krwi.

Tabela 105. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Imamura i wsp., 2020 [48].

Cecha		Ogółem chorzy włączeni do badania, N=525	Chorzy, którzy faktycznie otrzymali ozymertynib, N=147
Wiek; średnia (zakres) [lata]		67,0 (35–89)	66,7 (38–87)
Płeć męska; n		174	50
Płeć żeńska; n		351	97
Stan sprawności ogólnej; n	0	229	33
	1	258	91
	2	31	17
	3	4	4
	Nieznany	3	2
Mutacje w genie <i>EGFR</i> ; n	Exon19 del	266	89
	L858R	235	58

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha		Ogółem chorzy włączeni do badania, N=525	Chorzy, którzy faktycznie otrzymali ozymertynib, N=147
Stopień zaawansowania nowotworu; n	Inne	24	-
	Nawrotowy	185	45
	Stadium I-III	39	8
	Stadium IV	301	94

Tabela 106. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Jänne i wsp., 2015 [49].

Cecha		Ozymertynib	
		Eskalacja, N= 31	Ekspansja, N= 222
Wiek; mediana (zakres) [lata]		61 (39–81)	60 (28–88)
Płeć męska; n (%)		11 (35%)	86 (39%)
Płeć żeńska; n (%)		20 (65%)	136 (61%)
Rasa; n (%)	Biała	8 (26%)	82 (37%)
	Azjatycka	22 (71%)	134 (60%)
	Inna	1 (3%)	5 (2%)
	Brak danych	0 (0%)	1 (<0.5%)
Typ histologiczny nowotworu; n (%)	Gruczolakorak	29 (94%)	213 (96%)
	Rak płaskonabłonkowy	1 (3%)	2 (1%)
	Inny	1 (3%)	5 (2%)
	Brak danych	0 (0%)	2 (1%)
Liczba stosowanych wcześniej EGFR-TKI; mediana (zakres)		1 (1–4)	2 (1–5)
Rodzaj mutacji w genie <i>EGFR</i> potwierdzony centralnie; n (%)	Exon 19 del	-	112 (50%)
	L858R	-	65 (29%)
	Inne*	-	10 (5%)
	Żadna	-	13 (6%)
	Brak danych	-	22 (10%)
Status mutacji T790M potwierdzonej centralnie; n (%)	Pozytywny	-	138 (62%)
	Negatywny	-	62 (28%)
	Brak danych	-	22 (10%)
		-	

*inne mutacje: exon 18 G719X (7 pacjentów), exon 18 G719X and exon 20 S768I (2 pacjentów), exon 20 insertion (1 pacjent). EGFR-TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu.

Nie przedstawiono charakterystyk wyjściowych pacjentów z badań pierwotnych stanowiących opisy pojedynczych przypadków pacjentów [50]-[55] oraz [68]-[80], ponieważ były to opisy pojedynczych przypadków pacjentów. Dokładne dane dotyczące pacjentów uwzględnionych w ramach tych opracowań przedstawiono w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

19.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 2 prospektywne, jednoramienne badania kliniczne II fazy: badanie o akronimie TREM [23] oraz badanie Nakao 2019 [37],
- prospektywne, otwarte badanie kliniczne II fazy o akronimie AURA17 [32],
- prospektywne badania obserwacyjne: Cao 2019 [21]-[22], Santos 2018 [24], Bitar 2018 [25], Planchard 2016 [26], Jakopovic 2017 [27], Jakopovic 2017 [28], Shimada 2017 [29], Tan 2017 [30], Noronha 2017 [31], Ohe 2020 [33]-[34], Remon 2017 [35], Lai 2018 [36],
- prospektywne badanie pilotażowe Nanjo 2018 [38],
- retrospektywne badania obserwacyjne: badanie o akronimie EXPLORE [39]-[40], [41], Oh 2019 [42], Mu 2019 [43], Nakashima 2019 [44], Schmid 2019 [45], Kishikawa 2020 [46], So 2020 [47], Imamura 2020 [48]
- prospektywne, kohortowe badanie I fazy Jänne 2015 [49],
- 6 opisów przypadków Chen 2017 [50], Horiuchi 2019 [51], Reichegger 2016 [52], Koba 2017 [53], Iwafuchi 2017 [54], Matsuzaki 2019 [55].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 11 niniejszego opracowania.

Tabela 107. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ozymertynibu stosowanego w ramach ≥ 2 linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie *EGFR*.

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
Cao 2019 [21], [22]	
<p>Badanie obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world study</i>), celem którego była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu u dorosłych pacjentów z przerzutowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niekwalifikującym się do radykalnej resekcji lub radioterapii, z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> oraz mutacją T790M, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszej terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR (EGFR-TKI), niezależnie od dodatkowych linii leczenia.</p> <p>W badaniu uwzględniono 74 pacjentów, którzy otrzymywali ozymertynib w okresie od maja 2016 roku do kwietnia 2018 roku w chińskim ośrodku klinicznym. Wszyscy pacjenci włączeni do badania mieli rozpoznanie gruczolakoraka płuca w IV stopniu zaawansowania, a u 25,6% zdiagnozowano przerzuty do</p>	<p>Mimo, że niniejsze badanie było relatywnie małe i ograniczone do populacji pacjentów narodowości chińskiej, którzy stosowali wcześniej co najmniej 3 linie leczenia, główne</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obecność mutacji EGFR T790M została potwierdzona u wszystkich chorych. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni za pomocą EGFR-TKI, a 83,8% chorych otrzymało co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia.</p> <p>Ozymertynib podawano w dawce 80 mg raz dziennie do czasu wystąpienia progresji choroby potwierdzonej przez lekarza. Żaden pacjent nie przerwał przedwcześnie leczenia. W momencie zbierania końcowych danych (ang. <i>cut-off data</i>) ośmiu chorych nadal otrzymywało ozymertynib. Mediana czasu leczenia wynosiła 8 miesięcy (zakres: 1-25 miesięcy), a mediana okresu obserwacji - 9 miesięcy (zakres: 1-27 miesięcy).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Większość tj. 62,1% pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie, natomiast całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskano u 5,4% chorych. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response rate</i>; RR) wyniósł 67,5% (95% CI: 56,9; 78,1%). Wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>; DCR) obejmujący całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie oraz stabilną chorobę wyniósł 79,8% (95% CI: 70,7; 88,9%). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 9,0 miesięcy (95% CI: 6,7; 11,2 miesiące), a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 12,0 miesięcy (95% CI: 8,8; 15,1 miesięcy).</p> <p>U chorych z przerzutami do mózgu, mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 8,0 miesięcy (95% CI: 4,2; 11,8 miesięcy), natomiast w przypadku pacjentów bez przerzutów do OUN – 13,0 miesięcy (95% CI: 10,4; 15,6 miesięcy).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Większość obserwowanych działań niepożądanych cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem tj. w stopniu 1-2. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia należały: nudności (45,9%), biegunka (31,0%) oraz zmniejszenie apetytu (28,3%). Z kolei, do działań niepożądanych określonych jako związane ze stosowaniem ozymertynibu należały: nudności (25,8%), zmniejszenie apetytu (20,2%) oraz biegunka (16,2%). Biegunka stanowiła najczęściej występujące działanie niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia, raportowane u 2,7% chorych.</p> <p>Do nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, niezależnie od stopnia nasilenia, należały: wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej/ asparaginianowej (25,6%), trombocytopenia (17,5%) oraz neutropenia (16,2%). Neutropenia była najczęściej występującym działaniem niepożądanym o nasileniu ≥ 3 stopnia (2,7%). U dwóch pacjentów (2,7%) wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc.</p>	<p>obserwacje, szczególnie w zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie, jak i czasu przeżycia wolnego od progresji były zbliżone z wynikami pierwotnych randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących oceny efektów klinicznych ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>W czasie terapii ozymertynibem w rzeczywistej praktyce klinicznej nie raportowano żadnych nowych zdarzeń i kwestii związanych z bezpieczeństwem zastosowanego leczenia.</p>
Eide 2020 [23]	
<p>Prospektywne badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej o akronimie TREM, w ramach którego oceniano skuteczność ozymertynibu w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy doświadczyli progresji po terapii standardowymi EGFR-TKI, niezależnie od statusu mutacji T790M.</p> <p>Badanie przeprowadzono w 14 ośrodkach klinicznych w 5 państwach północnoeuropejskich. Kryteria włączenia pacjentów do badania obejmowały: wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie zaawansowanego (stadium IIIIB lub IV) niedrobnokomórkowego raka płuca i obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i>. U wszystkich chorych potwierdzono radiologicznie progresję w czasie lub po stosowaniu co najmniej jednego preparatu z grupy EGFR-TKI. Wymagany stan sprawności ogólnej pacjentów wynosił 0-2 według klasyfikacji ECOG, a przewidywana długość życia – minimalnie 12 tygodni. Pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do OUN, przyjmujący stałe dawki steroidów przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem mogli uczestniczyć w badaniu. Przed rozpoczęciem badania chorzy mogli otrzymywać więcej niż 1 linię leczenia za pomocą EGFR-TKI lub inne systemową terapię przeciwnowotworową.</p> <p>Ozymertynib podawano w początkowej dawce 80 mg/dobę do czasu wystąpienia progresji (ocenianej według kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności. Stosowanie ozymertynibu mogło być kontynuowane po wystąpieniu radiologicznej progresji w przypadku występowania korzyści klinicznej potwierdzonej przez lekarza prowadzącego.</p>	<p>Wyniki niniejszego badania prospektywnego potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną oraz dobry profil bezpieczeństwa ozymertynibu stosowanego w ramach ≥ 2. linii leczenia u pacjentów z krajów północnoeuropejskich, z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie <i>EGFR</i>. Wyniki wskazujące na korzyści</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>Do badania włączono łącznie 199 pacjentów z okresie od lipca 2015 roku do listopada 2017 roku, z których 24% miało przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, 25% chorych otrzymywało wcześniej więcej niż 1 linię leczenia za pomocą EGFR-TKI, a 44% pacjentów poddanych było co najmniej 1 linii innego leczenia systemowego, głównie chemioterapii. U wszystkich pacjentów potwierdzono obecność mutacji w genie <i>EGFR</i> przed włączeniem do badania, w tym 120 (60%) było nosicielami mutacji T790M, a u 52 (26%) nie wykryto tej mutacji.</p> <p>Mediana okresu obserwacji wynosiła 27,0 miesięcy, a mediana okresu leczenia – 11,8 miesięcy (zakres: 0-40,6 miesięcy).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Do analizy stopnia odpowiedzi na leczenie kwalifikowało się 191 pacjentów z mierzalnymi zmianami nowotworowymi.</p> <p>Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 48% (95% CI: 41; 55%) w całej populacji chorych. W subpopulacji pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M, wskaźnik ORR wyniósł 60% (95% C: 51; 69%), podczas gdy w grupie chorych T790M-negatywnych parametr ten wynosił 28% (15; 41%), a raportowana różnica między grupami była statystycznie istotna ($p < 0,001$).</p> <p>W zakresie wskaźnika ORR obserwowano również istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami chorych z mutacją aktywującą typu exon 19 del, a mutacją L858R (61% vs 32%; $p = 0,001$). W podgrupie pacjentów z mutacją T790M, wskaźnik ORR u chorych z mutacjami aktywującymi exon 19 del oraz L858R wyniósł odpowiednio 70% oraz 44%, a raportowana różnica była statystycznie istotna ($p = 0,017$). Wśród pacjentów T790M-negatywnych, wskaźnik ORR wyniósł odpowiednio 33% oraz 15% ($p = 0,162$).</p> <p>Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z przerzutami do OUN w momencie rozpoczęcia badania wyniósł 55%, a u chorych bez przerzutów – 46% ($p = 0,296$). W podgrupie chorych z mutacją T790M parametr ORR wyniósł 66% w przypadku pacjentów z przerzutami do OUN, a u chorych bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego – 58% ($p = 0,471$). W subpopulacji pacjentów bez potwierdzonej mutacji T790M, odpowiednie wskaźniki ORR wyniosły: 33% i 26% ($p = 0,718$). W badaniu nie wykazano statystycznie istotnych różnic między innymi podgrupami pacjentów w zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł ogólnie 83% (95% CI: 77; 88%); 91% (95% CI: 85; 96%) w grupie chorych z potwierdzoną mutacją T790M oraz 64% (95% CI: 50; 78%) u pacjentów T790M-negatywnych ($p < 0,001$).</p> <p>Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła odpowiednio: 10,7 miesięcy (95% CI: 8,5; 12,9 miesięcy).</p> <p>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) u pacjentów T790M-pozytywnych wyniosła 10,8 miesięcy, podczas gdy w grupie chorych bez mutacji oporności tylko 5,1 miesięcy (HR=0,62; 95% CI: 0,43; 0,88; $p = 0,007$).</p> <p>Niezależnie od mutacji T790M, w przypadku pacjentów z mutacją aktywującą exon 19 del, mediana PFS wynosiła 11,3 miesięcy, a u chorych z mutacją L858R – 7,3 miesięcy (HR=0,55; 95% CI: 0,38; 0,80 $p = 0,001$).</p> <p>W subpopulacji chorych T790M-pozytywnych, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji przy współistnieniu mutacji exon 19 del oraz L858R wynosiła odpowiednio 12,6 miesięcy oraz 10,6 miesięcy (HR=0,61; 95% CI: 0,38; 0,99; $p = 0,044$). W subpopulacji chorych T790M-negatywnych, odpowiednie mediany PFS wyniosły 5,7 miesięcy oraz 1,7 miesięcy (HR=0,61; 95% CI: 0,32; 1,13; $p = 0,112$).</p> <p>W przypadku obecności przerzutów do mózgu oraz ich braku, mediany czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosły odpowiednio 7,3 miesięcy oraz 9,1 miesięcy, a różnica między grupami nie była statystycznie istotna (HR=1,28; 95% CI: 0,90; 1,82; $p = 0,165$), niezależnie od statusu mutacji T790M.</p>	<p>kliniczne terapii u chorych z mutacją T790M są zgodne z dostępnymi dowodami naukowymi, wynikami badań klinicznych i obserwacjami z praktyki klinicznej. Skuteczność ozymertynibu została potwierdzona zarówno w przypadku braku, jak i obecności przerzutów do mózgu.</p> <p>Ponadto, ozymertynib wykazywał również aktywność u pacjentów T790M-negatywnych, co sugeruje że może być skuteczny u wybranych chorych, u których oporność na EGFR-TKI ma inne podłoże niż wystąpienie mutacji T790M.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>W momencie zbierania danych do analizy (<i>data cutoff</i>), 127 z 199 (64%) pacjentów pozostawało przy życiu. Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) w całej badanej populacji pacjentów wynosiła 17,9 miesiący (95% CI: 14,4; 21,3 miesiący). Wskaźnik przeżycia jednorocznego i dwuletniego wyniósł odpowiednio: 67% oraz 39%.</p> <p>Mediana OS w grupie pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M wynosiła 22,5 miesiący, a u chorych T790M-negatywnych – 13,4 miesiące. Obserwowana różnica była statystycznie istotna (HR=0,55; 95% CI: 0,37; 0,81; p=0,002).</p> <p>W przypadku nosicielstwa mutacji aktywujących exon 19 del oraz L858T, mediany przeżycia całkowitego wynosiły odpowiednio 21,8 miesiący i 15,2 miesiący (HR=0,65; 95% CI: 0,43; 1,00; p=0,046), niemniej różnicy w zakresie OS nie obserwowano biorąc pod uwagę jednoczesną obecność mutacji T790M lub jej brak.</p> <p>W odniesieniu od mediany czasu przeżycia całkowitego u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego względem pacjentów bez przerzutów do OUN nie wykazano istotnej statystycznie różnicy (15,2 vs 20,2 miesiące; HR=1,33; 95% CI: 0,89; 1,98; p=0,162). Jednocześnie, u pacjentów bez potwierdzonej mutacji T790M ale z przerzutami do OUN obserwowano istotnie gorszą medianę OS niż u chorych bez mutacji T790M i bez przerzutów (7,5 vs 17,0 miesiący; HR=3,08; 95% CI: 1,46; 6,51; p=0,002). Wśród pacjentów T790M-pozytywnych, mediana czasu przeżycia całkowitego była zbliżona niezależnie od obecności lub braku przerzutów do OUN (21,8 vs 22,5 miesiący; HR=0,87; 95% CI: 0,50; 1,51; p=0,611).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Łącznie 196 z 199 (98,5%) pacjentów doświadczyło działań niepożądanych, z których większość cechowała się łagodnym/ umiarkowanym nasileniem (w stopniu 1-2). Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie trwania badania należały: zmęczenie (67%), zmniejszenie apetytu (45%), duszność (44%), wysypka (43%), zanokcica (42%) oraz biegunka (42%). Wystąpienie działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia obserwowano u 29% chorych, z których u 10 (5%) konieczna była trwała redukcja dawki leku, a 5 (2,5%) chorych przerwało terapię (3 pacjentów z zapaleniem płuc, 1 chory z komorową tachykardią oraz 1 chory z incydentem niedokrwiennym mózgu). W czasie trwania badania raportowano 14 przypadków wydłużenia odcinka QTc w badaniu elektrokardiograficznym, wszystkie o nasileniu 1. stopnia, poza jednym o 2. stopniu nasilenia. Potwierdzono również 8 przypadków zapalenia płuc, w tym tylko jeden o nasileniu 3. stopnia. W trakcie badania nie raportowano żadnego przypadku zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.</p>	
Nakao i wsp. 2020 [37]	
<p>Prospektywne badanie kliniczne II fazy bez grupy kontrolnej, w którym oceniano efektywność kliniczną ozymertynibu stosowanego wśród pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) z NDRP, u których wystąpiło niepowodzenie wcześniejszej terapii z zastosowaniem EGFR TKI lub nawrót choroby, ze stwierdzoną obecnością mutacji T790M genu <i>EGFR</i>; N=36. W referencji [37a] podano informację, że pacjenci przed rozpoczęciem badania stosowali wcześniej więcej niż dwa schematy leczenia. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej EGFR-TKI, a dodatkowo u 33,3% chorych przeprowadzono zabieg resekcji, u 36,1% stosowano wcześniej chemioterapię, u 27,8% stosowano wcześniej radioterapię, a u 11,1% przeprowadzono drenaż klatki piersiowej.</p> <p>Leczenie ozymertynibem rozpoczęto od dawki 80 mg / dobę, jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane, zmniejszono dawkę zgodnie z zaleceniami dotyczącymi redukcji dawki. Podawanie ozymertynibu kontynuowano do czasu wystąpienia kryteriów przerwania leczenia lub progresji choroby. Oceny guza dokonywano na początku badania oraz co 6 tygodni (± 2 tygodnie) przez 6 miesięcy, a następnie co 9 tygodni (± 2 tygodnie) do momentu progresji choroby.</p> <p>Do badania włączono 36 pacjentów, w tym 23 pacjentki (63,9%), których mediana wieku wynosiła 80 lat i 19 pacjentów (52,8%), u których mediana wieku wynosiła ≥ 80 lat. Gruczolakorak występował u 35 pacjentów (97,2%), natomiast typ mieszany nowotowru (gruczolakorak + niedrobnokomórkowy rak płuca) tylko u 1 pacjenta. W przypadku 25 pacjentów (69,4%) stwierdzono nowotwór w IV stopień zaawansowania, u 10 pacjentów (27,8%) wystąpił nawrót choroby po zabiegu operacyjnym, a u 1 chorego (2,8%) stwierdzono nowotwór w stadium zaawansowania IIIB. Wśród zakwalifikowanych do badania</p>	<p>Wyniki te sugerują, że ozymertynib jest względnie bezpieczny i skuteczny w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, u pacjentów z mutacją T790M po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI, nawet wśród pacjentów w wieku ≥ 75 lat.</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>pacjentów 30,6% stanowili byli palacze. U wszystkich chorych potwierdzono występowanie mutacji T790M. Natomiast delecję w eksonie 19 stwierdzono u 22 pacjentów (61,1%), a mutację punktową w eksonie 21 L858R u 11 pacjentów (30,6%). Przerzuty do mózgu wykryto u 15 chorych (41,7%).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł 58,3% (95% CI: 42,2–72,9). Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 2,8% pacjentów, a częściową odpowiedź na leczenie u 55,6% chorych. Stabilizację choroby odnotowano w przypadku 38,9% pacjentów, a wskaźnik kontroli choroby wyniósł 97,2%. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 54,9 tygodni (95% CI: 26,9–69,1). U 33 pacjentów (91,6%) raportowano zmniejszenia guza, co potwierdza działanie przeciwnowotworowe ozymertynibu. Szesnastu pacjentów (44,4%) kontynuowało leczenie bez objawów progresji. Mediana PFS wyniosła 11,9 miesiąca (95% CI: 7,9–17,5), przy rocznym PFS wynoszącym 50,0% i dwuletnim PFS wynoszącym 18,3%. Z kolei mediana OS wyniosła 22,0 miesiące (95% CI: 16,0 - nieosiągnięta), przy jednorocznym przeżyciu całkowitym równym 77,8% i dwuletnim przeżyciu całkowitym równym 49,5%.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31 pacjentów (86,1%), a zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego obserwowano u 10 chorych (27,8%). Siedmiu pacjentów (19,4%) wymagało zmniejszenia dawki ozymertynibu, 10 pacjentów (27,8%) przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, a 1 pacjent zmarł (2,8%). Zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do zgonu była infekcja płuc, chociaż uznano, że jest mało prawdopodobne, aby było to spowodowane leczeniem ozymertynibem. Nie stwierdzono przypadków śmierci spowodowanych uszkodzeniem płuc wywołanym stosowanym lekiem. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była niedokrwistość / hipalbuminemia (27 pacjentów, 75,0%), a następnie kolejno: trombocytopenia (21 pacjentów, 58,3%), zanokcica / jadłowstręt / biegunka / neutropenia (15 pacjentów, 41,7%), leukopenia / zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (14 pacjentów, 38,9%), zmęczenie / wykwity trądzikopodobne (13 pacjentów, 36,1%) i wzrost aminotransferazy alaninowej / wzrost fosfatazy alkalicznej / wzrost kreatyniny (11 pacjentów, 30,6%). Zdarzenia niepożądane 3.–4 stopnia obejmowały: zmęczenie, anoreksję, biegunkę, zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca, wydłużenie odstępu QT, leukopenię, neutropenię i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Zapalenie płuc obserwowano u czterech pacjentów (11,1%), w tym u dwóch pacjentów (5,6%) było to zapalenie płuc stopnia 3.–4.</p>	
Santos 2018 [24]	
<p>Badanie obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym oceniano profil bezpieczeństwa i tolerancję ozymertynibu stosowanego w ramach tzw. programu rozszerzonego dostępu (ang. <i>Expanded Access Program; EAP</i>) oraz analizowano diagnostyczne metody przeprowadzania testów w kierunku wykrycia mutacji T790M.</p> <p>W badaniu uwzględniono pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie <i>EGFR</i> i mutacją T790M, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszej terapii za pomocą EGFR-TKI, niezależnie od zastosowanej linii terapii. Kryterium włączenia stanowił wiek ≥ 18 lat, rozpoznanie NDRP niekwalifikującego się do leczenia chirurgicznego ani radioterapii, dobry stan sprawności ogólnej (0, 1 lub 2) według klasyfikacji WHO oraz wcześniejsze stosowanie ≥ 1 linii leczenia, w tym ≥ 1 EGFR-TKI.</p> <p>Ozymertynib podawano w dawce 80 mg raz dziennie, do czasu przerwania leczenia, konieczności redukcji dawki lub zakończenia udziału w EAP po zarejestrowaniu leku przez agencję FDA (listopad 2015 rok). W programie uwzględniono łącznie 248 pacjentów z 25 ośrodków klinicznych w USA. Dawka ozymertynibu wynosząca 80 mg/dobę stosowana była przez 96% chorych podczas całego czasu trwania programu.</p>	<p>Obserwacje z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazały na dobrą tolerancję ozymertynibu u pacjentów z zaawansowanym, nierobnokomórkowym rakiem płuca, w tym także u chorych w wieku ≥ 75 lat, co dokumentowano niską częstością przerywania leczenia lub redukcji dawki leku z powodu działań niepożądanych, a także wysokim odsetkiem</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>Większość pacjentów tj. 83% (205/ 238), w tym 83% chorych w wieku ≥ 75 lat (48/ 58) zakończyło udział w programie i kontynuowało leczenie dostępnym komercyjnie ozymertynibem. Mediana czasu ekspozycji wynosiła 84 dni (zakres: 3 – 252 dni) w ogólnej populacji oraz 90 dni (zakres: 18 – 212 dni) w przypadku chorych, którzy rozpoczęli przyjmowanie ozymertynibu dostępnego komercyjnie. Z grupy 43 pacjentów (17%), przyczyną przedwczesnego zakończenia udziału w programie była progresja choroby (n=17; 7%) lub zgon (n=12; 5%).</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej ≥ 1 terapię za pomocą EGFR-TKI, a 85% chorych było uprzednio poddanych ≥ 2 liniom leczenia przeciwnowotworowego. Najczęściej stosowanym preparatem z grupy EGFR-TKI był erlotynib, który otrzymywało wcześniej 95% chorych, a następnie: afatynib (28%), pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną (27%), rociletynib (15%), pemetreksed (10%) oraz pemetreksed w skojarzeniu z cisplatiną (10%).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W czasie trwania programu EAP, wystąpienie ciężkich działań niepożądanych (ang. <i>serious adverse events</i>; SAE) raportowano u 19% wszystkich pacjentów, w tym u 28% chorych w wieku ≥ 75 lat. Większość obserwowanych zdarzeń została uznana za niezwiązane z zastosowanym leczeniem ozymertynibem, za wyjątkiem działań niepożądanych u 5 pacjentów (2%), u których wystąpiły: duszność, zakrzepica żył głębokich, złamanie kości udowej, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej oraz zapalenie płuc. Z ww. grupy 4 pacjentów było w wieku ≥ 75 lat, a 1 chory miał ≥ 65 lat.</p> <p>W trakcie programu raportowano łącznie 19 zgonów (8%), których najczęstszą przyczyną była progresja choroby oraz/ lub powikłania oddechowe (n=16; 84%). Opisany przypadek zapalenia płuc u 75-letniej pacjentki zakończył się zgonem i został określony jako związany z zastosowanym leczeniem, ponieważ jednak zdarzył się poza ośrodkiem klinicznym i był oceniany retrospektywnie, diagnoza nie mogła być potwierdzona ze względu na ograniczone dane kliniczne. Pozostałymi przyczynami zgonów niezwiązanych z terapią były: choroba mózgowo-naczyniowa oraz infekcja w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (n=1), hipotensja oraz niewydolność nerek (n=1), ostry incydent mózgowo-naczyniowy oraz zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (n=1).</p>	<p>konwersji leczenia w ramach programu EAP do leczenia komercyjnie dostępnym preparatem po jego zarejestrowaniu przez agencję FDA.</p>
Bitar 2018 [25]	
<p>Badanie dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego, którego celem było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p> <p>Do badania włączono 15 pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z udokumentowaną radiologicznie progresją po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji (erlotynibem, gefitynibem lub afatynibem) oraz potwierdzoną mutacją T790M. W przypadku 13 pacjentów mutację wykazano w badaniu tkanki guza, a u 2 chorych dzięki płynnej biopsji. U wszystkich chorych rozpoznano gruczolakoraka w IV stadium zaawansowania. Stan sprawności ogólnej pacjentów był dobry (0-1 według klasyfikacji ECOG).</p> <p>Ozymertynib w dawce 80 mg/ dobę stosowano w ramach: 2. linii leczenia u 2 pacjentów, 3. linii leczenia u 5 pacjentów, w 4. linii leczenia u 3 chorych, w 5. linii leczenia u 3 pacjentów, w 7. linii leczenia u 1 chorego oraz w 10. linii u 1 pacjenta.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 5 tygodni (zakres: 3-8 tygodni). U 10 pacjentów obserwowano częściową odpowiedź na leczeniem, a u 5 chorych – stabilną chorobę. Progresywną chorobę wykazano u 3 pacjentów po upływie 12 miesięcy leczenia (mediana; zakres: 2-18). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w momencie przeprowadzania analizy wynosiła 6,5 miesięcy (zakres: 2-18 miesięcy).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W czasie leczenia nie obserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych.</p>	<p>Wyniki przedstawione w badaniu wskazują na wysoką skuteczność kliniczną ozymertynibu u pacjentów z NDRP i mutacją T790 potwierdzoną po wystąpieniu progresji w czasie/ po stosowaniu EGFR-TKI I i II generacji, a efekty leczenia analizowanym preparatem wydają się być kluczowe dla dalszej kontroli choroby.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
Planchard 2016 [26]	
<p>Badanie obserwacyjne oparte na danych z programu wczesnego dostępu do terapii ozymertynibem (ang. <i>Early Access Program</i>) realizowanego we francuskich ośrodkach klinicznych wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie <i>EGFR</i> oraz mutacją T790M. Kryterium włączenia stanowiło wcześniejsze leczenie za pomocą EGFR-TKI oraz chemioterapia oparta na pochodnych platyny lub nietolerancja chemioterapii; dodatkowe linie leczenia były dozwolone.</p> <p>W okresie od 7 kwietnia 2015 roku do 24 marca 2016 roku, z 134 ośrodków klinicznych zakwalifikowano 364 pacjentów. Łącznie 99% chorych miało rozpoznanie gruczolakoraka płuca w IV stadium zaawansowania, a 38,5% pacjentów - przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres: 1-9); najczęściej stosowane były preparaty EGFR-TKI, które podawane były w pierwszej linii leczenia (66,2%; mediana czasu leczenia: 15,2 miesiący) oraz chemioterapia oparta na pochodnych platyny w ramach drugiej linii leczenia (42,0%). W marcu 2016 roku łącznie 350 chorych otrzymywało terapię ozymertynibem, a 14 pacjentów wykluczono z terapii. Ogólnie 61% pacjentów leczonych było przez okres ≥ 3 miesiący, 30% - przez okres ≥ 6 miesiący, a 14% chorych przez okres ≥ 9 miesiący. Ozymertynib podawano w ramach 2. linii leczenia u 22,5% chorych, w 3. linii leczenia u 38,2% pacjentów lub jako ≥ 4 linia leczenia 39,3% chorych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>; ORR) wyniósł 61,8% (95% CI: 53; 70%), w tym 5,7% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, a 56,1% - częściową odpowiedź na leczenie. Wskaźnik kontroli choroby (całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie + stabilna choroba) wyniósł 80,5%.</p> <p>W momencie zbierania końcowych danych (ang. <i>data cutoff</i>) 309 (88,3%) pacjentów nadal stosowało ozymertynib, a 23 chorych wycofanych zostało z badania z powodu wystąpienia progresji choroby.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Analiza profilu bezpieczeństwa ozymertynibu przeprowadzona w grupie 350 pacjentów, wskazała, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 36 (10,3%) chorych doświadczyło co najmniej 1 działania niepożądanego związanego z leczeniem, - u 13 (3,7%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane będące przyczyną przerwania leczenia, - 12 (3,4%) pacjentów zmarło (w tym 1 zgon został określony jako związany z leczeniem), - u 9 (2,6%) pacjentów konieczna była redukcja dawki leku ze względu na występujące działania niepożądane, - 3 (0,9%) chorych przerwało tymczasowo leczenie. 	<p>U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz mutacją T790M, ozymertynib zastosowany w ramach programu EAP wykazywał wysoką aktywność przeciwnowotworową mierzoną wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie, który zbliżony był do tego raportowanego w badaniach klinicznych. Podkreślono także łatwość identyfikacji mutacji T790M w praktyce klinicznej za pomocą re-biopsji lub analizy ctDNA.</p>
Jakopovic 2017[27], Jakopovic 2017 [28]	
<p>Badanie dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego [27] mające na celu ocenę efektywności klinicznej ozymertynibu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej w chorwackim ośrodku klinicznym.</p> <p>W grupie 11 pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i udokumentowaną radiologicznie progresją po wcześniejszym leczeniu za pomocą preparatów EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) rozpoczęto terapię ozymertynibem w dawce 80 mg/dobę. U wszystkich chorych rozpoznano gruczolakoraka płuca w IV stopniu zaawansowania oraz zidentyfikowano mutację T790M w próbce tkanki guza. Ponadto 10 pacjentów miało pierwotne rozpoznanie mutacji aktywującej typu exon 19 del, a 1 chorych – mutację L858R w genie <i>EGFR</i>. U większości pacjentów stopień sprawności ogólnej według ECOG wynosił 1.</p>	<p>Wyniki badania przeprowadzonego w rzeczywistej praktyce klinicznej wskazały na wysoką skuteczność i dobrą tolerancję ozymertynibu w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem płuca w IV</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>Dwóch pacjentów otrzymywało ozymertynib w ramach 2. linii leczenia, 3 pacjentów – w 3. linii, 3 pacjentów – w 4. linii leczenia, 1 pacjent – w 5. linii leczenia, 1 pacjent – w 7. linii leczenia oraz 1 pacjent w ramach 10. linii leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 4 tygodnie (zakres: 3-7 tygodni). U wszystkich 11 chorych obserwowano wystąpienie częściowej odpowiedzi na zastosowane leczenie ozymertynibem, a progresywna choroba została rozpoznana u 1 pacjenta po upływie 12 miesięcy leczenia. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w momencie przeprowadzania analizy wyniosła 12,5 miesięcy (zakres: 4-60 miesięcy).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>W czasie leczenia ozymertynibem nie obserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych.</p> <p>W abstrakcie konferencyjnym [28] przedstawiono prawdopodobnie wstępne wyniki badania opisanego w referencji [27], dotyczące wyników 8 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IV stadium zaawansowania, którzy rozpoczęli terapię ozymertynibem w dawce 80 mg/dobę po wystąpieniu progresji po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI (erlotynibem, gefitynibem i afatynibem). U wszystkich chorych wykazano obecność mutacji T790M. Trzech pacjentów otrzymywało ozymertynib w ramach 3. linii leczenia, 2 chorych – w 4. linii leczenia, 1 pacjent – w 5. linii leczenia, 1 pacjent – w 6. linii leczenia, a 1 pacjent w ramach 10. linii leczenia.</p> <p>Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 4 tygodnie (zakres: 3-7 tygodni). Wszyscy pacjenci osiągnęli częściową odpowiedź na leczenie ozymertynibem, a w momencie przeprowadzania analizy u żadnego chorego nie raportowano progresji choroby. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił od 7 do 46 tygodni i nadal był monitorowany.</p> <p>W abstrakcie zaznaczono, że w czasie leczenia nie obserwowano żadnych istotnych działań niepożądanych.</p>	<p>stadium zaawansowania oraz mutacją T790M potwierdzoną w czasie progresji po wcześniejszej terapii za pomocą EGFR-TKI.</p>
Shimada 2017 [29]	
<p>Retrospektywne badanie dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego, w którym oceniano efekty kliniczne stosowania ozymertynibu u 8 pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M leczonych w japońskim ośrodku klinicznym. Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni za pomocą preparatów z grupy EGFR-TKI (z lub bez chemioterapii) i mieli rozpoznanie gruczolakoraka płuca w IV stadium zaawansowania. Molekularne testy na obecność mutacji T790M wykonano z wykorzystaniem próbki guza pierwotnego, węzła chłonnego objętego przerzutem lub krążącego DNA guza w osoczu krwi (ctDNA).</p> <p>Siedmiu z 8 pacjentów otrzymało terapię ozymertynibem w dawce 80 mg/ dobę. Okres leczenia ozymertynibem wyniósł 9 miesięcy.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 87%.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Do najczęstszych działań niepożądanych raportowanych w czasie leczenia należały: biegunka (28,6%), wysypka (14,2%), nudności (14,2%). Nie obserwowano wystąpienia żadnych działań niepożądanych o nasileniu 3. i 4. stopnia.</p>	<p>Obserwowane wyniki wskazują, że zastosowanie ozymertynibu w ramach ≥ 3. linii leczenia u pacjentów z gruczolakorakiem płuca w IV stadium zaawansowania oraz mutacją T790M wiąże się z uzyskaniem wysokiego wskaźnika odpowiedzi na leczenie oraz dobrą tolerancją.</p>
Tan 2017 [30]	

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>Jednoośrodkowe badanie retrospektywne dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego, którego celem było określenie efektywności klinicznej ozymertynibu stosowanego w ramach tzw. programu wczesnego dostępu do leczenia (ang. <i>Early Access Program; EAP</i>).</p> <p>W badaniu uwzględniono 57 pacjentów biorących udział w EAP w okresie od lipca 2015 roku do listopada 2016 roku. Wszyscy chorzy poddani byli testom molekularnym na obecność mutacji T790M w próbce tkanki guza lub osocza (ctDNA). Z ww. pacjentów, 52 chorych poddanych zostało leczeniu ozymertynibem. Łącznie 89,5% pacjentów cechowało się dobrym stanem sprawności ogólnej odpowiadającym 0-2 punktom według ECOG, u 96,5% rozpoznano gruczolakoraka płuca, a u 87,8% chorych potwierdzono mutacje aktywujące w eksonie 19/ 21 genu <i>EGFR</i>. Mediana linii leczenia wynosiła 3 (zakres: 2-9 linii). W momencie rozpoczęcia terapii ozymertynibem, u 30 (53%) pacjentów potwierdzono obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynosił 46% (95% CI: 32,2; 60,5%); całkowitą odpowiedź na leczenie osiągnięto u 4 pacjentów, a 20 chorych uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. Czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 8,7 miesiący.</p> <p>W okresie obserwacji wynoszącym 6,2 miesiący od rozpoczęcia terapii ozymertynibem, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 10,3 miesiący (95% CI: 7,52; 15,87 miesiący).</p> <p>Z grupy 52 pacjentów poddanych terapii ozymertynibem, do testów na obecność mutacji T790M wykorzystano następujący materiał: tylko tkanka guza (n=43), tylko osocze krwi (n=25) oraz zarówno tkanka guza oraz osocze (n=17).</p> <p>W przypadku pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M zarówno w guzie pierwotnym oraz osoczu, u 7 z 14 chorych stwierdzono spójne wyniki tj. wskaźnik odpowiedzi na leczenie na poziomie 75%, podczas gdy u 13 pacjentów wyniki były rozbieżne: u 8 chorych z mutacją T790M potwierdzoną tylko w tkance guza wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 25% (95% CI: 3,2; 65,1%), a u 5 chorych z mutacją zidentyfikowaną za pomocą ctDNA osocza, wskaźnik ten wyniósł 40% (95% CI: 5,3; 85,3%), a łącznie wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 31% (95% CI: 9,1; 61,4%).</p> <p>Stan sprawności ogólnej pacjentów wynoszący 2-4 według klasyfikacji ECOG związany był z krótszym czasem przeżycia wolnym od progresji (HR=6,54; 95% CI: 2,48; 17,26; p<0,001) w porównaniu z chorymi w dobrym stanie ogólnym (PS 0-1).</p> <p>Linia leczenia, w ramach której zastosowano ozymertynib oraz obecność przerzutów do mózgu w momencie rozpoczęcia terapii nie były związane z obserwowanymi parametrami klinicznymi.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u> Brak danych.</p>	<p style="text-align: center;">Wyniki badania retrospektywnego wskazały na wysoką skuteczność kliniczną ozymertynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz mutacją T70M w czasie progresji po wcześniejszej terapii za pomocą standardowych EGFR-TKI, niezależnie od obecności lub braku przerzutów do mózgu, a także linii leczenia.</p>
Noronha 2017 [31]	
<p>Publikacja mająca charakter odpowiedzi na wyniki innego badania klinicznego, w ramach której autorzy przedstawili wyniki własnych obserwacji z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg/ dobę u 13 pacjentów z zaawansowanym, nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz mutacją T790M.</p> <p>W momencie rozpoznania pierwotnego nowotworu, u 46% chorych potwierdzono obecność mutacji aktywującej exon 19 del, u 46% - mutacji L858L w genie <i>EGFR</i>, a u 1 pacjenta wykazano mutację T790M. Łącznie 12 chorych przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem otrzymywało preparaty EGFR-TKI, takie jak gefitynib lub/i erlotynib przez okres 11,2 miesiący (mediana). Dziesięciu pacjentów poddanych było wcześniej ≥ 2 liniom leczenia. Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: 1,4-5,7 miesiący).</p>	<p>Autorzy publikacji wskazują na uzyskanie obiecujących wyników w zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie ozymertynibem u chorych z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Po rozpoczęciu terapii ozymertynibem u 9 z 12 chorych obserwowano zmniejszenie objawów choroby, a 11 z 13 chorych kwalifikowało się do radiologicznej oceny stopnia odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Zgodnie z kryteriami RECIST 1.1., u 5 (55%) pacjentów raportowano wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie, a u 4 (37%) chorych potwierdzono stabilizację choroby. Progresywną chorobę wykazano u 1 pacjenta.</p> <p>Przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby u 2 pacjentów oraz toksyczność o nasileniu 3. stopnia u 1 chorego.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Brak objawów toksyczności związanej z leczeniem raportowano u 9 (70%) pacjentów. Wystąpienie trombocytopenii o nasileniu 2./3. stopnia obserwowano u 2 pacjentów, a u kolejnego chorego po 2,2 miesiącach leczenia rozwinęło się zapalenie przełyku o 3. stopniu nasilenia oraz hiponatremia, co skutkowało przerwaniem terapii. Po leczeniu objawowym chory ponownie rozpoczął terapię ozymertynibem niemniej leczenie nie było dobrze tolerowane nawet po modyfikacji dawkowania.</p>	<p>płuca i mutacją T790M, w stopniu porównywalnych do wyników raportowanych w badaniu klinicznym AURA3. Podkreślono także dobrą tolerancję leku, a jego profil bezpieczeństwa określono jako akceptowalny.</p>
Zhou 2017 [32]	
<p>Otwarte badanie kliniczne II fazy o akronimie AURA17 (NCT02442349), którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu u pacjentów z rejonu Azji i Pacyfiku z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszej terapii za pomocą EGFR-TKI (z lub bez dodatkowych schematów leczenia przeciwnowotworowego). Badanie jest aktualnie dostępne tylko w postaci abstraktu.</p> <p>Do badania włączono pacjentów z mierzalnymi zmianami nowotworowymi, w dobrym stanie sprawności ogólnej (0-1 według WHO) oraz akceptowalnym funkcjonowaniem narządów. Bezobjawowe przerzuty do OUN były dozwolone. Obecność mutacji T790M była potwierdzona centralnie.</p> <p>Ozymertynib podawano w dawce 80 mg/ dobę do czasu wystąpienia progresji. Pierwszorzędowym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. analizowana w sposób zamaskowany przez niezależną komisję centralną.</p> <p>W momencie zbierania danych do analizy (<i>data cutoff</i>) w dniu 4 listopada 2016 roku, 171 pacjentów otrzymywało ozymertynib, w tym 53 (31%) w ramach drugiej linii leczenia oraz 118 (69%) chorych w ramach ≥ 3 linii leczenia. Mediana okresu ekspozycji wynosiła 12,3 miesiące (zakres: 0,2-14,6 miesiące). Mediana wieku chorych wynosiła 60 lat (zakres: 26-82), a 37% pacjentów miało rozpoznanie przerzutów do OUN w czasie rozpoczęcia udziału w badaniu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u 166 pacjentów kwalifikujących się do oceny wyniósł 63% (95% CI: 55; 70%), natomiast wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 89% (95% CI: 83; 93%). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 9,9 miesiące (95% CI: 8,3; nie oszacowano).</p> <p>W całej analizowanej grupie pacjentów (n=171) mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 9,7 miesiące (95% CI: 7,0; 11,1 miesiące); 94 (55%) chorych doświadczyło progresji choroby. W momencie zbierania danych, łącznie 39 pacjentów zmarło (23%).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p>	<p>Wyniki niniejszego badania wskazały na wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie ozymertynibem, który dodatkowo współistniał z długim czasem trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z rejonu Azji i Pacyfiku, z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz mutacją T790M.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>Jakiegokolwiek działania niepożądane (bez względu na przyczynowość) o nasileniu ≥ 3 stopnia wystąpiły u 43 (25%) pacjentów. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: biegunka (35%), w tym biegunka o nasileniu ≥ 3 stopnia (1%) oraz wysypka i podobne incydenty skórne (27%). W badaniu raportowano jeden przypadek śródmiąższowej choroby płuc i 1 przypadek zapalenia płuc.</p>	
Ohe 2020[33], Ohe 2019 [34]	
<p>Badanie postmarketingowe przeprowadzone w 718 ośrodkach klinicznych w Japonii w okresie między 28 marca 2016 roku, a 31 sierpnia 2018 roku (<i>data cutoff</i>) mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w ramach drugiej lub dalszej linii leczenia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> oraz mutacją typu T790M.</p> <p>Program wczesnego dostępu do leczenia ozymertynibem (EAP) realizowany był w 37 ośrodkach. Planowany okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Pacjenci przyjmowali ozymertynib w dawce 80 mg raz na dobę.</p> <p>W badaniu uwzględniono dane uzyskane od 3 629 pacjentów leczonych ozymertynibem w ww. okresie, z czego wyniki raportowane u 3 578 chorych włączone zostały do analizy bezpieczeństwa, a dane 3 563 pacjentów – do analizy skuteczności klinicznej ozymertynibu. Większość pacjentów (n=43) wykluczonych z analizy bezpieczeństwa stosowało wcześniej ozymertynib.</p> <p>Łącznie 71,9% chorych włączonych do badania było w wieku ≥ 65 lat, 70,2% pacjentów nie było palaczami tytoniu, 81,2% chorych cechowało się stopniem sprawności ogólnej ≤ 1 według klasyfikacji WHO, a u 86,2% rozpoznano IV stadium nowotworu. W przybliżeniu połowa pacjentów otrzymywała ozymertynib w ramach drugiej lub trzeciej linii leczenia, a połowa pacjentów w ramach czwartej lub dalszej linii. Mediana okresu obserwacji w przypadku pacjentów z populacji bezpieczeństwa wynosiła 343,0 dni (zakres: 1-764).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Działanie niepożądane, którego przyczynowość wynikająca ze stosowania ozymertynibu została określona jako niezaprzeczalna przez lekarza prowadzącego lub podmiot odpowiedzialny, raportowane było jako tzw. <i>adverse drug reaction</i> – ARDs. Działania niepożądane ARDs obserwowano u 58,1% chorych, z czego u 30% pacjentów doszło do ich wyleczenia, a u 39,7% do poprawy objawów. W wyniku ARDs u 2,5% chorych raportowano zgon (wskaźników zgonów w ogólnej populacji bezpieczeństwa wynosił 1,5%).</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (ARDs) należały: biegunka (10,9%) oraz zanokcica (10,3%). Śródmiąższową chorobę płuc raportowano u 6,8% chorych, w tym u 2,9% pacjentów miała ona nasilenie ≥ 3 stopnia. Spośród 245 pacjentów, u których rozwinęła się śródmiąższowa choroba serca, 29 (11,8%) chorych zmarło (co odpowiada 0,8% z 3 578 pacjentów z populacji bezpieczeństwa). Działania niepożądane ARDs, takie jak wydłużenie odcinka QT w badaniu kardiologicznym, zaburzenia funkcji wątroby oraz hematotoksyczność raportowano odpowiednio u 1,3% chorych (0,1% chorych o nasileniu ≥ 3 stopnia), 5,9% (1,0% chorych o nasileniu ≥ 3 stopnia) oraz 11,4% (2,9% chorych u nasileniu ≥ 3 stopnia).</p> <p>Mediana czasu do wystąpienia objawów hematotoksyczności po rozpoczęciu terapii ozymertynibem wynosiła 14,0 dni od przyjęcia pierwszej dawki, podczas gdy śródmiąższowa choroba serca oraz wydłużenie odcinka QT były obserwowane po upływie około 2 miesięcy od przyjęcia pierwszej dawki leku.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Spośród 3 563 pacjentów włączonych do analizy skuteczności klinicznej ozymertynibu, 119 (3,3%) chorych osiągnęło całkowitą odpowiedź na zastosowane leczenie, u 2 373 (66,6%) chorych wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, a 598 (16,8%) pacjentów osiągnęło stabilną chorobę. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 69,9% (95% CI: 68,4; 71,4%), a wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 86,7% (95% CI: 85,6; 87,8%).</p>	<p>W ramach niniejszego dużego badania post-marketingowego obejmującego >3 500 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> oraz mutacją T790M potwierdzono wysoką skuteczność ozymertynibu stosowanego w dawce 80 mg/dobę oraz akceptowany profil bezpieczeństwa leku.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>Wskaźniki obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz kontroli choroby były wyższe w subpopulacji pacjentów w dobrym stanie ogólnym (0-1 punkt według skali WHO) w porównaniu do pacjentów w stanie ogólnym odpowiadającym 2-4 punktom według klasyfikacji WHO, a także u chorych bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub z bezobjawowymi przerzutami do OUN. Ponadto, wskaźniki ORR oraz DCR były nieznacznie wyższe u pacjentów bez wysięku opłucnowego. Nie wykazano natomiast żadnych znamiennych różnic w zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie i kontroli choroby w zależności od wieku pacjentów oraz rodzaju mutacji w genie <i>EGFR</i>.</p> <p>W ogólnej populacji pacjentów, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 12,3 miesiąca (95% CI: 12,2; 12,6), a wskaźnik PFS w 6. i 12. miesiącu wyniósł odpowiednio: 77,4% (95% CI: 75,9; 78,9%) oraz 53,2% (95% CI: 51,3; 55,1%). Analiza przeżycia wolnego od progresji w zależności od czynników demograficznych oraz klinicznych wykazała, że mediana PFS była dłuższa u chorych w wieku ≤75 lat niż u młodszych pacjentów, u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej (tj. 0-1 według WHO) względem pacjentów z gorszą sprawnością ogólną (2-4 punktu według WHO), a także u pacjentów bez przerzutów do OUN lub ze zmianami bezobjawowymi.</p> <p>Wskaźnik przeżycia całkowitego w 6. i 12. miesiącu wyniósł odpowiednio 88,3% (95% CI: 87,2; 89,4%) oraz 75,4% (95% CI: 73,8; 77,0%).</p>	
Remon 2017 [35]	
<p>Badanie, którego celem była ocena prawdopodobieństwa identyfikacji mutacji T790M w ctDNA wyizolowanym z próbki krwi u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI I lub II generacji i u których nie wykonano biopsji tkankowej.</p> <p>Do badania zakwalifikowano pacjentów leczonych we francuskim ośrodku klinicznym w okresie między kwietniem 2015 roku a kwietniem 2016 roku. Kryteria włączenia stanowiło: rozpoznanie zawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca, potwierdzenie mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> podczas pierwotnej biopsji (del19, L858R), kliniczna lub histologiczna progresja po leczeniu co najmniej 1 preparatem z grupy EGFR-TKI oraz niespełnienie warunków do ponownej biopsji tkankowej (brak odpowiedniego materiału, lokalizacja zmiany, odmowa pacjenta) w celu oznaczenia statusu mutacji T790M.</p> <p>Liczba wcześniejszych linii leczenia, w tym stosowanych preparatów EGFR-TKI lub systemowych terapii nie była ograniczona.</p> <p>W badaniu uwzględniono łącznie 48 pacjentów poddanych testowi na obecność mutacji T790M w ramach płynnej biopsji. Z grupy 24 pacjentów z potwierdzoną mutacją w ctDNA, 18 rozpoczęło terapię ozymertynibem i było następnie ocenianych pod kątem wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej co najmniej 1 leczenie za pomocą EGFR-TKI. Trzy lub więcej linii leczenia systemowego stosowano u 65% chorych, a w przypadku 70% pacjentów, terapia EGFR-TKI była stosowana jako ostatnia przed rozpoczęciem leczenia ozymertynibem.</p> <p>Ozymertynib podawany był w dawce 80 mg/dobę w ramach programu rozszerzonego dostępu (EAP) realizowanego we Francji.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Spośród 18 pacjentów, 2 nie zostało poddanych ocenie stopnia odpowiedzi na leczenie (1 pacjent z przerzutami tylko do kości oraz 1 pacjent, który zmarł z powodu wylewu krwotoku mózgowego niezwiązanego ze stosowanym leczeniem). Z 16 analizowanych pacjentów, 10 (62,5%) chorych osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie, a 6 (37,5%) pacjentów – stabilną chorobę. U żadnego chorego nie raportowano całkowitej odpowiedzi na leczenie ani progresywnej choroby.</p> <p>Mediana czasu pomiędzy analizą ctDNA z krwi i potwierdzeniem mutacji T790M a rozpoczęciem terapii ozymertynibem wyniosła 6 tygodni.</p>	<p>Wyniki niniejszego badania przeprowadzonego w grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym leczeniu za pomocą standardowych EGFR-TKI, potwierdzają, że ctDNA pobrany w wyniku płynnej biopsji (z osocza krwi) stanowi surogat do oznaczenia obecności mutacji T790M w tkance guza.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>Po upływie okresu obserwacji wynoszącego 8,5 miesięcy (mediana), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) oceniana zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. nie została osiągnięta (95% CI: 4; nie osiągnięto). Wskaźniki przeżycia wolnego od progresji w 6. oraz 12. miesiącu wynosiły odpowiednio 66,7% oraz 52%.</p> <p>W ocenie badaczy, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 13 miesięcy (95% CI: 8; nie osiągnięto), w wskaźniki przeżyć wolnych od progresji w 6. i 12. miesiącu wynosiły 79% oraz 70%.</p> <p>W momencie zbierania danych do analizy (<i>data cutoff</i>) mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta; zmarło 4 pacjentów, a wskaźnik przeżycia 1-rocznego wyniósł 78% (95% CI: 59; 97%).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie analizowano.</p>	
Lai 2018 [36]	
<p>Badanie dostępne w postaci abstraktu konferencyjnego, w ramach którego oceniano efekty kliniczne ozymertynibu podawanego bezpośrednio po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI lub po ostatnim cyklu chemioterapii.</p> <p>W badaniu uwzględniono łącznie 2 605 pacjentów, u których zdiagnozowano raka płuca w okresie pomiędzy styczniem 2013 roku a kwietniem 2017 roku. Spośród ww. chorych, 779 pacjentów z nieoperacyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz mutacją w genie <i>EGFR</i> otrzymywało TKI w ramach pierwszej linii leczenia. Z tej grupy 166 pacjentów z opornością na EGFR-TKI poddanych zostało re-biopsji.</p> <p>Łącznie 71 pacjentów poddanych zostało leczeniu ozymertynibem przez co najmniej 2 tygodnie, w tym: 26 (36,6%) chorych stosowało lek w ramach 2. linii leczenia, 17 (23,9%) – w ramach 3. linii leczenia, a 28 (39,4%) pacjentów w ≥ 4. linii leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 11,9 miesięcy w przypadku chorych stosujących ozymertynib w 2. linii leczenia oraz 17,3 miesiące u pacjentów leczonych ozymertynibem w ramach 3. linii. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w podgrupie pacjentów stosujących ozymertynib w ≥ 4 linii leczenia wyniosła 9,3 miesiące.</p> <p>Spośród 71 pacjentów, 34 (47,9%) poddanych zostało leczeniu ozymertynibem po wcześniejszej chemioterapii (grupa A) a 37 (52,1%) chorych rozpoczęło terapię ozymertynibem tuż po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI (grupa B).</p> <p>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie A i B wynosiła odpowiednio: 12,8 miesięcy oraz 11,0 miesięcy ($p=0,306$). Obserwowano, że wyższy odsetek pacjentów w grupie B miał rozpoznanie progresywnej choroby ($n=8$; 21,6%) w porównaniu do chorych z grupy A ($n=2$; 5,9%), ale różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Ponadto, przeprowadzona analiza wykazała trend w zakresie krótszego czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów otyłych ($BMI \geq 27$) (8,4 miesiące vs 12,6 miesiące; $p=0,05$).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie analizowano.</p>	<p>Wyniki niniejszego badania sugerują, że pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M mogą uzyskać lepszą odpowiedź na leczenie oraz dłuższe przeżycie wolne od progresji w przypadku zastosowania ozymertynibu po wcześniejszej chemioterapii w porównaniu do podawania ozymertynibu po bezpośrednim leczeniu za pomocą EGFR-TKI.</p>
Nanjo 2018 [38]	
<p>Prospektywne badanie pilotażowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego standardowej dawki ozymertynibu (80 mg) w terapii opornych na leczenie przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych, u pacjentów z NDRP z mutacją T790M po niepowodzeniu standardowych EGFR-TKI. Do</p>	<p>Ozymertynib stosowany w dawce 80 mg jest skuteczny w</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>badania włączono 13 pacjentów (5 z potwierdzonymi i 8 z przypuszczalnymi zmianami w obrębie opon mózgowo rdzeniowych). Mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wyniosła 4 (3-8), u 3/13 (23%) chorych zastosowano uprzednio radioterapię całego mózgu. Żaden pacjent nie otrzymał chemioterapii dooponowej, wysokich dawek EGFR-TKI ani EGFR-TKI trzeciej generacji przed włączeniem do badania.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Mediana OS nie została osiągnięta. Mediana PFS badanych wyniosła 7,2 miesiąca (95%CI: 4,0; nie do oszacowania). Progresa została potwierdzona u 7 chorych, a sześciu pacjentów było dalej leczonych. 8/13 pacjentów uzyskało częściową odpowiedź na leczenie. W ocenie radiologicznej OUN u 8/13 chorych odnotowano poprawę, u 3/13 stabilizację zmian, a u 1/13 progresję choroby w OUN (w przypadku 1 osoby ocena nie była możliwa). Po zakończeniu terapii ozymertynibem w ramach badania, najlepszą opiekę wspomagającą zastosowano tylko w 1 (8%) przypadku. Terapia ozymertynibem była kontynuowana bez oznak progresji u czterech (31%) pacjentów; u dwóch (15%) chorych zastosowano chemioterapię cytotoksyczną. Radioterapię całego mózgu wykonano u trzech (23%) osób, u których doszło do progresji zmian w OUN.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>U 10/13 chorych (77%) wystąpiła wysypka ≤ 2 stopnia a w przypadku 6/13 pacjentów (46%) zanokcica ≤ 2 stopnia. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, biegunki oraz zaburzeń funkcjonowania wątroby. U 1 pacjenta stwierdzono chorobę śródmiąższową płuc, która wystąpiła 2 miesiące po rozpoczęciu leczenia ozymertynibem – wyniki kliniczne i radiologiczne poprawiły się po wdrożeniu kortykosteroidów.</p>	<p>terapii opornych na leczenie przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych występujących w przebiegu NDRP, po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI. Dodatkowo ozymertynib wydaje się być bardziej skuteczny w przypadku pacjentów, u których potwierdzono mutację T790M genu <i>EGFR</i> w przerzutach.</p>
Auliac 2018[39], Auliac 2019 [40], [41]	
<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne o akronimie EXPLORE T790M przeprowadzone we francuskich ośrodkach klinicznych, którego celem było określenie efektów klinicznych stosowania ozymertynibu u pacjentów z zaawansowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz mutacją T790M w rzeczywistej praktyce klinicznej. Analizowana populacja obejmowała pacjentów poddanych leczeniu ozymertynibem w ramach programu wczesnego dostępu realizowanego we Francji od 7 kwietnia 2015 roku do 28 kwietnia 2016 roku. W badaniu uwzględniono pacjentów z NDRP oraz potwierdzoną mutacją T790M niezależnie od linii leczenia, ale po wcześniejszym stosowaniu EGFR-TKI pierwszej i drugiej generacji oraz chemioterapii opartej na związkach platyny. Kwalifikowano także pacjentów, w przypadku których zastosowanie chemioterapii w 2. linii leczenia nie było możliwe.</p> <p>W badaniu uwzględniono łącznie 205 pacjentów z 52 ośrodków klinicznych, których mediana wieku wynosiła 69,6 lat, a stan sprawności ogólnej u 84,0% z nich wynosił 0-1 w momencie rozpoznania nowotworu. U 97,5% chorych zdiagnozowano gruczolakoraka płuca, a 87,9% pacjentów miało IV stadium zaawansowania choroby.</p> <p>Nosicielstwo mutacji aktywujących w genie <i>EGFR</i> potwierdzono u 97,5% pacjentów w momencie diagnozy, a w 2,5% przypadków w czasie okresu obserwacji. Przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem łącznie 168 (82,0%) pacjentów otrzymywało wcześniej co najmniej 2 linie leczenia (mediana: 2 linie). W ramach 2 linii. leczenia: 47,6% chorych poddanych było chemioterapii; 51,2% pacjentów otrzymywało preparaty EGFR-TKI I lub II generacji, a 1,2% chorych – immunoterapię. Zasady leczenia w ramach programu wczesnego dostępu we Francji umożliwiały zastosowanie ozymertynibu w ramach 2. linii w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii.</p> <p>Przed terapią ozymertynibem, obecność mutacji T790M została potwierdzona w płynnej biopsji u 34,4% pacjentów oraz w tkankowej re-biopsji u 65,6% chorych (8 chorych miało potwierdzoną mutację T790M w wyniku zarówno płynnej biopsji, jak i re-biopsji tkanki).</p> <p>Przerzuty nowotworu wykazano w: kościach (55,3%), ośrodkowym układzie nerwowym (43,7%), drugim płucy (41,2%), opłucnej (32,2%) oraz wątrobie (30,7%).</p>	<p>W ramach retrospektywnego, wieloośrodkowego badania obserwacyjnego wykazano, że efekty kliniczne ozymertynibu stosowanego u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w ramach ≥ 2. linii leczenia pozostają zbliżone do wyników obserwowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych. Ponadto, subanaliza przeprowadzona w grupie pacjentów w podeszłym wieku tj. ≥ 80 lat potwierdziła wysoką skuteczność kliniczną ozymertynibu. Podobnie jak w populacji ogólnej, korzyści</p>

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>Ozymertynib stosowany był w dawce 80 mg/dobę przez 99,5% pacjentów, a średni czas leczenia wynosił 13,9 miesiący (SD: 8,7).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w całej kohorcie pacjentów od momentu rozpoczęcia terapii ozymertynibem wynosiła 12,4 miesiący (95% CI: 10,1; 15,1 miesiący). Wskaźniki przeżycia bez progresji wynosiły odpowiednio: 75,6% w 6. miesiącu, 51,9% w 12. miesiącu oraz 14,2% w 24. miesiącu. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie pacjentów, którzy stosowali ozymertynib w ramach 2. linii leczenia wynosiła 12,6 miesiący (95% CI: 6,7; 17,5 miesiący), natomiast wśród chorych poddanych terapii ozymertynibem w ≥ 3. linii leczenia mediana PFS wyniosła 12,4 miesiący (95% CI: 9,7; 15,3 miesiący) [p=0,95].</p> <p>W przypadku chorych z potwierdzonymi przerzutami do OUN, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 9,7 miesiący (95% CI: 7,7; 13,5 miesiący), podczas gdy u pacjentów bez przerzutów do mózgu, mediana PFS wyniosła 15,1 miesiący (95% CI: 12,0; 17,1 miesiący) [p=0,21]. Istotną statystycznie różnicę w zakresie parametru PFS raportowano w przypadku grupy pacjentów poddanych tkankowej re-biopsji w celu wykrycia mutacji T790M (mediana: 15,2 miesiący; 95% CI: 10,9; 17,6 miesiący) a chorymi, u których przeprowadzono biopsję płynną (mediana: 8,8 miesiący; 95% CI: 7,5; 12,4 miesiący) [p=0,0005].</p> <p>Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) od momentu rozpoczęcia terapii ozymertynibem wynosiła 20,5 miesiący (95% CI: 16,9; 24,3 miesiące). Wskaźniki przeżycia wyniosły odpowiednio: 85,7% w 6. miesiącu; 67,1% w 12. miesiącu oraz 42,2% w 24. miesiącu terapii.</p> <p style="text-align: center;">Mediany OS wynosiły odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17,5 miesiący (95% CI: 11,6; 27,8 miesiący) u pacjentów stosujących ozymertynib w ramach 2 linii leczenia, - 21,7 miesiący (95% CI: 17,3; 24,3 miesiący) w przypadku stosowania ozymertynibu w ≥ 3 linii leczenia (p=0,46), - 23,1 miesiący (95% CI: 18,6; 27,8 miesiący) u pacjentów bez przerzutów do OUN, - 18,0 miesiący (95% CI: 12,2; 22,2 miesiący) u pacjentów z obecnością przerzutów w OUN (p=0,11). <p>W grupie 20 pacjentów z mutacją T790M <i>de novo</i>, mediana OS od czasu rozpoczęcia terapii ozymertynibem i rozpoznania wyniosła odpowiednio 22,8 miesiący (95% CI: 7,33; nie osiągnięto) oraz 6,8 miesiący (95% CI: 2,1; 9,7 miesiący).</p> <p>Po wystąpieniu progresji, terapię ozymertynibem kontynuowało 54 z 130 pacjentów (41,5%), a dodatkowe leczenie miejscowe przeprowadzono u 26 z nich (radioterapia – 69,2%, zabieg chirurgiczny – 11,5%, napromieniowanie – 7,7% i inne – 11,5%).</p> <p>Łącznie 80 pacjentów osiągnęło korzyści kliniczne w wyniku zastosowania dalszego leczenia po terapii ozymertynibem; chorzy poddani było głównie samej chemioterapii (55,0%), samej immunoterapii (8,0%), leczeniu za pomocą innych EGFR-TKI w monoterapii (5,0%) lub chemioterapii skojarzonej z TKI (6,3%).</p> <p>Od momentu rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca, mediana czasu przeżycia całkowitego dla całej populacji pacjentów wynosiła 5,9 lat (95% CI: 4,5; 6,8 lat), a także:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3,5 lat (95% CI: 2,8; 6,8 lat) u chorych stosujących ozymertynib w 2. linii leczenia, - 6,1 lat (95% CI: 4,7; 7,4 lat) u chorych stosujących ozymertynib w ramach ≥ 3. linii leczenia (p=0,067). 	<p>klinicznie nie różniły się istotnie między grupami chorych z obecnością lub brakiem przerzutów do OUN, czy też w przypadku podawania leku w .2 lub ≥ 3. linii leczenia.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>Jednocześnie, w przypadku pacjentów poddanych sekwencyjnemu leczeniu za pomocą EGFR-TKI, a następnie chemioterapii przed rozpoczęciem stosowania ozymertynibu, mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 4,3 lata (95% CI: 3,5; nie osiągnięto) i była dłuższa niż u pacjentów leczonych w sekwencji: EGFR-TKI, a następnie ozymertynib ($p=0,44$).</p> <p>Wystąpienie progresji w czasie terapii ozymertynibem raportowano łącznie u 72,5% pacjentów, w tym do kości (28,6%), do mózgu i opon mózgowych (27,5%), płuca (27,5%) oraz wątroby (26,4%). Nowe zmiany przerzutowe wykazano u 51,6% chorych, głównie do mózgu i opon mózgowych (28,8%), kości (24,2%) oraz wątroby (21,2%).</p> <p><u>W publikacji [41]</u> przedstawiono wyniki subanalizy badania EXPLORE T790M przeprowadzonej w populacji pacjentów w wieku ≥ 80 lat. Do analizy włączono 43 pacjentów, których średnia wieku wynosiła $84,6 \pm 3,1$ lat. U wszystkich chorych rozpoznano gruczolakoraka płuca, a u 80,4% pacjentów został on zdiagnozowany w IV stopniu zaawansowania. Mediana liczby terapii przed rozpoczęciem leczenia ozymertynibem wynosiła 2 (58,1% pacjentów poddanych zostało wcześniej ≥ 2 liniom leczenia). W momencie ostatniej progresji przed terapią ozymertynibem, 93,0% chorych miało nowotwór w IV stadium zaawansowania, a przed rozpoczęciem przyjmowania ozymertynib, 42,4% pacjentów cechowało się stopniem sprawności ogólnej ≥ 2. Ozymertynib stosowany był w dawce 80 mg/dobę przez 97,7% chorych, a średni czas leczenia wynosił 15,0 miesiące (SD: 9,0).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji od momentu rozpoczęcia terapii ozymertynibem wynosiła 17,5 miesiące (95% CI: 12,2; 19,0 miesiące). Wskaźniki przeżyć wolnych od progresji wynosiły odpowiednio: 81,4% w 6. miesiącu; 65,1 w 12. miesiącu oraz 23,1% w 24. miesiącu. Mediana PFS u pacjentów otrzymujących ozymertynib w ramach 2. lub ≥ 3. linii leczenia nie różniła się istotnie statystycznie (17,1 vs 18,6 miesiące; $p=0,9$), podobnie jak mediana PFS u chorych bez przerzutów do OUN oraz z obecnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym (16,7 vs 20,6 miesiące; $p=0,1$).</p> <p>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była istotnie większa w przypadku pacjentów z mutacją T790M potwierdzoną w czasie re-biopsji tkanki w porównaniu do chorych poddanych biopsji płynnej i wynosiła odpowiednio: 18,8 miesiące (95% CI: 17,1; 23,8) oraz 9,7 miesiące (95% CI: 2,8; 13,2) [$p=0,02$].</p> <p>Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 22,8 miesiące (95% CI: 15,7; nie osiągnięto). Wskaźniki przeżycia w 6., 12. i 24. miesiącu wynosiły odpowiednio: 85,9%, 74,0% oraz 44,5%.</p> <p>Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów otrzymujących ozymertynib w ramach 2. lub ≥ 3. linii leczenia nie różniła się istotnie statystycznie (27,8 vs 22,8 miesiące; $p=0,9$), podobnie jak mediana OS u chorych bez przerzutów do OUN oraz z obecnymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym (20,6 vs nie osiągnięto; $p=0,3$).</p> <p>Mediana OS była istotnie większa w przypadku pacjentów z mutacją T790M potwierdzoną w czasie re-biopsji tkanki w porównaniu do chorych poddanych biopsji płynnej i wynosiła odpowiednio: 27,8 miesiące (95% CI: 17,5; nie osiągnięto) oraz 12,2 miesiące (95% CI: 6,4; 20,6) [$p=0,01$].</p> <p>Mediana OS nie różniła się istotnie między grupami pacjentów z mutacją T790M de novo, a mutacją wykrytą w czasie trwania choroby (19,4 vs 27,8 miesiące; $p=0,3$).</p> <p>W okresie obserwacji obejmującym leczenie ozymertynibem wystąpienie progresji raportowano u 51,4% chorych (19/37). Po progresji, stosowanie ozymertynibu było kontynuowane przez 36,8% pacjentów, z których 1 pacjent został dodatkowo poddany leczeniu miejscowemu (radioterapia płuca).</p>	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>Od momentu rozpoznania niedrobnokomórkowego raka płuca, mediana czasu przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 80 lat wynosiła 5,3 lata (95% CI: 3,9; 9,7 lat); 4 lata (95% CI: 2,9; nie osiągnięto) wśród starszych pacjentów otrzymujących ozymertynib w 2. linii leczenia oraz 5,3 lata (95% CI: 4,3; 9,7 lat) w przypadku starszych pacjentów stosujących ozymertynib w ramach ≥ 3 linii leczenia ($p=0,6$).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie analizowano.</p>	
Oh 2019 [42]	
<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w koreańskim ośrodku medycznym, mające na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu oraz jego profilu oporności. W badaniu uwzględniono pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym (IIIB lub IV), którzy byli nosicielami mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i> oraz doświadczyli klinicznej i/lub radiologicznej progresji po leczeniu za pomocą co najmniej 1 preparatu z grupy EGFR-TKI. Liczba stosowanych wcześniej RGFR-TKI lub systemowych chemioterapii nie była ograniczona.</p> <p>Ostatecznie, do badania włączono 23 pacjentów, których mediana wieku wynosiła 59,0 lat (IQR: 51,0-67,0 lat). U wszystkich pacjentów zdiagnozowano gruczolakoraka płuca i wszyscy chorzy byli nosicielami mutacji T790M, co potwierdzono przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem. Mutację aktywującą w genie <i>EGFR</i> typu exon 19 del oraz L858R rozpoznano odpowiednio u 73,9% oraz 26,1% pacjentów. Przed ozymertynibem pacjenci najczęściej stosowali gefitynib (68,2%), a następnie erlotynib (26,1%). Ponadto, 2 chorych rozpoczęło terapię olmutynibem po nabyciu oporności na gefitynib, a po krótkim czasie leczenie to zostało zamienione na ozymertynib ze względu na wystąpienie wykwitów skórnych o 2. stopniu nasilenia. Mediana okresu obserwacji wynosiła 11,9 miesięcy (IQR: 4,7-15,8 miesięcy).</p> <p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 7,4 miesięcy (IQR: 6,0-11,1 miesięcy), a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta. Oszacowany odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby wynosił: 68,6% w 6. miesiącu, 44,9% w 9. miesiącu oraz 24,1% w 12. miesiącu. Mimo, że całkowita odpowiedź na leczenie nie została osiągnięta, obiektywną odpowiedź oraz kontrolę choroby raportowano odpowiednio u: 17 (73,9%; 95% CI: 53,5; 87,5%) oraz 22 (95,7%; 95% CI: 79,0; 99,2%) pacjentów.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego obserwowano u 22 (95,7%) pacjentów, a u 16 (69,6%) chorych raportowano działania niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem według opinii badacza.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia, niezależnie od przyczynowości, należała anemia, która wystąpiła u 3 (13,0%) chorych, a następnie zmniejszenie liczby neutrofilów u 2 (8,7%) pacjentów.</p> <p>Do działań niepożądanych potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem i nasileniu ≥ 3 stopnia należał jeden przypadek zapalenia płuc, które ustąpiło po przerwaniu terapii ozymertynibem i podaniu kortykosteroidów.</p>	<p>Wyniki niniejszego badania obserwacyjnego wykazały, że ozymertynib cechuje się wysoką aktywnością kliniczną i dobrym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszych leczeniach za pomocą EGFR-TKI.</p> <p>W badaniu podkreślono również, że powtórna biopsja i analiza genetyczna po nabyciu oporności na ozymertynib jest kluczowa w celu opracowania dalszej strategii leczenia.</p>
Mu 2019 [43]	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym analizowano efekty stosowania ozymertynibu w leczeniu zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym stosowaniu preparatów z grupy EGFR-TKI lub chemioterapii. Dane zbierane były w jednym ośrodku klinicznym w okresie od 1 marca 2017 roku do 1 lipca 2018 roku.</p> <p>Kryterium włączenia do badania stanowiło: rozpoznanie miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego (stadium IIIB lub IV), niedrobnokomórkowego raka płuca, potwierdzenie mutacji w genie <i>EGFR</i> co najmniej jednokrotne w czasie trwania choroby, stosowanie ozymertynibu przez co najmniej 3 tygodnie.</p> <p>Łącznie 94 pacjentów spełniło ww. kryteria i zostało uwzględnionych w badaniu. Wszyscy pacjenci poza dwoma poddani byli testom genetycznym przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem; u 77 chorych potwierdzono mutację T790M, a u 15 chorych wynik był negatywny. Łącznie 97,9% pacjentów miało rozpoznanie gruczolakoraka płuca, a u 56,4% chorych stan sprawności ogólnej został określony dobry tj. wynosił 0 według klasyfikacji ECOG.</p> <p>Większość pacjentów tj. 96,8% otrzymała wcześniej co najmniej 1 terapię za pomocą EGFR-TKI, a 38,3% chorych poddanych było cytotoksycznej chemioterapii. W grupie 38 pacjentów, którzy otrzymywali ozymertynib w ramach ≥ 3. linii leczenia, poza wcześniejszym stosowaniem EGFR-TKI, 29 chorych otrzymało chemioterapię (najczęściej był to schemat zawierający pochodną platyny w skojarzeniu z pemetreksedem stosowany u 75,9% pacjentów, a pozostałe 24,1% chorych otrzymało inny schemat leczenia przeciwnowotworowego).</p> <p>W momencie zbierania danych (<i>data cutoff</i>), mediana okresu obserwacji wynosiła 8,5 miesiące, a 59,6% chorych nadal leczonych było za pomocą ozymertynibu.</p> <p style="text-align: center;">Skuteczność kliniczna</p> <p>Analiza stopnia odpowiedzi na leczenie przeprowadzona została w grupie 91 pacjentów, w tym u 54 stosujących ozymertynib w ramach drugiej linii leczenia oraz u 37 chorych stosujących ozymertynib w trzeciej i dalszej linii leczenia. Spośród 91 pacjentów, 47,3% chorych uzyskało częściową odpowiedź na leczenie, u 42,9% chorych stwierdzono stabilną chorobę, a u 9,9% - progresję. Kontrolę choroby uzyskano 90,1% pacjentów, a wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 47,3%. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) był podobny w przypadku stosowania ozymertynibu w drugiej, jak i ≥ 3. linii leczenia, a także między pacjentami z mutacją T790M zidentyfikowaną na podstawie badania próbki ctDNA osocza, a chorymi z mutacją stwierdzoną w oparciu o badanie tkanki nowotworowej.</p> <p>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie był wyższy u pacjentów, u których wykryto mutację T790M w próbce tkanki guza niż u chorych u których analizowano ctDNA osocza.</p> <p>Odpowiedź guza na zastosowane leczenie istotnie różniła się w zależności od genotypu. W grupie 74 pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M, którzy mogli być poddani ocenie stopnia odpowiedzi na leczenie, wskaźniki ORR oraz DCR wyniosły odpowiednio 51,4% oraz 91,9%. Z kolei, wśród 15 pacjentów bez wykrytej mutacji T790M, wskaźniki ORR oraz DCR wynosiły odpowiednio 26,7% oraz 80,0%. W przypadku współistnienia mutacji T790M oraz najczęstszych mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i>, wskaźnik ORR wyniósł 66,7% u chorych z mutacją exon19del oraz 36,1% u chorych z mutacją L858R (różnica między ww. grupami była statystycznie istotna; $p=0,011$). Wskaźnik kontroli choroby (DCR) w grupie chorych T790M(+)/exon19del(+) wyniósł 100%, a w grupie pacjentów T790M(+)/L858R(+) – 86,1% (wartość p dla różnicy między grupami wyniosła 0,055).</p> <p>Z grupy 43 pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie, u większości chorych pierwotną odpowiedź wykazano w czasie pierwszego badania obrazowego w okresie obserwacji, a mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosiła 1,2 miesiąca (zakres: 0,7 – 6,7 miesiące).</p>	<p>W retrospektywnym badaniu opartym na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej raportowano wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie oraz inne korzyści kliniczne w wyniku stosowania ozymertynibu u przeleczonych wcześniej pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Szczególnie obiecujące wyniki leczenia obserwowano u chorych będących nosicielami mutacji T790M, jak i u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Profil bezpieczeństwa ozymertynibu został określony jako dobry, a większość obserwowanych działań niepożądanych była łagodnie/umiarkowanie nasiloną.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>W momencie zbierania danych (<i>data cutoff</i>) u 53 z 94 (56,4%) chorych wystąpiła progresja choroby lub zgon. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8,6 miesiące (95% CI: 7,2; 10,0 miesiące) w ogólnej populacji pacjentów, - 8,5 miesiące (95% CI: 7,4; 9,6) u chorych leczonych ozymertynibem w drugiej linii, - 9,1 miesiące (95% CI: 6,6; 11,6) u chorych otrzymujących ozymertynib w ramach ≥ 3. linii leczenia. <p>Subanaliza parametru PFS w zależności od statusu mutacji T790M wskazała na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji u chorych z potwierdzoną obecnością mutacji T790M w porównaniu do pacjentów bez mutacji T790M (mediana: 8,6 miesiące [95% CI: 7,2; 10,0] vs 3,2 miesiące [95% CI: 0,5; 5,9]; HR=0,51 [95% CI: 0,26; 0,98]; p=0,041).</p> <p>W grupie pacjentów z potwierdzonymi mutacjami aktywującymi w genie <i>EGFR</i> tj. exon19del lub L858R, z których większość stosowała wcześniej preparaty EGFR-TKI starszej generacji, u chorych T790M(+)/exon19del(+) obserwowano istotnie dłuższą medianę PFS niż w grupie pacjentów T790M(+)/L858R(+): 14,2 miesiące (95% CI: 8,7; 19,7) vs. 12,4 miesiące (95% CI: 9,6; 15,3); HR=0,53 (95% CI: 0,33; 0,83); p=0,006.</p> <p>Spośród 53 pacjentów, u których wystąpiła progresja, 30 (56,6%) chorych kontynuowało stosowanie ozymertynibu (20 chorych w ramach monoterapii, 5 chorych w skojarzeniu z leczeniem miejscowym, 3 chorych w skojarzeniu z bewacyzumabem, 1 – w skojarzeniu z ikotynibem, a 1 pacjent w skojarzeniu z chemioterapią). Leczenie ozymertynibem przerwało 23 (43,4%) chorych, spośród których 13 rozpoczęło chemioterapię, 6 chorych otrzymało EGFR-TKI starszej generacji, a 4 chorych poddanych zostało najlepszej opiece wspomagającej (BSC).</p> <p>Dane dotyczące przeżycia całkowitego; w momencie zbierania danych 21 (22,3%) pacjentów zmarło (1 chory z potwierdzoną mutacją T790M/exon19del, 14 chorych z mutacją T790M/ L858R oraz 6 pacjentów bez potwierdzonej mutacji T790M). Wskaźnik przeżycia jednorocznego wyniósł 66,3%, a większy odsetek pacjentów pozostających przy życiu (w momencie zbierania danych) raportowano wśród chorych z mutacją T790M/ exon19del niż u chorych z mutacją T790M/ L858R (97,0% vs 64,1%).</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem, łącznie 45 pacjentów miało rozpoznanie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, spośród których 20 (44,4%) poddanych było miejscowemu leczeniu (w tym zabiegowi chirurgicznemu, radioterapii lub śródczaszkowej iniekcji). Czas przeżycia wolny od progresji u chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego nie był krótszy niż w grupie pacjentów bez przerzutów do OUN (8,8 miesiące [95% CI: 6,8; 10,7] vs 7,8 miesiące [95% CI: 5,9; 9,7]; HR= 1,05 [95% CI: 0,61; 1,81]; p=0,851). Wśród pacjentów poddanych miejscowemu leczeniu przerzutów do OUN, mediana PFS wynosiła 8,5 miesiące (95% CI: 2,9; 14,2) w porównaniu do 9,1 miesiące (95% CI: 6,5; 11,8) u chorych nieleczonych miejscowo (HR=1,26; 95% CI: 0,57; 2,80; p=0,566). Incydenty progresji choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego raportowano u 10 pacjentów (22,2%) przed przerwaniem terapii ozymertynibem lub zgonem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należała: wysypka (30,9%), zmęczenie (29,8%) oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (25,5%), a większość z nich charakteryzowała się łagodnym/ umiarkowanym nasileniem (stopień 1 lub 2). Obserwowano wystąpienie 11 zdarzeń niepożądanych o</p>	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>nasileniu ≥ 3 stopnia. W czasie trwania badania nie stwierdzono żadnego przypadku działania niepożądanego o 4. stopniu nasilenia ani zakończonego zgonem. Nie obserwowano działań niepożądanych prowadzących do konieczności redukcji dawki leku lub przerwania terapii, niemniej u 4 (4,3%) pacjentów doszło do przerwania dawkowania leku ze względu na, odpowiednio: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej o nasileniu 3. stopnia, zawrotów głowy o nasileniu 2. stopnia, zmniejszenia liczby płytek krwi o nasileniu 3. stopnia oraz wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej oraz aminotransferazy asparaginianowej o 3. stopniu nasilenia.</p>	
Nakashima 2019 [44]	
<p>Badanie retrospektywne, celem którego była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, mutacją T790M oraz złym stanem sprawności ogólnej.</p> <p>Badanie zostało przeprowadzone w 8 japońskich ośrodkach klinicznych i opierało się na danych pacjentów w stanie sprawności ogólnej 2-4 według klasyfikacji ECOG, którzy stosowali ozymertynib w okresie od marca 2016 roku do lutego 2017 roku.</p> <p>Łącznie ozymertynib stosowało 35 pacjentów w złym stanie sprawności ogólnej, niemniej 5 chorych nie zostało włączonych do analizy ponieważ otrzymywali oni także inny preparat EGFR-TKI III generacji. Z grupy 30 pacjentów, żaden nie wykazywał 4. stopnia sprawności ogólnej według ECOG. Wszyscy pacjenci poddani byli wcześniej leczeniu za pomocą EGFR-TKI I lub II generacji. Mediana wcześniejszych terapii zaawansowanego stadium nowotworu wynosiła 2 (zakres: 1-11).</p> <p>Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,0 miesiący (zakres: 0,91-18,8 miesiący).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 53% (95% CI: 36; 70%), a wskaźnik kontroli choroby (DCR) – 80% (95% CI: 63; 90%). Częściową odpowiedź na leczenie osiągnęło 16 pacjentów, a stabilną chorobę – 8 pacjentów.</p> <p>Wskaźnik ORR u pacjentów w stanie sprawności ogólnej odpowiadającym 2 oraz 3 punktom w skali ECOG wyniósł odpowiednio 46% oraz 83% (p=0,10). W przypadku chorych z przerzutami do OUN wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 63%, a u pacjentów bez przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego – 36% (p=0,34).</p> <p>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 8,2 miesiący. Mediany parametru PFS u chorych w stanie sprawności ogólnej odpowiadającym 2 oraz 3 punktom w skali ECOG wyniosły odpowiednio 8,2 miesiący oraz 7,9 miesiący (p=0,35). W zakresie obecności lub braku przerzutów do OUN, mediany czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosły odpowiednio: 7,3 miesiący oraz 8,2 miesiący (p=0,96).</p> <p>Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta.</p> <p>W czasie leczenia ozymertynibem stan sprawności ogólnej według ECOG uległ poprawie u 19 (63%) pacjentów. Co istotne, 4 z 6 pacjentów z wyjściową sprawnością wynoszącą 3 (67%) wykazało poprawę do 0 lub 1 punktu w skali ECOG. Ponadto, 14 z 24 pacjentów ze sprawnością ogólną wynoszącą 2 (58%) osiągnęło poprawę do stopnia 1.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Do najczęściej obserwowanych niehematologicznych działań niepożądanych należały suchość skóry i wysypka, które raportowało odpowiednio 12 i 11 pacjentów. Mimo częstego występowania, działania te cechowały się umiarkowanym nasileniem; jedynie 2 przypadki suchości skóry oraz 1 przypadek wysypki był nasilony w stopniu 3. W czasie trwania leczenia ozymertynibem nie raportowano żadnego przypadku śródmiąższowej choroby płuc.</p>	<p>Obserwacje z niniejszego badania retrospektywnego wskazały, że ozymertynib może być skuteczną oraz dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M, którzy znajdują się w złym stanie sprawności ogólnej według ECOG.</p>

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>U 4 pacjentów leczenie ozymertynibem zostało jednorazowo przerwane z powodu działań niepożądanych; u 3 chorych konieczna była redukcja dawki do 40 mg/dobę z powodu: wzrostu stężenia kreatyniny (nasilenie 2. stopnia), wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej/ asparaginianowej (nasilenie 3. stopnia) lub wystąpienia jadłowstrętu i nudności (2. i 3. stopień nasilenia). Czwarty pacjent wznowił standardowe dawkowanie po upływie 3 tygodni. Żaden z pacjentów nie został wycofany z dalszego udziału w badaniu ze względu na jakiegokolwiek działania niepożądane.</p>	
Schmid 2019 [45]	
<p>Celem niniejszego badania była analiza schematu nawrotów choroby u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>, którzy poddani byli leczeniu ozymertynibem, a także oszacowanie skuteczności miejscowych i systemowych metod leczenia w czasie oligoprogresji (oligo-PD [<i>progressive disease</i>], którą definiowano jako progresję choroby w obrębie ≤ 5 zmian).</p> <p>W badaniu uwzględniono pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M, którzy otrzymywali ozymertynib w okresie od stycznia 2015 roku do grudnia 2017 roku w 7 ośrodkach klinicznych w Szwajcarii. Do analizy włączono 50 chorych w wieku 62 lat (mediana; zakres: 37 – 89), z których 86% cechowało się stanem sprawności ogólnej ≤ 1 według ECOG. Mediana okresu obserwacji wynosiła 18 miesięcy (IQR: 8,6 – 28).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Mediana okresu leczenia wynosiła 18,8 miesięcy (95% CI: 16,8; nie osiągnięto). Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 80%, w tym u 4 pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, a wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 92%. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 12,1 miesięcy (95% CI: 8,3; 18,3), a mediana czasu przeżycia całkowitego – 28,0 miesięcy (95% CI: 20,2; nie osiągnięto).</p> <p>W momencie zbierania danych (<i>data cutoff</i>) wystąpienie progresywnej choroby (PD) raportowano u 36 pacjentów (72%), w tym oligo-PD u 26 oraz systemową progresję u 10 chorych. W grupie pacjentów z oligo-PD, 35% chorych stosowało wcześniej 2 linie leczenia, a w grupie z systemową PD, odsetek chorych poddanych uprzednio 2 liniom leczenia wynosił 30%. Więcej niż 2 linie leczenia otrzymało wcześniej 30% oraz 10% pacjentów, odpowiednio z oligo-PD oraz z systemową PD.</p> <p>Progresję choroby wykazano w płucu (56%), kościach (44%), węzłach chłonnych (22%), wątrobie (14%), opłucnej (19%) oraz mózgu (17%). Liczba nowych zmian u chorych z oligo-PD wynosiła: 1 (27%), 2 (35%), 3 (23%), 4 (8%) oraz 5 (8%). Większość pacjentów z progresją do OUN (n=6) doświadczyła oligo-PD. Czwooro z ww. chorych miało potwierdzone przerzuty do mózgu przed rozpoczęciem terapii ozymertynibem, ale tylko 1 pacjent otrzymał miejscowe leczenie przed rozpoczęciem stosowania ozymertynibu.</p> <p>Mediana czasu leczenia u pacjentów z oligo-PD wynosiła 19,6 miesięcy, a w grupie z systemową PD – 7,0 miesięcy (p=0,007). Z kolei, mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wynosiła odpowiednio 28,0 miesięcy oraz 25,1 miesięcy (p=0,6). Mediana OS ulegała zmniejszeniu z każdą dodatkową zmianą (nie została osiągnięta u chorych z 1 zmianą i wynosiła odpowiednio: 22,4 miesięcy u chorych z 2 zmianami nowotworowymi, 17,6 miesięcy u chorych z 3 zmianami oraz 10,8 miesięcy w przypadku pacjentów z 5 nowymi zmianami nowotworowymi).</p> <p>Trzynastu pacjentów z oligo-PD otrzymało miejscowe leczenie. W grupie tej obserwowano wydłużenie mediany OS w porównaniu do pacjentów z oligo-PD ale niepoddanych miejscowej terapii (nie osiągnięto vs 20,2 miesiące).</p> <p>Łącznie 16 z 26 (61%) pacjentów z oligo-PD kontynuowało leczenie ozymertynibem po wystąpieniu progresji, 11 z nich poddanych zostało miejscowej terapii ablastycznej (9x radioterapia, 2x zabieg chirurgiczny). Mediana czasu stosowania ozymertynibu po progresji choroby wynosiła 6,7 miesięcy w przypadku oligo-PD (IQR: 5,4; nie osiągnięto). Jedynie 3 z 10 pacjentów z systemową progresją leczonych było nadal ozymertynibem przez odpowiednio 3, 4 oraz 9 miesięcy.</p>	<p>W niniejszym badaniu, w podgrupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem, mutacją T790M oraz nabytą opornością na ozymertynib obserwowano relatywnie wysoki odsetek zmian oligo-PD. Mimo, że czas przeżycia całkowitego u chorych z oligo-PD oraz u pacjentów z systemową chorobą progresywną były zbliżony, w przypadku pacjentów z oligo-PD, którzy poddani zostali także miejscowej terapii ablastycznej obserwowano większe korzyści kliniczne, w większości z nich kontynuowała leczenie ozymertynibem po wystąpieniu progresji.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>Łącznie 15 z 36 (42%) pacjentów, u których doszło do progresji w czasie terapii ozymertynibem, otrzymało kolejne linie leczenia, jednak większość chorych otrzymała tylko jedną linię (zakres: 1-4). Zgodnie z wytycznymi, 73% pacjentów poddanych zostało chemioterapii. Jedyne 2 pacjentów otrzymało kolejne inhibitory kinazy tyrozynowej, a u dalszych 2 pacjentów zastosowano immunoterapię. Jak podkreślono w publikacji, ze względu na krótki okres obserwacji (mediana – 4,6 miesięcy; IQR: 1,6 – 13 miesięcy), efekty kliniczne dalszych linii leczenia nie były aktualnie dojrzałe.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u> Nie analizowano.</p>	
Kishikawa 2020 [46]	
<p>Badania retrospektywne, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ozymertynibu w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z zaawansowanym/ nawrotowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stadium IIIB lub IV) z mutacją T790M, którzy wcześniej otrzymywali EGFR-TKI.</p> <p>W badaniu uwzględniono 56 pacjentów, którzy przyjmowali ozymertynib w ramach drugiej i dalszych linii leczenia w 4 japońskich ośrodkach klinicznych w okresie od 1 maja 2016 roku do 31 marca 2018 roku. Mediana wieku chorych w czasie leczenia ozymertynibem wyniosła 69,5 lat (zakres: 39 – 91 lat); stan sprawności ogólnej według ECOG wynosił 0 u 28,6% chorych, 1 u 55,3%, 2 u 12,5% oraz 2 u 3,6% chorych. U wszystkich pacjentów rozpoznano pierwotnie gruczolakoraka płuca, za wyjątkiem 1 chorego z gruczolakorakiem oraz rakiem wielkokomórkowym płuca. U 20 (35,7%) chorych zdiagnozowano przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Wszyscy pacjenci stosowali wcześniej preparaty EGFR-TKI pierwszej lub drugiej generacji; gefitynibem (67,9%), erlotynibem (50,0%) i afatynibem (37,5%). Łącznie 23 (41,1%) chorych poddanych było uprzednio leczeniu za pomocą co najmniej 2 preparatów EGFR-TKI, a u 3 (5,4%) pacjentów wznowiono leczenie tym samym preparatem TKI. Ponadto, 35 (62,5%) pacjentów stosowało także wcześniej chemioterapię; 33 chorych tj. 58,9% otrzymywało terapię skojarzoną opartą na pochodnych platyny, a 1 pacjent leczony był przeciwciałem anty-PD-1. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres: 1-14)</p> <p style="text-align: center;">Ozymertynib w dawce 80 mg na dobę stosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w 2. linii leczenia u 19 (33,9%) pacjentów, - w 3. linii u 15 (26,8%) pacjentów, - w 4. i dalszej linii leczenia u 22 (39,3%) chorych. <p>Mediana okresu obserwacji od rozpoczęcia terapii ozymertynibem wynosiła 15,1 miesięcy (zakres: 1,6-32,3 miesięcy). Mediana okresu leczenia ozymertynibem wynosiła 10,8 miesięcy (zakres: 0,7-32,3 miesięcy). W momencie przeprowadzania końcowej analizy 17 (30,4%) chorych nadal stosowało ozymertynib. W okresie obserwacji zmarło łącznie 24 (42,9%) chorych; we wszystkich przypadkach poza 1, przyczyną zgonu była choroba pierwotna.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Ocena stopnia odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST wykazała uzyskanie: całkowitej odpowiedzi na leczenie u 2 (3,6%) pacjentów; częściowej odpowiedzi na leczenie u 32 (57,1%) chorych, stabilnej choroby u 17 (30,4%) chorych oraz progresywnej choroby u 4 (7,1%) pacjentów. Ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa do wykonania w przypadku 1 chorego. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 60,7% (95% CI: 46,8; 73,59%), a wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 91,1% (95% CI: 80,4; 97,0%).</p>	<p>Wyniki retrospektywnego badania wskazały, że stosowanie ozymertynibu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M wiąże się z wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego, nawet w przypadku pacjentów poddanych 3. i kolejnym liniom leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 11,0 miesięcy (95% CI: 7,6; 13,8 miesięcy), a mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 24,1 miesięcy (95% CI: 18,6; niemożliwe do obliczenia).</p> <p>Mediana PFS nie była istotnie statystycznie różna między grupą pacjentów podanych leczeniu ozymertynibem w drugiej linii, a chorymi otrzymującymi trzecią i dalszą linię leczenia (14,5 vs 11,0 miesięcy; p=0,327), podobnie jak między drugą a czwartą i dalszą linią leczenia (14,5 vs 11,2 miesięcy; p=0,250).</p> <p>W ramach badania przeprowadzono także analizę wartości predykcyjnej wyjściowych parametrów klinicznych z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, która wskazała, że pacjenci w gorszym stanie sprawności ogólnej tj. ≥ 2 punktów według ECOG uzyskują krótsze przeżycie wolne od progresji, jakkolwiek raportowana różnica względem pacjentów w dobrym stanie sprawności ogólnej (0-1 PS) nie była statystycznie istotna (HR=2,020; 95% CI: 0,876; 4,657; p=0,099). Brak istotnej różnicy w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji wykazano również w przypadku porównania pacjentów bez oraz z przerzutami do OUN (HR=1,065; 95% CI: 0,561; 2,021; p=0,848), a także u chorych w wieku <75 lat względem pacjentów w wieku ≥ 75 lat (HR=0,689; 95% CI: 0,344; 1,381; p=0,294).</p> <p>Łącznie 26 (46,4%) pacjentów stosowało dalsze leczenie po zakończeniu terapii ozymertynibem. Większość z nich poddana została chemioterapii, 6 chorych otrzymywało preparat anty-PD-1, u 11 pacjentów ponownie włączono preparaty EGFR-TKI I lub II generacji, a u 1 pacjenta wznowiono terapię ozymertynibem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego raportowano u 50 (89,3%) pacjentów, a u 15 (26,8%) chorych obserwowano działania niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia, niezależnie od przyczynowości. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o charakterze niehematologicznym, bez względu na stopień nasilenia, były incydenty toksyczności skórnej tj. wysypka, zanokcica oraz suchość skóry, które wystąpiły u 20 (35,7%) chorych. Neutropenię o nasileniu 4 stopnia stwierdzono u jednego pacjenta. Do działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia należały: anemia (n=3; 5,4%), toksyczność skórna (n=3; 5,4%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (n=2; 3,6%), leukopenia (n=2; 3,6%), neutropenia (n=2; 3,6%) oraz wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej/ asparaginianowej (n=2; 3,6%).</p> <p>Łącznie u 20 (35,7%) chorych konieczna była redukcja dawki ozymertynibu lub tymczasowe przerwania leczenia ze względu na działania niepożądane, a 10 (17,9%) pacjentów trwale przerwało terapię z powodu toksyczności. Zapalenie płuc stwierdzono u 6 pacjentów (10,7%), w tym u 1 chorego, zdarzenie to cechowało się nasileniem ≥ 3 stopnia. W przypadku wszystkich pacjentów z zapaleniem płuc, leczenie ozymertynibem zostało zakończone w momencie rozpoznania. W badaniu nie raportowano żadnego przypadku zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.</p>	
So 2020 [47]	
<p>Badanie retrospektywne przeprowadzone w nowozelandzkich ośrodkach klinicznych w oparciu o dane pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie <i>EGFR</i>, którzy rozpoczęli terapię ozymertynibem po progresji w czasie pierwszej linii leczenia za pomocą EGFR-TKI i potwierdzeniu mutacji T790M w okresie od września 2015 roku do maja 2018 roku w ramach programu ułatwionego dostępu (ang. <i>compassionate access scheme</i>). Ozymertynib został zarejestrowany do stosowania w Nowej Zelandii w październiku 2017 roku.</p> <p>Do analizy włączono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie ozymertynibem między październikiem 2015 roku, a listopadem 2017 roku. Nie uwzględniono chorych, którzy doświadczyli progresji po EGFR-TKI w ramach leczenia 1. linii ale nie byli nosicielami mutacji T790M. Mediana czasu od progresji choroby do wykrycia mutacji T790M wynosiła 1,25 miesiąca (zakres: 0-27 miesięcy).</p>	<p>Badanie oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w Nowej Zelandii wskazało na wysoką skuteczność oraz dobrą tolerancję ozymertynibu w lokalnej populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M, którzy doświadczyli progresji po</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>W programie uwzględniono 39 pacjentów; dane 2 chorych zostały wykluczone z analizy ze względu na zgon chorych przed rozpoczęciem stosowania ozymertynibu lub utraty z okresu obserwacji.</p> <p>Spośród 37 analizowanych pacjentów, 10 (27%) chorych miało rozpoznanie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Ośmiu pacjentów poddanych zostało miejscowej radioterapii mózgu przed rozpoczęciem stosowania ozymertynibu, a tylko 1 pacjent wymagał dalszego napromieniowania w czasie leczenia ozymertynibem. Dwóch pacjentów ze znanymi przerzutami do OUN zmarło w czasie 10 tygodni od czasu rozpoczęcia terapii ozymertynibem. Łącznie 27 (73%) pacjentów otrzymywało ozymertynib w ramach 2. linii leczenia; 6 (16%) chorych stosowało ozymertynib w 3. linii, a 3 (8%) pacjentów w 4. linii leczenia.</p> <p>Mediana okresu obserwacji pacjentów w ramach programu wynosiła 16 miesięcy (zakres: 1,5-27 miesięcy).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>W momencie przeprowadzania analizy (wrzesień 2018 roku), 22 (60%) pacjentów doświadczyło progresji, a 11 (30%) chorych zmarło. Wskaźnik ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 70% (95% CI: 53; 84%). U 1 chorego (3%) raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 25 (68%) pacjentów – odpowiedź częściową. Stabilną chorobę osiągnęło 11 (30%) pacjentów. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 14,6 miesięcy (95% CI: 12,4; 16,8), a wskaźnik przeżycia wolnego od progresji w 12. miesiącu wyniósł 62% (95% CI: 44,8; 77,5).</p> <p>Mediana czasu do przerwania leczenia wyniosła 21,9 miesięcy (95% CI: 12,5; 31,2 miesięcy), co oznacza, że niektórzy pacjenci otrzymywali leczenie po wystąpieniu radiologicznej progresji.</p> <p>Dane z zakresu przeżycia całkowitego były zbyt niedojrzałe do analizy, a mediana dla OS nie została osiągnięta w danym momencie.</p> <p>Z 26 pacjentów z chorobą progresywną, 14 chorych kontynuowało leczenie ozymertynibem po pierwszej radiologicznie udokumentowanej progresji. W tych przypadkach, 3 pacjentów zostało poddanych napromieniowaniu zmian oligo-PD, a 11 pacjentów miało niewielkie lub bezobjawowe zmiany przerzutowe. Po przerwaniu terapii ozymertynibem, 9 pacjentów rozpoczęło chemioterapię zawierającą karboplatynę i pemetreksed, 2 chorych nie otrzymywało dalszego leczenia przeciwnowotworowego, a 1 pacjent dostał ponownie erlotynib.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Ozymertynib był dobrze tolerowany przez pacjentów, a do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należała toksyczność żołądkowo-jelitowa (35% pacjentów) oraz skórna (19%) o nieznacznym stopniu nasilenia (=1). Trzech pacjentów wymagało redukcji dawki leku lub tymczasowego przerwania dawkowania ze względu na wystąpienie zmęczenia o nasileniu 3. stopnia lub żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych. U 1 pacjenta doszło do rozwoju zapalenia płuc o nasileniu 4. stopnia, które zostało określone jako związane z zastosowanym leczeniem. Objawy zapalenia płuc ustąpiły po przerwaniu terapii ozymertynibem oraz zastosowaniu tlenoterapii, a podawanie steroidów nie było konieczne. Chory nie został ponownie poddany leczeniu ozymertynibem. W okresie 6 tygodni od rozpoczęcia terapii ozymertynibem zmarł 1 pacjent. Przyczyną zgonu była sepsa po zapaleniu tkanki łącznej, a zdarzenie to nie było związane ze stosowaniem ozymertynibu ani progresją choroby.</p>	<p>pierwszej lub kolejnej linii leczenia zaawansowanego stadium nowotworu.</p>
Imamura 2020 [48]	
<p>Badanie retrospektywne przeprowadzone w 5 japońskich ośrodkach klinicznych, w którym uwzględniono pacjentów z histologicznie lub cytologicznie udokumentowanym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> kwalifikujących się do ratunkowej terapii ozymertynibem. Kryterium włączenia do badania był nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu obejmującym m.in. zabieg chirurgiczny lub radioterapię lub jakąkolwiek terapię</p>	<p>Obserwowane wyniki niniejszego badania retrospektywnego</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>systemową oraz dobry stan ogólny umożliwiające dalsze leczenie. Z badania wykluczono pacjentów, którzy stosowali ozymertynib jako pierwszy z dostępnych preparatów z grupy EGFR-TKI, a także chorych z niewystarczającymi danymi klinicznymi.</p> <p>Do badania włączono łącznie 542 pacjentów w okresie od 25 stycznia do 11 września 2018 roku. Po wykluczeniu 17 chorych, w przeprowadzonej analizie uwzględniono 525 pacjentów. Wszyscy pacjenci mieli zdiagnozowanego gruczolakoraka, za wyjątkiem 5 chorych z rakiem gruczołowym płaskonabłonkowym. U 95,4% pacjentów wykryto typowe mutacje w genie <i>EGFR</i>.</p> <p>Ponieważ terapia przed rozpoczęciem stosowania ozymertynibu wykazywała nadal skuteczność u 132 (25,1%) chorych, pacjenci ci nie otrzymali ozymertynibu do czasu zbierania końcowych danych (<i>data cutoff</i>), stąd też w analizie skuteczności ratunkowego leczenia ozymertynibem uwzględniono wyniki 393 pacjentów.</p> <p>Biopsję w celu identyfikacji mutacji T790M w tkance guza (re-biopsja) lub osoczu (płynna biopsja) przeprowadzono u 302 z 393 (76,8%) pacjentów.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Stopień odpowiedzi na leczenie oceniana była u 147 pacjentów. Całkowitą odpowiedzią na leczenie osiągnięto u 3 pacjentów, częściową u 68 chorych, a stabilizację choroby – u 41 chorych. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), wskaźnik kontroli choroby (DCR) wynosiły odpowiednio 55,6% oraz 88,9%. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 17,2 miesiące (95% CI: 11,9; 22,5 miesiące). W zakresie parametru PFS nie obserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic między grupami pacjentów w zależności od ich wieku (<75 vs ≥75 lat), płci, linii leczenia (II vs III-IV vs V linia leczenia), a także metody biopsji. Z kolei analiza wielowymiarowa wskazała, że stan sprawności ogólnej chorych jest jedynym czynnikiem, który istotnie koreluje z dłuższym czasem przeżycia bez progresji (PS: 0 vs 1; p=0,002; PS: ≥2 vs 0; p =0,512; łącznie; p=0,003)</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Przerwanie leczenia ozymertynibem oraz działania niepożądane o nasileniu ≥3 stopni raportowano u odpowiednio 8,2% oraz 10,2% pacjentów. Śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła u 2,0% chorych i wiązała się z 1 przypadkiem zgonu, który został określony jako związany z zastosowanym leczeniem.</p>	<p>potwierdzają znakomite efekty stosowania ozymertynibu w ramach terapii ratunkowej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i mutacją w genie <i>EGFR</i>, jakie raportowano wcześniej w badaniu klinicznym o akronimie AURA3.</p> <p>Zarówno uzyskane wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, bardzo dobra penetracja leku do mózgu oraz niska toksyczność ozymertynibu uzasadniają stosowanie analizowanego leku w dalszych liniach leczenia nawrotowego, zaawansowanego gruczolakoraka płuca, najczęściej z potwierdzoną mutacją T790M.</p>
Jänne 2015 [49]	
<p>Badanie I fazy, mające na celu ocenę bezpieczeństwa oraz skuteczności ozymertynibu stosowanego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, mutacją aktywującą w genie <i>EGFR</i> i nabytą opornością na leczenie za pomocą EGFR-TKI oraz udokumentowaną radiologicznie progresją w czasie takiego leczenia. Liczba wcześniejszych linii leczenia, zarówno EGFR-TKI, jak i terapii systemowych nie była ograniczona.</p> <p>Badanie obejmowało kohortę z tzw. eskalacją dawki (1.) oraz kohortę z rozszerzeniem dawki (2.). Pacjenci z kohorty 1. otrzymali pojedynczą dawkę ozymertynibu (w formie kapsułki) i zostali włączeni do analizy parametrów farmakologicznych. Po upływie 7 dni otrzymywali taką samą dawkę leku codziennie przez pozostały czas trwania badania. Każdy cykl leczenia ozymertynibem trwał 21 dni. Pierwsza dawka leku wynosiła 20 mg/dobę. Każda kolejna badana dawka ozymertynibu była zwiększana o 100% względem poprzedniej, za wyjątkiem końcowej dawki, która wahała się do 160 do 240 mg/dobę.</p> <p>Aby być włączonym do kohorty 2., pacjenci musieli być poddani biopsji guza po wystąpieniu progresji w czasie ostatniej linii leczenia w celu identyfikacji mutacji T790M. Chorzy ci stosowali ozymertynib do wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu. Łącznie 253 pacjentów otrzymało co najmniej 1 dawkę ozymertynibu; 31 chorych w kohorcie 1. oraz 222 chorych w ramach kohorty 2. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej co najmniej 1 preparat w grupy EGFR-TKI, a dodatkowo 80% chorych poddanych zostało chemioterapii.</p>	<p>W ramach niniejszego badania klinicznego I fazy potwierdzono wysoką aktywność przeciwnowotworową ozymertynibu u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją T790M, którzy doświadczyli progresji po wcześniejszym leczeniu za pomocą EGFR-TKI. Wykazano ponadto akceptowalny profil bezpieczeństwa leku.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Pacjenci z kohorty 1. otrzymali od 20 do 240 mg ozymertynibu/ dobę. W czasie 21 dni (7 dni po podaniu dawki pojedynczej + 21 dni codziennego dawkowania leku) nie obserwowano toksyczności zależnej od dawki, stąd też maksymalna dawka z akceptowalnymi działaniami niepożądanymi nie została zdefiniowana.</p> <p>Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należały: biegunka (47%), wysypka i podobne zmiany skórne (40%), nudności (22%) oraz zmniejszenie apetytu (21%).</p> <p>Częstość działań niepożądanych takich jak biegunka oraz wysypka skórna wzrastała w sposób zależny od dawki. Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia raportowano u 32% pacjentów, natomiast działania niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub przerwania leczenia obserwowano w przypadku odpowiednio 7% oraz 6% pacjentów.</p> <p>Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 22% chorych, natomiast u 6% pacjentów zostały one określone przez badaczy jako związane z zastosowanym leczeniem.</p> <p>W badaniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami pochodzenia azjatyckiego i nie-azjatyckiego w odniesieniu do częstości występowania i stopnia nasilenia działań niepożądanych.</p> <p>Jedynie u 6 pacjentów doszło do incydentu hiperglikemii, a u 11 obserwowano wydłużenie odcinka QT w badaniu elektrokardiograficznym. Żadne w ww. działaniach niepożądanych nie wiązało się z koniecznością redukcji dawki ozymertynibu ani przerwaniem leczenia. W czasie trwania badania raportowano 7 działań niepożądanych zakończonych zgonem, z czego jedno tj. zapalenie płuc zostało określone jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>Z grupy 253 pacjentów leczonych ozymertynibem w szerokim zakresie dawek, 239 chorych mogło być poddanych ocenie pod względem odpowiedzi na zastosowane leczenie. Raportowano wystąpienie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedzi na leczenie u 123 (51%; 95% CI: 45; 58%) pacjentów, w tym częściowej odpowiedzi u 122 chorych oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie u 1 pacjenta, <ul style="list-style-type: none"> - stabilnej choroby u 78 (33%) pacjentów, - progresywnej choroby u 34 (14%) pacjentów. U 4 (2%) pacjentów analiza stopnia odpowiedzi nie mogła być przeprowadzona. <p>Wskaźnik kontroli choroby (DCR; całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie oraz stabilna choroba) wyniósł 84% (95% CI: 79; 88%). W zakresie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie obserwowano istotnej różnicy między wynikami 150 pacjentów pochodzenia azjatyckiego (50%; 95% CI: 42; 58%) a wynikami 89 pacjentów innego pochodzenia (54%; 95% CI: 43; 65%).</p> <p>Z grupy 138 pacjentów z mutacją T790M potwierdzoną centralnie, 127 chorych kwalifikowało się do oceny stopnia odpowiedzi na leczenie. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie wyniósł 61% (95% CI: 52; 70%), a wskaźnik kontroli choroby – 95% (95% CI: 90; 98%).</p> <p>Wśród 105 pacjentów z kohorty 2., u których uzyskano odpowiedź na leczenie, u 85% chorych trwała ona 6 miesięcy lub dłużej.</p> <p>Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 8,2 miesiące (dojrzałość danych: 41%; 92 zdarzenia na 222 pacjentów).</p> <p>W subpopulacji 138 pacjentów w potwierdzonej mutacją T790M, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła ≥ 6 miesięcy u 88% chorych, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 9,6 miesięcy (95% CI: 8,3; nie osiągnięto; dojrzałość danych: 30%).</p>	<p>Wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie oraz dłuższe przeżycie wolne od progresji w kohorcie pacjentów z opomością na EGFR-TKI mediowaną przez mutację T790M wskazują, że mutacja ta stanowi nie tylko biomarker prognostyczny ale także czynnik predykcyjny dla skuteczności ozymertynibu.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>W przypadku 62 pacjentów bez wykrytej mutacji T790M, oszacowana odpowiedź na leczenie trwała ≥ 6 miesięcy u 69% chorych, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 2,8 miesiący (95% CI: 2,1; 4,3; dojrzałość danych: 71%).</p>	
Chen i wsp. 2017 [50]	
<p>Opis przypadku 44-letniej palącej Azjatki, u której w kwietniu 2015 roku u zdiagnozowano gruczolakoraka płuc z przerzutami do płuc, kości i mózgu. U pacjentki występowała delecja w eksonie 19 genu <i>EGFR</i>.</p> <p>Pacjentka otrzymywała afatynib, a 6 miesięcy później wdrożono radioterapię z powodu miejscowego nawrotu guza. Stwierdzono jednak podwyższony poziom antygenu rakowo-płodowego (CEA), a w badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej stwierdzono guz zaotrzewnowy. Wykonano całkowitą resekcję guza i ostatecznie potwierdzono rozpoznanie patologiczne w postaci przerzutowego gruczolakoraka płuca z mutacją <i>EGFR</i> T790M. Pacjentkę włączono do badania klinicznego II fazy HM-EMSI-202 - badania oceniającego skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę olmutynibu (HM61713) u pacjentów z NDRP z mutacją T790M. Chociaż pierwotna zmiana pozostała stabilna pod względem wielkości, a poziom CEA zmniejszył się 2 miesiące po rozpoczęciu leczenia, to po podawaniu olmutynibu przez <5 miesięcy rozmiar guza zwiększył się. Pacjentka zdecydowała się na stosowanie ozymertynibu zamiast chemioterapii. Guz zmniejszył się po 3 miesiącach leczenia ozymertynibem, a poziom CEA zmniejszył się do prawidłowego zakresu.</p>	<p>Ozymertynib może stanowić opcję leczenia po niepowodzeniu olmutynibu, w sytuacji gdy mutacja C797S nie zostanie zidentyfikowana. Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia mechanizmu wrażliwości komórek na terapię ozymertynibem po niepowodzeniu olmutynibu.</p>
Horiuchi i wsp. 2019 [51]	
<p>Opis przypadku 52-letniego mężczyzny z gruczolakorakiem płuc, który był leczony afatynibem. Pacjent został przyjęty do szpitala z powodu 3-dniowej historii szybko postępującego niedowładu mięśnia czworogłowego i dysurii.</p> <p>Dwanaście lat wcześniej chory przeszedł lobektomię prawego górnego płata płuca w celu leczenia gruczolakoraka płuca, a następnie dwa cykle chemioterapii - cisplatiną i gemcytabiną.</p> <p>Osiem lat wcześniej chory stosował radioterapię z powodu nawracających zmian w węzłach chłonnych śródpiersia.</p> <p>Cztery lata wcześniej w rutynowym badaniu za pomocą tomografii komputerowej i scyntygrafii kości, ujawniono powiększone węzły chłonne szyjki macicy i śródpiersia, a także liczne przerzuty do kości w żebrach, kręgach i miednicy, wskazujące na nawrót gruczolakoraka płuc. Na tym etapie leczenia, w badaniu molekularnym nie stwierdzono obecności mutacji T790M. U pacjenta zastosowano promieniowanie 30 Gy do kręgow łędźwiowych, a następnie 9 kursów chemioterapii z karboplatiną, pemetreksedem i bewacyzumabem.</p> <p>Trzy lata wcześniej, pomimo braku mutacji w obrębie genu <i>EGFR</i>, u pacjenta zastosowano erlotynib w ramach drugiej linii, ponieważ pacjent wykazywał korzystne czynniki rokownicze dla terapii z zastosowaniem <i>EGFR</i>-TKI. Choroba pozostawała stabilna przez 16 miesięcy leczenia erlotynibem. Później leczenie obejmowało napromienianie 30 Gy do przerzutów w lewej kości udowej, a następnie trzecią linię docetakselu, czwartą linię S-1 i piątą linię winorelbiny. Przed piątą linią leczenia, pacjent przeszedł również radioterapię z powodu wielu przerzutów do mózgu. Sześć miesięcy przed przyjęciem do szpitala, stwierdzono występowanie mutacji T790M. Podano afatynib w ramach szóstej linii leczenia, ponieważ pacjent wykazywał dobrą odpowiedź na erlotynib, a ozymertynib nie był wówczas zarejestrowany. Badanie tomografii komputerowej przeprowadzone przed przyjęciem do szpitala wykazało występowanie przerzutów do płuc ze złośliwym wysiękiem opłucnowym, masą nowotworową w obrębie śródpiersia i mnogimi przerzutami do kości, w tym w obrębie kręgow. Rezonans magnetyczny nie wykazał występowania przerzutów do mózgu; jednak ujawniono uszkodzenie rdzenia kręgowego T2 w C2-Th2, co wskazuje na przerzuty w rdzeniu kręgowym. Chorego poddano radioterapii 36 Gy w ramach onkologicznego leczenia ratunkowego. W tym czasie ozymertynib został zatwierdzony do stosowania w Japonii i rozpoczęto jego podawanie.</p>	<p>Opis przypadku NDRP z przerzutami do rdzenia kręgowego u pacjenta, który nabył mutację T790M po wcześniejszym zastosowaniu <i>EGFR</i>-TKI pierwszej generacji.</p> <p>Ozymertynib może być użyteczną opcją leczenia przerzutów do rdzenia kręgowego u pacjentów z NDRP z mutacją T790M <i>EGFR</i>.</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>Leczenie ozymertynibem skutkowało złagodzeniem zarówno objawów nowotworu, jak i przerzutów do rdzenia kręgowego. Chociaż chory wymagał korzystania z wózka inwalidzkiego podczas wszystkich wizyt w klinice, siła mięśni kończyn górnych i dolnych wróciła do 4/5, a rehabilitacja umożliwiła pacjentowi wstawanie. Choroba pozostawała stabilny przez 14 miesięcy leczenia ozymertynibem; jednak pacjent ostatecznie zmarł z powodu bakteryjnego zapalenia płuc.</p>	
Reichegger i wsp. 2016 [52]	
<p>Opis przypadku 39-letniej kobiety (osoba paląca), u której wystąpiły liczne bezobjawowe przerzuty do mózgu, w przebiegu gruczolakoraka płuc z delecją w eksonie 19 genu <i>EGFR</i>. Częściową remisję osiągnięto po zastosowaniu gefitynibu w lipcu 2012 r. Po 6 miesiącach, rosnąca zmianę przerzutową w obrębie prawego płata ciemieniowego leczono za pomocą radiochirurgii gamma knife. Ze względu na szybki nawrót, zmiany usunięto i zastosowano napromienianie obszaru całego mózgu, oraz rozpoczęto leczenie pemetreksed / bewacyzumab przez okres czasu do maja 2015 r.. Pacjentka wymagała przewlekłego leczenia steroidami z powodu okołoguzowego obrzęku przerzutu do mózgu. Z powodu postępujących jednostronnych ubytków neurologicznych wykonano drugą resekcję przerzutów w obszarze ciemieniowym. W tym czasie przeprowadzona analiza molekularna ujawniła występowanie mutacji T790M. Guz odrósł w ciągu 2 miesięcy po resekcji. Rozpoczęto leczenie ozymertynibem (80 mg dziennie), a ponowna ocena przeprowadzona po 4 tygodniach terapii wykazała znaczną częściową remisję przerzutów do mózgu, jak i częściową remisję choroby płuc (przy braku dalszego zajęcia narządów). Obecnie pacjentka czuje się dobrze bez żadnych skutków ubocznych i kontynuuje leczenie ozymertynibem. Należy zaznaczyć, że wcześniej pacjentka była wielokrotnie leczona miejscowo z powodu przerzutów do mózgu, ze względu na wcześniejszą niedostępność ozymertynibu.</p>	<p>Opis przypadku ukazał dobrą skuteczność ozymertyninu w leczeniu przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych. U pacjentów z przerzutami do mózgu i obecnością mutacji T790M, należy rozważyć opóźnienie radioterapii / zabiegu chirurgicznego do momentu utraty efektów klinicznych wynikających z terapii ozymertynibem lub innym TKI trzeciej generacji.</p>
Koba i wsp. 2017 [53]	
<p>Opis dwóch przypadków pacjentów z NDRP z mutacją T790M - 67-letnia kobieta z objawowymi mnogimi przerzutami do mózgu, która otrzymała ozymertynib jako chemioterapię siódmej linii oraz 76-letni mężczyzna z bezobjawowym pojedynczym przerzutem do mózgu, któremu podano ozymertynib w ramach piątej linii chemioterapii.</p> <p><u>I opis przypadku:</u> 67-letnia kobieta (niepaląca) z chorobą Behçeta, która przeszła resekcję płata środkowego prawego płuca z powodu wczesnego stadium NDRP 9 lat wcześniej. W badaniu tomografii komputerowej, przeprowadzonym 7 lat temu ujawniono liczne guzki w obu płucach, co zostało uznane za nawrót choroby. Analiza molekularna ujawniła mutację EGFR L858R w eksonie 21. Gefitynib był podawany jako leczenie pierwszego rzutu przez 2 lata i 11 miesięcy. Po 3 liniach leczenia cytotoksycznego (karboplatyna plus pemetreksed, tegafur / gimeracyl / oteracyl plus bewacyzumab i docetaksel), podano erlotynib jako piątą linię leczenia. Terapia zakończyła się niepowodzeniem w ciągu 3 i pół miesiąca. Po 2 cyklach winorelbiny w ramach w szóstej linii chemioterapii, pacjentka zaczęła skarżyć się na nieznośny ból pleców, a po wykonaniu rezonansu magnetycznego kręgosłupa wykryło liczne przerzuty do kości w odcinku piersiowo-lędźwiowym. Radioterapię przeprowadzono w celu uśmierzania bólu i zapobieganiu złamaniom. Miesiąc później pacjentka skarżyła się na nudności i zmniejszenie siły chwytu w prawej ręce. Tomografia komputerowa ujawniła liczne guzki w mózgu, w związku z czym uznano, że raportowane przez chorą objawy są spowodowane przerzutami do mózgu. Po dożylnym podaniu kortykosteroidów i diuretyków osmotycznych objawy uległy natychmiastowej poprawie. W kolejnym badaniu molekularnym stwierdzono dodatkową mutację T790M w eksonie 20 genu <i>EGFR</i>. W ramach siódmej linii leczenia podano ozymertynib (80 mg / dobę) – stopień sprawności wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) wyniósł 3. W 5 dniu po rozpoczęciu podawania ozymertynibu na zdjęciu RTG klatki piersiowej wykazano obkurczenie prawego guzka płucnego. Po rozpoczęciu leczenia, u pacjentki wystąpiło zapalenie jamy ustnej 3. stopnia i biegunka 2. stopnia, odpowiednio w 9 i 10 dniu terapii. Podawanie ozymertynibu przerwano w 11. dniu. Tomografia komputerowa wykonana w 13. dniu od rozpoczęcia leczenia ozymertynibem ujawniła całkowitą remisję przerzutów do mózgu, z wyjątkiem 1 zmiany w lewym płacie czołowym. Nudności i spadek siły</p>	<p>Wyniki wskazują na szybką odpowiedź na leczenie (w ciągu 2 tygodni) w przypadku pacjentów z przerzutami do mózgu. Sugeruje to, że zapobiegawcze podawanie ozymertynibu może pomóc pacjentom w opóźnieniu lub uniknięciu ekspozycji na promieniowanie. Ponadto szybka ponowna ocena wpływu ozymertynibu na przerzuty do mózgu może zapobiec zbyt późnemu podaniu pacjentom niezbędnej radioterapii.</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>w prawej ręce już nie nawróciły, pomimo odstawienia kortykosteroidów i diuretyków osmotycznych. Stan sprawności pacjentki stopniowo poprawiał się do 2 wg ECOG.</p> <p>II opis przypadku: 76-letni mężczyzna (palenie tytoniu w wywiadzie), 10 lat temu przeszedł resekcję prawego górnego płata płuca z powodu wczesnego stadium NDRP. Analiza molekularna wykazała delecję w obrębie egzonu 19 genu <i>EGFR</i>. Nawrót w postaci licznych przerzutów do kości wystąpił 6 i pół roku temu. Gefitynib podawano jako leczenie pierwszego rzutu przez 4 i pół roku. Pacjentowi podano 4 cykle karboplatyny i pemetreksedu z bewacyzumabem, a następnie afatynib przez 10 miesięcy. Podczas podawania w ramach czwartej linii leczenia tegafuru / gimeracylu / oteracylu, zaobserwowano wysięk opłucnowy. Dodatkowe badanie ujawniło u pacjenta mutację T790M. Ozymertynib podano jako piątą linię leczenia - stopień sprawności wg ECOG u pacjenta wynosił 2. Tomografia komputerowa mózgu przeprowadzona w 10. dniu po rozpoczęciu podawania ozymertynibu wykazała remisję pojedynczego przerzutu do prawego płata ciemieniowego mózgu, który przebiegał bezobjawowo. W 14 dniu terapii, podczas badania RTG klatki piersiowej, stwierdzono widocznie zmniejszenie wysięku opłucnowego i obkurczenie guzków płucnych. Po miesiącu leczenia, obserwowano dalsze kurczenie się licznych przerzutów do płuc i zmniejszenie wysięku w jamie opłucnej. Stan sprawności pacjenta stopniowo poprawiał i wyniósł 1 w skali ECOG.</p>	
Iwafuchi i wsp. 2017 [54]	
<p>Opis przypadku 64-letniej kobiety, która nigdy nie paliła, cierpiącej na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, z delecją w obrębie eksonu 19 genu <i>EGFR</i> oraz mutacją T790M.</p> <p>Pacjentka poddawana była przewlekłej hemodializie. U chorej rozpoznano wysięk w lewej opłucnej. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała guz w dolnym płacie lewego płuca z masywnym wysiękiem, a następnie zdiagnozowano u niej gruczolakoraka płuca w IV stopniu zaawansowania. Badania molekularne wykazały obecność delecję w obrębie eksonu 19 genu <i>EGFR</i>. Rozpoczęto leczenie pierwszego rzutu gefitynibem. Cztery tygodnie po rozpoczęciu leczenia w badaniach metodą tomografii komputerowej i RTG klatki piersiowej stwierdzono wyraźne obkurczenie guza oraz zanik płynu w lewej opłucnej. Jednak 2 lata po rozpoczęciu leczenia gefitynibem guz zaczął się powiększać. Następnie pacjentce podano kolejno: erlotynib (terapia drugiej linii), taksoter (6 cykli, jako terapia trzeciej linii), afatynib (terapia czwartej linii) i kolejne sześć cykli taksoteru. Jednak pomimo chwilowej poprawy, po około 5 latach od początku terapii, guz pierwotny uległ powiększeniu oraz pojawiły się i stopniowo narastały przerzuty do wątroby i śledziony. Ponowne badanie molekularne potwierdziło obecność mutacji T790M w eksonie 20 genu <i>EGFR</i>. Ozymertynib wdrożono jako terapię piątej linii (doustnie w dawce 80 mg na dobę). Osiem dni po rozpoczęciu leczenia ozymertynibem stwierdzono wyraźne zmniejszenie guza pierwotnego i wysięku w jamie opłucnej. Pięć miesięcy po rozpoczęciu podawania ozymertynibu guz pierwotny i wysięk opłucnowy uległy poprawie uzyskując częściową remisję, a przerzutów do wątroby i śledziony nie obserwowano. Podczas podawania ozymertynibu pacjentka była poddawana hemodializie trzy razy w tygodniu przez 4 godziny, przy przepływie krwi 180 ml / min i przepływie dializatu 500 ml / min przy użyciu 1,5 m dializatora z włóknem polieterosulfonowym. U pacjentki nie wystąpiły żadne poważne działania niepożądane, takie jak biegunka, wysypka, śródmiąższowa choroba płuc lub wydłużenie odstępu QTc.</p>	<p>Przedstawiony opis przypadku wskazuje, że stosowanie ozymertynibu u pacjentów z NDRP, wymagających hemodilazy wydaje się być skuteczne i bezpieczne, chociaż należy mieć na uwadze, że w przedstawionym opisie przypadku ozymertynib stosowany był przez stosunkowo krótki czas.</p>
Matsuzaki i wsp. 2019 [55]	
<p>Opis przypadku 71-letniego Japończyka, z NDRP w IV stadium zaawansowania.</p> <p>Pacjent zgłosił się do lekarza w sierpniu 2007 roku z powodu suchego kaszlu utrzymującego się przez 2 tygodnie. W badaniu metodą tomografii komputerowej klatki piersiowej i brzucha stwierdzono guz o średnicy 3 cm w lewym dolnym płacie płuca i wysięk w lewej opłucnej. W lewym górnym płacie płuca wykryto 5-milimetrowy guzek uznany za przerzut do płuc. Analiza cytologiczna płynu w jamie opłucnej lewej umożliwiła rozpoznanie gruczolakoraka płuca. W obrazowaniu rezonansu magnetycznego mózgu ze wzmocnieniem gadolinu i scyntygrafii kości nie stwierdzono żadnych innych przerzutów. Dodatkowo, u pacjenta w wywiadzie występowało nadciśnienie tętnicze. Pacjent był osobą palącą, a jego stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) w momencie przyjęcia wynosił 1. Poziom antygenu rakowo-płodowego (CEA) wynosił 97,4 ng / ml (norma: 0–5 ng / ml).</p>	<p>Długoterminowe przeżycie można osiągnąć poprzez zastosowanie leczenia opierającego się na powtarzanych schematach cytotoksycznej chemioterapii oraz EGFR-TKI.</p>

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>Pacjent otrzymał cztery cykle chemioterapii karboplatiną i docetakselem, co doprowadziło do zmniejszenia rozmiaru guza. Jednak po 8 miesiącach guz ponownie zaczął rosnąć i zastosowano kolejną chemioterapię z wykorzystaniem tego samego schematu co poprzednio. Chorobę kontrolowano przez 6 lat, stosując powtarzalne cykle chemioterapii. Po tym, jak pacjent nie zareagował na chemioterapię, rozpoczęto podawanie erlotynibu, które kontynuowano przez 3 lata z przerwami, aby zmniejszyć skutki uboczne. U pacjenta wystąpiła progresja choroby, a przeprowadzona analiza molekularna wykazała obecność mutacji T790M. Choroba postępowała, a analiza mutacji genu receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) w komórkach wysięku opłucnowego wykryła mutację T790M. W związku z tym rozpoczęto leczenie ozymertynibem, który wykazywał korzyść kliniczną przez ponad rok. Wykonywane co miesiąc pomiary antygenu rakowo-płodowego, wykazywały że jego poziom ulegał zmniejszeniu. W momencie ostatniej obserwacji pacjent przeżył >11 lat od momentu zdiagnozowania NDRP.</p>	

RECIST- kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych.

19.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą Chen 2019 [57] i Yi 2019[58], dotyczących zastosowania ozymertynibu (do tych opracowań włączano badania bez względu na linię leczenia), a także opracowania Mann 2018 [56], przedstawiającego porównanie pośrednie ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii w terapii \geq II linii niedrobnokomórkowego raka płuca.

W niniejszej analizie nie uwzględniano opracowań wtórnych, które dotyczyły zastosowania ozymertynibu w I linii leczenia.

Tabela 108. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą [57], [58], dotyczących zastosowania ozymertynibu (włączano badania bez względu na linię leczenia), a także opracowania przedstawiającego porównanie pośrednie ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii w terapii \geq II linii niedrobnokomórkowego raka płuca.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																											
Porównanie pośrednie z adjustacją																																														
Mann i wsp. 2018 [56] (opracowania nie oceniono w skali AMSTAR ponieważ nie był to przegląd systematyczny)	Przeprowadzone porównanie pośrednie z adjustacją miało na celu ocenę wyników z zakresu skuteczności klinicznej (w szczególności przeżycia całkowitego) ozymertynibu w porównaniu z dwulekową chemioterapią opartą na platynie u pacjentów z NDRP i mutacją T790M genu EGFR, i których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem TKI EGFR.	W ramach opracowania Mann i wsp. 2018 [56] nie przeprowadzono systematycznego przeglądu literatury. Jednak w przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystano najlepsze dostępne dane kliniczne (stan na 2017 rok) umożliwiające przeprowadzenie porównania pomiędzy ozymertynibem a dwulekową chemioterapią opartą na platynie stosowanych w leczeniu pacjentów z NDRP i mutacją T790M genu EGFR, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem TKI EGFR.	Po zbilansowaniu kohorty, w porównaniu pośrednim 288/405 pacjentów zostało uwzględnionych w grupie ozymertynibu, a 53/61 pacjentów pozostało uwzględnionych w grupie dwulekowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny; spośród nich odpowiednio 92 i 53 pacjentów otrzymało ozymertynib lub dwulekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny jako terapię drugiego rzutu. Podsumowanie charakterystyk wyjściowych populacji pacjentów po zbilansowaniu kohorty przedstawiono w tabeli poniżej.																																											
			<p>Tabela. Charakterystyka wyjściowa populacji uwzględnionej w ramach porównania pośredniego, po zrównoważeniu kohorty, z podziałem na wszystkich pacjentów (\geqII linia leczenia) oraz na pacjentów stosujących ozymertynib lub dwulekową chemioterapię opartą na platynie tylko w ramach II linii leczenia.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Cecha</th> <th colspan="3">Ogólna populacja po zrównoważeniu</th> <th colspan="3">Populacja po zrównoważeniu, stosująca analizowane interwencje w II linii leczenia</th> </tr> <tr> <th>Ozymertynib N = 288</th> <th>Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie N = 53</th> <th>Wartość p</th> <th>Ozymertynib N = 92</th> <th>Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie N = 53</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;">Płeć, n (%)</td> </tr> <tr> <td>męska</td> <td>96 (33,3)</td> <td>30 (37,7)</td> <td rowspan="2">0,5341</td> <td>32 (34,8)</td> <td>20 (37,7)</td> <td rowspan="2">0,7210</td> </tr> <tr> <td>żeńską</td> <td>192 (66,7)</td> <td>33 (62,3)</td> <td>60 (65,2)</td> <td>33 (62,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;">Wiek [lata]</td> </tr> <tr> <td>Średnia (SD)</td> <td>60,6 (10,7)</td> <td>56,7 (10,3)</td> <td>0,0156</td> <td>61,8 (11,3)</td> <td>56,7 (10,3)</td> <td>0,0082</td> </tr> </tbody> </table>	Cecha	Ogólna populacja po zrównoważeniu			Populacja po zrównoważeniu, stosująca analizowane interwencje w II linii leczenia			Ozymertynib N = 288	Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie N = 53	Wartość p	Ozymertynib N = 92	Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie N = 53	Wartość p	Płeć, n (%)							męska	96 (33,3)	30 (37,7)	0,5341	32 (34,8)	20 (37,7)	0,7210	żeńską	192 (66,7)	33 (62,3)	60 (65,2)	33 (62,3)	Wiek [lata]							Średnia (SD)	60,6 (10,7)	56,7 (10,3)	0,0156
Cecha	Ogólna populacja po zrównoważeniu				Populacja po zrównoważeniu, stosująca analizowane interwencje w II linii leczenia																																									
	Ozymertynib N = 288	Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie N = 53	Wartość p	Ozymertynib N = 92	Dwulekowa chemioterapia oparta na platynie N = 53	Wartość p																																								
Płeć, n (%)																																														
męska	96 (33,3)	30 (37,7)	0,5341	32 (34,8)	20 (37,7)	0,7210																																								
żeńską	192 (66,7)	33 (62,3)		60 (65,2)	33 (62,3)																																									
Wiek [lata]																																														
Średnia (SD)	60,6 (10,7)	56,7 (10,3)	0,0156	61,8 (11,3)	56,7 (10,3)	0,0082																																								

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski						
		<p>Metodologia: Porównano dwa indywidualne zbiory danych pochodzące z badań nierandomizowanych: zbiorczą populację pacjentów z dwóch badań: AURAex i AURA2 (ozymertynib 80 mg, N= 405,) oraz pacjentów z ramienia kontrolnego badania randomizowanego IMPRESS (dwulekowa chemioterapia oparta na platynie, N= 61). W celu uwzględnienia różnic pod względem wyjściowej charakterystyki pacjentów zastosowano technikę ang. <i>propensity score matching</i>.</p> <p>W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania wyszczególnione w opracowaniu Mann i wsp. 2018 [56].</p>	Mediana	60,5	56,0	60,0	56,0		
			Zakres	35,0–89,0	38,0–79,0	36,0–89,0	38,0–79,0		
			Region, n (%)						
			Azja	175 (60,8)	40 (75,5)	0,0018	48 (52,2)	40 (75,5)	<0,0001
			Europa	48 (16,7)	13 (24,5)		14 (15,2)	13 (24,5)	
			Ameryka Północna	60 (20,8)	0 (0,0)		27 (29,3)	0 (0,0)	
			Reszta świata	5 (1,7)	0 (0,0)		3 (3,3)	0 (0,0)	
			Pochodzenie, n (%)						
			azjatyckie	193 (67,0)	40 (75,5)	0,4513	55 (59,8)	40 (75,5)	0,1380
			nieazjatyckie	94 (32,6)	13 (24,5)		36 (39,1)	13 (24,5)	
			nie dotyczy	1 (0,3)	0 (0,0)		1 (1,1)	0 (0,0)	
			Czas od progresji do rozpoczęcia leczenia [dni]						
			Średnia (SD)	74,1 (58,2)	16,9 (6,6)	<0,0001	75,7 (61,2)	16,9 (6,6)	<0,0001
			Liczba wcześniejszych terapii EGFR-TKI , włączając tzw. re-challenge, n (%)						
			1	169 (58,7)	53 (100,0)	<0,0001	92 (100,0)	53 (100,0)	-
			2	66 (22,9)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
			3	33 (11,5)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
			4	12 (4,2)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
			5	4 (1,4)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
			> 5	4 (1,4)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)	
			Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie, n (%)	182 (63,2)	0 (0,0)	<0,0001	0 (0,0)	0 (0,0)	-
			Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie plus bewacyzumab, n (%)	37 (12,8)	0 (0,0)	0,0057	0 (0,0)	0 (0,0)	-
			Wyjściowa wielkość docelowej zmiany nowotworowej, mm						
		Średnia (SD)	51,5 (28,1)	50,0 (23,0)	0,8882	50,9 (28,6)	50,0 (23,0)	0,6568	
		Wyjściowa lokalizacja zmian, n (%)							
		Mózg/centralny układ nerwowy	99 (34,4)	17 (32,1)	0,7454	22 (23,9)	17 (32,1)	0,2858	
		Wysięk opłucnowy	105 (36,5)	20 (37,7)	0,8592	35 (38,0)	20 (37,7)	0,9707	
		Układ oddechowy	174 (60,4)	19 (35,8)	0,0009	47 (51,1)	19 (35,8)	0,0760	

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																
			Wątroba (w tym woreczek żółciowy)	62 (21,5)	10 (18,9)	0,6628	17 (18,5)	10 (18,9)	0,9537										
			Skóra/ tkanki miękkie	12 (4,2)	2 (3,8)	0,8946	2 (2,2)	2 (3,8)	0,6233										
			Kości i układ lokomotoryczny	128 (44,4)	27 (50,9)	0,3825	38 (41,3)	27 (50,9)	0,2610										
			Wezły chłonne	137 (47,6)	26 (49,1)	0,8421	40 (43,5)	26 (49,1)	0,5160										
			Wysięk osierdziowy	13 (4,5)	4 (7,5)	0,3511	3 (3,3)	4 (7,5)	0,2591										
			Inne	63 (21,9)	10 (18,9)	0,6238	18 (19,6)	10 (18,9)	0,9184										
			<p>Pacjenci z grupy ozymertynibu byli starsi w porównaniu z grupą otrzymującą dwulekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny (średni wiek: 60,6 vs. 56,7 lat, $p = 0,0156$). Średni czas od ostatniej progresji do rozpoczęcia leczenia był dłuższy w grupie stosującej ozymertynib względem grupy stosującej chemioterapię opartą na pochodnych platyny (74,1 vs. 16,9 dnia, $p < 0,001$), co odzwierciedla różnicę w projektach badań - w badaniu IMPRESS pacjenci byli zrandomizowani w ciągu 4 tygodni od progresji choroby, która wystąpiła po leczeniu pierwszego rzutu. Istotnie więcej pacjentów otrzymywało wcześniej dwulekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz dwulekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z terapią bewacyzumabem w grupie przyjmującej ozymertynib niż w grupie stosującej dwulekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny – wynika to z różnic w projektach badań IMPRESS i AURA. Podobne różnice pod względem wieku i średniego czasu od ostatniej progresji do rozpoczęcia leczenia obserwowano u pacjentów, którzy otrzymywali ozymertynib lub dwulekową chemioterapię opartą na pochodnych platyny jako leczenie drugiego rzutu.</p> <p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <p>Tabela. Podsumowanie wyników porównania pośredniego oraz zestawienie względem wyników badania AURA3.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>ORR^a</th> <th>DCR^a</th> <th>PFS^b</th> <th>OS^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Porównanie pośrednie: ozymertynib II i ≥III linia leczenia vs dwulekowa chemioterapia oparta na platynie</td> <td>64,3 vs, 33,3%; OR = 5,31, 95% CI 2,47–11,40, $p < 0,001$</td> <td>92,1 vs, 75,0%; OR = 4,72, 95% CI 1,92–11,58, $p < 0,001$</td> <td>Mediana: 10,9 vs, 5,3 [miesiące]; HR = 0,278, 95% CI 0,188–0,409, $p < 0,0001$</td> <td>Mediana: 14,1 [miesiące]; HR = 0,409, 95% CI 0,188–0,409, $p < 0,0001$</td> </tr> </tbody> </table>							Porównanie	ORR ^a	DCR ^a	PFS ^b	OS ^c	Porównanie pośrednie: ozymertynib II i ≥III linia leczenia vs dwulekowa chemioterapia oparta na platynie	64,3 vs, 33,3%; OR = 5,31, 95% CI 2,47–11,40, $p < 0,001$	92,1 vs, 75,0%; OR = 4,72, 95% CI 1,92–11,58, $p < 0,001$	Mediana: 10,9 vs, 5,3 [miesiące]; HR = 0,278, 95% CI 0,188–0,409, $p < 0,0001$	Mediana: 14,1 [miesiące]; HR = 0,409, 95% CI 0,188–0,409, $p < 0,0001$
Porównanie	ORR ^a	DCR ^a	PFS ^b	OS ^c															
Porównanie pośrednie: ozymertynib II i ≥III linia leczenia vs dwulekowa chemioterapia oparta na platynie	64,3 vs, 33,3%; OR = 5,31, 95% CI 2,47–11,40, $p < 0,001$	92,1 vs, 75,0%; OR = 4,72, 95% CI 1,92–11,58, $p < 0,001$	Mediana: 10,9 vs, 5,3 [miesiące]; HR = 0,278, 95% CI 0,188–0,409, $p < 0,0001$	Mediana: 14,1 [miesiące]; HR = 0,409, 95% CI 0,188–0,409, $p < 0,0001$															

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski				
			Porównanie pośrednie: ozymertynib II linia leczenia vs dwulekowa chemioterapia oparta na platynie	67,4 vs, 33,3%; OR = 5,63, 95% CI 2,32–13,67, p < 0,001	93,3 vs, 75,0%; OR = 5,73, 95% CI 1,84–17,88, p = 0,003	Mediana 9,7 vs, 5,3 [miesiące]; HR = 0,251, 95% CI 0,155–0,405, p < 0,0001	Mediana 26,5 vs, 14,1 [miesiące]; HR = 0,459, 95% CI 0,279–0,754, p = 0,0025)
			Wyniki badania AURA 3 (porównanie bezpośrednie ozymertynib II linia leczenia vs dwulekowa chemioterapia oparta na platynie	71 vs, 31%; OR = 5,39, 95% CI 3,47–8,48, p < 0,001	93% vs, 74%; OR = 4,76, 95% CI 2,64–8,84, p < 0,001	Mediana, 10,1 vs, 4,4 [miesiące]; HR = 0,30, 95% CI 0,23–0,41, p < 0,001	Dane dotyczące OS nie były kompletne w momencie sporządzania raportu
<p><i>HR- współczynnik ryzyka; NC- brak możliwości obliczenia; OR-iloraz szans.</i> a - Analiza OR została przeprowadzona przy użyciu modelu regresji logistycznej, zastosowany schemat leczenia potraktowano jako czynnik, a oszacowany propensity score jako współzmienną. OR > 1 wskazywało na korzyść ozymertynibu. % podano dla ozymertynibu w porównaniu z chemioterapią b - Analizę PFS przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, zastosowany schemat leczenia potraktowano jako czynnik, a oszacowany propensity score jako współzmienną.. HR <1 wskazuje na korzyść ozymertynibu. Medianę podano dla ozymertynibu w porównaniu z chemioterapią.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego wykazały, że stosowanie ozymertynibu w porównaniu z dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny wiąże się z uzyskaniem statystycznie istotnej poprawy w zakresie PFS, ORR, DCR u chorych z NDRP i mutacją T790M genu EGFR, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu EGFR-TKI. Dodatkowo przeprowadzone analizy wrażliwości (wykorzystujące nieadjustowane dane oraz propensity scores jako zmienną towarzyszącą w przypadku pacjentów z obecną mutacją T790M) nie wykazały rozbieżności z wynikami uzyskanymi przy wykorzystaniu danych dotyczących zarówno zbalansowanej kohorty chorych jak i nieskorygowanej grupy stosującej dwulekową chemioterapię opartą na platynie.</p>							
Przegląd systematyczny z metaanalizą							

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Chen i wsp. 2018 [57]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 9 punktów (wysoka)</p>	<p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa ozymertynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca.</p>	<p>Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, Excerpta Medica Database (EMBASE), Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Scientific Journals Full-Text Database (CSJFT), Wanfang Data Knowledge Service Platform (WKSP), oraz the Chinese Biomedical Literature Service System (CBMdisc), do 1 sierpnia 2018 roku.</p> <p>Wykorzystano słowa kluczowe: "Osimertinib", "EGFR-TKIs", "non-small-cell lung cancer", "NSCLC", "cancers" oraz "clinical trials". W celu odnalezienia dodatkowych badań przeszukano abstrakty prezentowane na konferencjach takich organizacji jak: ASCO i ESMO.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od metaanalizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja: pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca; - interwencja: ozymertynib; - komparatory: platyna + pemetreksed, standardowe EGFR-TKI, docetaksel + bewacyzumab, dwulekowa chemioterapia na bazie platyny, placebo 	<p>W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 198 publikacji, spośród których 35 badań potencjalnie spełniały kryteria włączenia do analizy. Ostatecznie, po analizie pełnych tekstów do metaanalizy włączono 10 badań, w tym dwa badania fazy I, dwa badania fazy I/II, jedno badanie fazy II oraz pięć badań fazy III. Ze zidentyfikowanych badań pięć było badaniami jednoramiennymi a pozostałe 5 przeprowadzono z randomizacją. We wszystkich badaniach łącznie przeanalizowano 3260 pacjentów. We wszystkich badaniach dawka początkowa i schemat podawania ozymertynibu były zgodne z wytycznymi US FDA (80 lub 160 mg doustnie, dwa razy dziennie). Wyjściowa charakterystyka pacjentów różniła się w poszczególnych badaniach</p> <p>Przeprowadzona metaanaliza wykazała kliniczną przewagę ozymertynibu względem komparatorów w zakresie: wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RR=1.53, 95% CI: 0.87–2.71, $P=0.14$), wskaźnika kontroli choroby (RR=1.07, 95% CI: 0.79–1.44, $P=0.66$), czasu przeżycia wolnego od progresji (HR=0.32, 95% CI: 0.24–0.44, $P<0.00001$), oraz przeżycia całkowitego (HR=0.57, 95% CI: 0.47–0.70, $P<0.00001$).</p> <p><i>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie</i></p> <p>Największą przewagę ozymertynibu w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie wykazano w porównaniu do dwulekowej chemioterapii opartej na platynie (RR: 7,52; 95% CI : 3,88–14,59; $p < 0,00001$). Nieco mniejsze efekty uzyskano kolejno w porównaniu do placebo (RR: 1,68 [95% CI: 1,08–2,59], $P = 0,02$), platyny + pemetreksed (RR: 1,12; 95% CI: 0,77 –1,61; $P = 0,56$), standardowych EGFR-TKI (RR: 1,05; 95% CI: 0,80–1,36; $p = 0,75$).</p> <p><i>Wskaźnik kontroli choroby</i></p> <p>Największą przewagę ozymertynibu w zakresie uzyskania kontroli choroby wykazano w porównaniu do platyny z pemetreksedem (RR: 0,61, 95% CI: 0,49–0,77, $P < 0,0001$), ozymertynib w porównaniu z podwójną chemioterapią na bazie platyny (RR: 1,56, 95% CI: 1,27– 0,77, $P < 0,0001$). Nieco mniejsze efekty uzyskano w porównaniu do placebo (RR: 1,51, 95% CI: 1,07–2,14, $P = 0,02$). Natomiast brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono względem standardowych EGFR-TKI (RR: 1,05, 95% CI: 0,83–1,32, $P = 0,70$).</p> <p><i>Przeżycie wolne od progresji</i></p> <p>Wyniki metaanalizy wykazały, że stosowanie ozymertynibu pozwala zmniejszyć ryzyko progresji choroby o 68% w porównaniu do grupy kontrolnych. Wyniki analizy podgrup wykazały, że ozymertynib istotnie wydłużył PFS w porównaniu z: platyną + pemetreksed (HR: 0,30, 95% CI: 0,22–0,40, $P < 0,00001$); standardowymi EGFR-TKI (HR: 0,46, 95% CI: 0,37–0,57, $P < 0,00001$), docetakselem skojarzonym z bewacyzumabem (HR: 0,23, 95% CI: 0,13–0,41, $p < 0,00001$) lub dwulekową chemioterapią opartą na</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- punkty końcowe: wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), czas przeżycia całkowitego (OS), wskaźnik kontroli choroby (DCR) oraz inne punkty końcowe oceniające efektywność kliniczną analizowanej interwencji jak również profil bezpieczeństwa, - metodologia badań: prospektywne badania Fazy I, II, III, badania randomizowane.</p> <p>Ekstrakcja danych wykonana została niezależnie przez 2 analityków, a niezgodności między nimi rozstrzygane były przez 3-go analityka.</p> <p><u>Do analizy włączano badania bez względu na zastosowaną linię leczenia.</u></p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badania AURA2, AURAex oraz AURA3 wymienione w przeglądzie Chen i wsp. 2018.</p>	<p>po pochodnych platyny (HR: 0,28, 95% CI: 0,19–0,41, P <0,00001).</p> <p><i>Ogólne przeżycie</i></p> <p>Stosowanie ozymertynibu wiązało się z uzyskaniem dłuższego ogólnego przeżycia względem grup kontrolnych. Wyniki analizy podgrup wykazały, że ozymertynib istotnie wydłużył OS w porównaniu z: standardowymi EGFR-TKI (HR: 0,63; 95% CI: 0,45–0,88; p = 0,007); docetakselem i bewacyzumabem (HR: 0,79; 95% CI: 0,38–1,63; p = 0,52); dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny (HR: 0,41; 95% CI: 0,27–0,62; P <0,0001); placebo (HR: 0,60; 95% CI: 0,42–0,86; p=0,006).</p> <p><i>Profil bezpieczeństwa.</i></p> <p>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak: biegunka, zanokcica, wysypka, suchość skóry i zapalenie jamy ustnej, po leczeniu ozymertynibem w porównaniu z grupą kontrolną wynosi odpowiednio: 2,31 (95% CI: 0,72–7,42), 3,70 (95% CI: 0,19–72,70), 4,22 (95% CI: 0,40–44,62), 3,98 (95% CI: 0,67–23,47) i 1,22 (95% CI: 0,83–1,78).</p> <p>Podsumowując, wyniki metaanalizy wykazały, że stosowanie ozymertynibu pozwala uzyskać znaczną poprawę w zakresie: ORR, DCR, PFS i OS, przy równoczesnej dobrej tolerancji leczenia u pacjentów z NSCLC. Jednak ze względu na wyraźne ograniczenia przeprowadzonej metaanalizy takie jak niejednorodność włączonych badań oraz błąd publikacji, powyższe wyniki należy interpretować z ostrożnością.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Yi i wsp. 2019 [58]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 10 punktów (wysoka)</p>	<p>Celem opracowania była metaanaliza wyników opublikowanych badań klinicznych mająca umożliwić ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem ozymertynibu.</p>	<p>Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, Web of Science, oraz Cochrane Library w okresie do 4 Maja 2018 roku. Nie zastosowano żadnych ograniczeń pod względem daty oraz języka publikacji.</p> <p>Wykorzystano słowa kluczowe: "osimertinib", "mereletinib", "AZD9291", "Tagrisso", "Non-Small Cell Lung Cancer", "NonSmall Cell Lung Carcinoma", "Non Small Cell Lung Carcinoma", "Non-Small-Cell Lung Carcinoma", "Nonsmall Cell Lung Cancer", "Non-Small-Cell Lung Carcinomas", "Non-Small-Cell Lung Carcinoma", "NSCLC".</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od metaanalizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca; -metodologia: badania kliniczne przeprowadzone w celu oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ozymertynibu w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca; badania do których włączono nie mniej niż 60 pacjentów z zaawansowanym NDRP, 	<p>W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 770 referencji, z czego kryteria włączenia do metaanalizy spełniło 11 badań (trzy badania z randomizacją, 8 badań jednoramiennych), w których przeanalizowano łącznie 3 086 pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p> <p>Zakwalifikowane do metaanalizy badania zostały opublikowane w latach 2015-2017, a wielkość próby w każdym badaniu wahała się od 60 do 1217 pacjentów. W dwóch badaniach dotyczących leczenia pierwszego rzutu ozymertynibem, 98,5% pacjentów stanowili chorzy z potwierdzonymi mutacjami aktywującymi w obrębie genu <i>EGFR</i> (334/339) .33,34 W ośmiu z dziewięciu badań dotyczących leczenia ozymertynibem w ramach drugiej lub kolejnych linii, u wszystkich pacjentów potwierdzono występowanie mutacji T790M genu <i>EGFR</i>. Dawkę ozymertynibu wynoszącą 80 mg/dzień zastosowano w 8 z 11 badań.</p> <p><i>Odpowiedź na leczenie</i></p> <p>W jedenastu badaniach przedstawiono wyniki z zakresu ORR po zastosowaniu ozymertynibu w leczeniu NDRP. Łączny ORR wyniósł 62% (95% CI 50–74%). Łączny ORR wśród pacjentów z mutacjami aktywującymi w obrębie genu <i>EGFR</i>, leczonych ozymertynibem w ramach I linii leczenia (dane z 2 badań) wyniósł 79% (95% CI 75–84%). Stwierdzono małą heterogenność badań ($I^2 = 0\%$, $p = 0,58$). Łączny ORR u pacjentów z NDRP z dodatnim wynikiem testu na obecność mutacji T790M genu <i>EGFR</i>, leczonych ozymertynibem w ramach II i kolejnych linii leczenia wyniósł 58% (95% CI 46-71%). Stwierdzono oczywistą niejednorodność badań ($I^2 = 98\%$, $p < 0,00001$).</p> <p>W przypadku wskaźnika kontroli choroby, łączny DCR wyniósł 84% (95% CI 71–97%) – dane z 9 badań. Łączny DCR w grupie leczenia pierwszego rzutu wyniósł 97% (95% CI 95–99%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0,85$), podczas gdy sumaryczna wartość DCR dla leczenia drugiej lub kolejnej linii wynosiła 80% (95% CI 63–98%), ($I^2 = 99\%$, $p < 0,00001$).</p> <p>Dane dotyczące całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) i stabilizacji choroby (SD) uzyskano z sześciu badań. Łączny wskaźnik CR wyniósł 3% (95% CI 1–4%). Analiza podgrup wykazała, że sumaryczne wartości CR w podgrupie stosującej ozymertynib w I linii leczenia oraz w \geqII linii leczenia wyniosły odpowiednio: 3% (95% CI 1–4%), ($I^2 = 0\%$, $P = 0,74$) i 3% (95% CI 1–5%), ($I^2 = 79\%$, $P = 0,003$). Łączny wskaźnik PR wyniósł 62% (95% CI 39–84%). Analiza podgrup wykazała, że sumaryczne wartości PR w podgrupie stosującej ozymertynib w I linii leczenia oraz w \geqII linii leczenia wyniosły odpowiednio: 77% (95% CI 72–81%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0,51$); 55% (95% CI 27–84%), ($I^2 = 99\%$, $p < 0,00001$). Łączny wskaźnik SD wyniósł 15% (95% CI 9–21%). Analiza podgrup wykazała, że sumaryczne wartości SD w podgrupie stosującej ozymertynib w I linii leczenia oraz w \geqII linii leczenia wyniosły odpowiednio 17% (95% CI 13–21%), ($I^2 = 0\%$, $p = 0,58$) i 14% (95% CI 5-22%), ($I^2 = 94\%$, $p < 0,00001$).</p> <p><i>Przeżycie wolne od progresji</i></p> <p>Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że łączna mediana PFS wyniosła 13,06 miesiąca (95% CI: 10,19-15,93 miesiąca). Analiza podgrup sugeruje, że łączna mediana PFS w przypadku populacji pacjentów z mutacjami aktywującymi w genie <i>EGFR</i>, leczonych ozymertynibem wyniosła 19,17 miesiąca (95% CI</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>-punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji, toksyczność terapii, tylko badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p>Ekstrakcja danych wykonana została niezależnie przez 2 analityków.</p> <p><u>Do analizy włączano badania bez względu na zastosowaną linię leczenia.</u></p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badania AURA2, AURAex, AURA3 oraz AURA17 wymienione w przeglądzie Yi i wsp. 2019 [58].</p>	<p>16,88– 21,45 miesiąca) , ($I^2 = 0\%$, $p = 0,61$). Natomiast łączna mediana PFS w populacji pacjentów z potwierdzoną mutacją T790M w genie <i>EGFR</i>, leczonych ozymertynibem wyniosła 10,58 miesiąca (95% CI 9,20–11,97 miesiąca) ($I^2 = 57\%$, $p = 0,07$). Analiza podgrup wykazała, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sumaryczny PFS-6 oraz PFS-12 w grupie stosującej ozymertynib w ramach I linii wynosił odpowiednio: 83% (95% CI 80–87%), przy niewielkiej niejednorodności ($I^2 = 0\%$, $p = 0,97$) oraz 64% (95% CI 59–69%), przy niewielkiej niejednorodności ($I^2 = 0\%$, $p = 0,67$) - sumaryczny PFS-6 i PFS-12 w grupie stosującej ozymertynib w \geqII linii leczenia wyniosły odpowiednio: 63% (95% CI 58–69%), przy istotnej niejednorodności ($I^2 = 55\%$, $p = 0,11$) oraz 32% (95% CI 17–47%), przy znacznej niejednorodności ($I^2 = 95\%$, $p < 0,00001$). <p style="text-align: center;"><i>Toksyczność</i></p> <p>Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka (ogółem: 44%; 95% CI 36–52%; dane z 6 badań) oraz wysypka (ogółem: 42%; 95% CI 33–51%; dane z 6 badań). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia \geqIII było: wydłużenie odstępu QT w EKG (ogółem: 2%; 95% CI 1–3%; dane z 2 badań) oraz neutropenia (ogółem: 2%; 95% CI 1–3%; dane z 2 badań). Ponadto łączna częstość występowania biegunki o stopniu nasilenia \geqIII wynosiła 1% (95% CI 0–1%). Z kolei łączna częstość występowania wysypki o stopniu nasilenia \geqIII wynosiła 1% (95% CI 0–1%; dane z 5 badań).</p> <p>Podsumowując, wyniki powyższej metaanalizy wskazują, że większość pacjentów z zaawansowanym NDRP z potwierdzoną mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii za pomocą EGFR-TKI (I lub II generacji) uzyska odpowiedź na leczenie bądź kontrolę choroby. Ozymertynib wykazuje znaczną aktywność przeciwnowotworową wśród nieleczonych wcześniej pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacjami aktywującymi w obrębie genu <i>EGFR</i>. Ponadto częstość występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak biegunka i wysypka, była niższa niż obserwowana podczas stosowania EGFR-TKI I lub II generacji. Dodatkowo podczas terapii ozymertynibem nie stwierdzono występowania znaczących ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zatem ozymertynib jest lekiem o korzystnej skuteczności, a także jest dobrze tolerowany przez pacjentów.</p>

19.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 8 badań nieopublikowanych, dotyczących zastosowania ozymertynibu w leczeniu pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (w niektórych z badań nie sprecyzowano linii leczenia, w której stosowano ozymertynib). Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Tagrisso® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym jego charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 109. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ozymertynibu w leczeniu pacjentów dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (w niektórych z badań nie sprecyzowano linii leczenia, w której stosowano ozymertynib).

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[82]	<p><u>Identyfikator badania:</u> 2019-002805-23</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase II, multi-centre study, to evaluate the efficacy and safety of osimertinib treatment for patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) with Brain or Leptomeningeal metastases.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> <i>IFCT</i></p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte, II fazy</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do progresji/ 6 miesięcy po ostatniej wizycie ostatniego leczonego pacjenta.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - obiektywna odpowiedź na leczenie, - ogólne przeżycie,</p>	Badanie w toku	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 18 do ≤ 75 lat, z, niepłaskonabłonkowym uogólnionym NDRP (stopień IV), z mutacją EGFR; - pacjenci z przerzutami do mózgu i / lub opon mózgowo-rdzeniowych. - obecność mutacji aktywującej w genie <i>EGFR</i>, - występowanie mutacji T790M,</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - mieszaný typ NDRP z drobnokomórkowym rakiem płuca, rak gruczołowo-płaskonabłonkowy z przewagą komponenty płaskonabłonkowej; - wcześniejsze stosowanie EGFR-TKI, takich jak erlotynib i gefitynib; - wcześniejsza terapia systemowa NDRP, w tym chemioterapia cytotoksyczna lub</p>	112 pacjentów	<p>Ozymertynib stosowany doustnie, w dawce 80 mg raz dziennie.</p> <p>W przypadku kohorty 1 pacjenci mogli być wcześniej leczeni maksymalnie 3 liniami leczenia przeciwnowotworowego.</p> <p>W kohorcie 2 pacjenci mogli być wcześniej leczeni maksymalnie 1 linią leczenia przeciwnowotworowego.</p> <p>W przypadku kohort 3 i 4 pacjentów można</p>	11 października 2019 – brak danych

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		-przeżycie wolne od progresji		terapia celowana.		było wcześniej leczyc maksymalnie 2 liniami leczenia przeciwnowotworoweg Bezpośrednio przed włączeniem do badania, pacjenci powinni być leczeni z zastosowaniem TKI EGFR.	
[83]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03853551</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Prospective, Multicenter, Phase-IV Clinical Trial to Assess Safety of Osimertinib in Indian Adult Patients With Metastatic Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte, IV fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> nie podano.</p> <p><u>Najważniejsze ocenie punkty końcowe:</u> - profil bezpieczeństwa</p>	Zakończone.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - przerzutowy NDRP; - potwierdzona mutacja T790M genu <i>EGFR</i>; -progrsją po poprzedniej linii leczenia choroby (w trakcie lub po zakończeniu terapii z zastosowaniem EGFR-TKI) - wiek ≥18 lat.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - nadwrażliwość na substancje pomocnicze badanego leku lub na leki o podobnej budowie chemicznej do badanego leku, - kobiety w ciąży i / lub karmiące piersią -uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu interwencyjnym trwającym obecnie lub mającym się rozpocząć w przyszłości</p>	60 pacjentów	Ozymertynib (Tagrisso®) – nie podano dawkowania	18 kweitnia 2019 – 15 kwietnia 2020.
[84]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04335292</p> <p><u>Akronim badania:</u> OCELOT.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Osimertinib Then Chemotherapy in EGFR-mutated Lung Cancer With Osimertinib Third-line Rechallenge</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Mark Vincent</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, jednoośrodkowe, otwarte, II fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> około 4 lat.</p>	Jeszcze nie rozpoczęto rekrutacji.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci z przerzutowym NDRP; - wiek ≥18 roku życia; - pacjenci z mutacją aktywującą w genie EGFR, -pacjenci z oczekiwaną długością życia wynoszącą co najmniej 12 tygodni, -syan sprawność 0-3 według WHO. .</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - nadwrażliwość na substancje pomocnicze</p>	200 pacjentów	<p>I linia: ozymertynib 80 mg/dzień.</p> <p>II linia: chemioterapia oapra na platynie (cisplatyna lub karboplatyna) + pemetreksed</p> <p>III linia: Ponowna terapia</p>	1 czerwca 2020 – 1 czerwca 2024

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		<p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR; - PFS, -czas trwania odpowiedzi na leczenie, -OS, -kontrola choroby, -stopień obkurczenia guza, -czas do niepowodzenia leczenia, -jakość życia, -profil bezpieczeństwa. 		<p>badanego leku lub na leki o podobnej budowie chemicznej do badanego leku,</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie drugiego inwazyjnego nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich trzech lat, -leczenie którymś z analizowanych leków, w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub przez orkes czasu równy co najmniej pięciu okresom półtrwania dla danej interwencji. 		ozymertynibem (ang. <i>rechellange</i>), w dawce 80 mg raz dziennie.	
[85]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02451852</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multi-center, AZD9291 Expanded Access Program for the Treatment of Patients With Advanced/Metastatic EGFR T790M Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Have Received Prior EGFR TKI Therapy</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Rozszerzony program dostępu do leku w USA.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> przez cały okres trwania programu oraz do czasu wykazywania efektów klinicznych leczenia.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> brak informacji</p>	Badanie już nie dostępne.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaawansowany lub przerzutowy NDRP, - potwierdzona mutacja T790M genu <i>EGFR</i>, -wcześniejsza terapia z zastosowaniem EGFR-TKI oraz co najmniej jednej innej terapii, -wiek co najmniej 18 lat, <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie ozymertynibu, -stosowanie terapii z zastosowaniem silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu P450, -występowanie poważnych lub niekontrolowanych chorób układowych. 	Brak informacji	Ozymertynib 80 mg/dzień (≥III linii).	Maj 2015 - czerwiec 2016

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[86]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03485326</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multi-Centre, Prospective, Non-Interventional Study to Intensively Monitor the Safety of Osimertinib in Clinical Practice Among Chinese NSCLC Patients An Observational Study Conducted Among Chinese NSCLC Patients to Evaluate Osimertinib Safety Profile in a Real World Setting.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Obserwacyjne, kohortowe, wieloośrodkowe.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 30 dni po przerwaniu leczenia ozymertynibem lub 12 miesięcy po włączeniu do badania, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - profil bezpieczeństwa</p>	Trwa rekrutacja.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci z NDRP kwalifikujący się w ocenie badacza do leczenia ozymertynibem.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, które uniemożliwia udział w badaniu obserwacyjnym.</p>	1700 pacjentów	Ozymertynib (brak informacji o dawkowaniu).	21 kwietnia 2020 – 22 czerwca 2023 .
[87]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03457220</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Observational Study to Evaluate AZD9291 Treatment in Patients With EGFR T790M Positive Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Following Progression on at Least One Prior EGFR TKI Treatment</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> około 32 miesiące; do przerwania leczenia</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - wskaźnik odpowiedzi, - kontrola choroby, - czas do przerwania leczenia.</p>	Zakończone.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku co najmniej 20 lat, - pacjenci uczestniczący w programie wczesnego dostępu do ozymertynibu, - pacjenci którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ozymertynibu, - pacjenci którzy przegrali stosowanie ozymertynibu, u których wystąpiła progresja lub zmarli w trakcie terapii, - pisemna zgoda na udział w badaniu. - pacjenci z NDRP z potwierdzoną mutacją T790M.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci którzy nie otrzymali żadnej terapii z zastosowaniem EGFR-TKI .</p>	423 pacjentów	Ozymertynib (brak informacji o dawkowaniu).	21 czerwiec 2018-31 grudzień 2019.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[88]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02777567</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Open Label, Multicenter, Real World Treatment Study of Single Agent Tagrisso for Patients With Advanced/Metastatic Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Who Have Progressed on or After EGFR Tyrosine Kinase Receptor (TKI) Therapy</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 1 roku.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - profil bezpieczeństwa, -ORR, -PFS.</p>	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> -pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z potwierdzoną mutacją T790M, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem EGFR-TKI , -pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku, -ciąża lub karmienie piersią, -równoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym.</p>	315 pacjentów	Ozymertynib (brak informacji o dawce).	19 maj 2016-10 wrzesień 2020.
[89]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02756039</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Tagrisso Tablets Clinical Experience Investigation (All Case Investigation)</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 1 roku.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - profil bezpieczeństwa.</p>	Zakończone	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> -pacjenci leczeni ozymertynibem.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - brak</p>	3494 pacjentów	Ozymertynib (brak informacji o dawce).	25 maj 2016-31 sierpień 2018.

*w niniejszej tabeli przedstawiono najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia. EGFR-TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu; OS – (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite; PFS – (ang. *progression free survival*) przeżycie wolne od progresji choroby; NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca.

19.8. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

19.8.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa ozymertynibu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Tagrisso® [59], planu zarządzania ryzykiem dla produktu Tagrisso® [61], Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [60], danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [64], ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Tagrisso® zamieszczonej na stronie agencji FDA [62], informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) [63], a także 3 przeglądów systematycznych z agregacją danych z 2 badań RCT Swarup 2018 [65], Thein 2018 [66], Thein 2018 [67] oraz 14 opisów przypadku: Cordova 2018 [68], Deng 2018 [69], Fujioka 2018 [70], Hirabayashi 2018 [71], García Mosquera 2017 [72], Watanabe 2017 [73], Kiriu 2018 [74], Nie 2016 [75], Fan 2019 [76], Lin 2019 [77], Nukii 2019 [78], Ogata 2017 [79], Wang 2018 [80], Tachi 2017 [81].

Na podstawie powyższych źródeł, ocenę profilu bezpieczeństwa ozymertynibu w monoterapii, w trzeciej i kolejnej linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, dodatkowo rozszerzono z uwzględnieniem ogólnej populacji chorych stosujących ten lek, niezależnie od linii leczenia.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) [59]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR

Przedstawione dane pochodzą od 1142 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w EGFR, którzy przyjmowali Tagrisso® w dawce 80 mg na dobę w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy 3 (FLAURA w leczeniu pierwszej linii i AURA3 - tylko druga linia leczenia), w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex oraz AURA2 - druga lub dalsza linia leczenia) i w jednym badaniu 1 fazy (AURA1, pierwsza lub dalsza linia leczenia). Większość działań niepożądanych charakteryzowała się 1 lub 2 stopniem nasilenia. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożdanymi były biegunka (49%) oraz wysypka (47%). Działania niepożądane 3. oraz stopnia 4. stopnia nasilenia w obu badaniach raportowano odpowiednio u 9,7% oraz u 0,9% chorych. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w dawce 80 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 2,1% pacjentów, a zaprzestanie stosowania z powodu działań niepożądanych było konieczne u 4,3% chorych.

Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc (ILD), ILD spowodowana stosowaniem leków, popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami, lub z jakimikolwiek

objawami klinicznie czynnejILD byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia ujawnionymi w spoczynkowym elektrokardiogramie (EKG) (np. odstęp QTc dłuższy niż 470 ms) byli również wykluczeni z udziału w tych badaniach. U pacjentów oceniano lewokomorową frakcję wyrzutową (ang. *left ventricular ejection fraction*; LVEF) w czasie badań przesiewowych, a następnie co 12 tygodni.

Działania niepożądane zostały przyporządkowane kategoriom częstości występowania, o ile było to możliwe w oparciu o częstość występowania porównywalnych zdarzeń niepożądanych w połączonym zbiorze danych u 1142 pacjentów z NDRP z mutacją w genie *EGFR*, którzy przyjmowali produkt leczniczy Tagrisso® w dawce 80 mg na dobę w badaniach FLAURA, AURA3, AURAex, AURA 2 oraz AURA1.

Działania niepożądane zostały wyszczególnione z podziałem na klasy układów i narządów według Słownika medycznego do celów urzędowych (MedDRA). W ramach każdej klasy układów i narządów niepożądane reakcje na lek są uporządkowane według ich częstości występowania, przy czym te występujące najczęściej podane zostały jako pierwsze. W ramach każdej podgrupy częstości występowania, niepożądane reakcje na lek zostały przedstawione w kolejności zmniejszającej się ciężkości (nasilenia). Ponadto, odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu kategoria częstości występowania jest oparta na konwencji CIOMS III i określana jest jako występowanie ADR: bardzo często ($u \geq 1/10$); często ($u \geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($u \geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($u \geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($u < 1/10000$); częstość nieznaną (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 110. Działania niepożądane zgłaszane łącznie w badaniach klinicznych FLAURA i AURA^a, obejmujących populację pacjentów z NDRP, z potwierdzoną mutacją *EGFR*, stosujących produkt leczniczy Tagrisso® (ozymertynib) zarówno w I, II jak i w kolejnych liniach leczenia.

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ^b	Częstość występowania w stopniu 3 lub wyższym wg CTCAE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc ^c	Często (3,9%) ^d	1,5%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (49%)	1,2%
	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często (20%)	0,2%
Zaburzenia oka	Zapalenie rogówki ^e	Niezbyt często (0,7%)	0,1%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^f	Bardzo często (47%)	0,9%
	Suchość skóry ^g	Bardzo często (33%)	0,1%
	Zanokcica ^h	Bardzo często (31%)	0,3%
	Świąd ⁱ	Bardzo często (17%)	0,1%
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT ^j	Niezbyt często (0,9%)	
Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako	Zmniejszenie liczby płytek krwi ^k	Bardzo często (54%)	1,6%
	Zmniejszenie liczby leukocytów ^k	Bardzo często (68%)	1,5%

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) ^b	Częstość występowania w stopniu 3 lub wyższym wg CTCAE
zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE	Zmniejszenie liczby limfocytów ^k	Bardzo często (67%)	7,2%
	Zmniejszenie liczby neutrofilii ^k	Bardzo często (35%)	4,1%

a) Dane skumulowane z badań klinicznych FLAURA i AURA (AURA3, AURA-ex, AURA2 i AURA1); przedstawiono wyłącznie zdarzenia odnotowane u pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Tagrisso® jako losowo przydzielone leczenie; b) Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.0.; c) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: śródmiąższowa choroba płuc oraz zapalenie płuc; d) Zgłoszono wystąpienie 5 przypadków stopnia 5. wg CTCAE (zgon); e) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki, nadżerka (erozja) rogówki, uszkodzenie nabłonka rogówki; f) 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; g) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: sucha skóra, pęknięcia skóry, suchość skóry, wyprysk skórny; skóra pergaminowa; h) 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, brudny paznokci, łamliwość paznokci, oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska, odpadanie paznokci, rozmiękanie paznokci, zanokcica; i) Obejmuje przypadki zgłaszane w ramach określeń zbiorczych: świąd, świąd uogólniony, świąd powiek; j) Odpowiada częstości występowania u pacjentów wydłużenia odstępu QTcF >500 ms; k) Odpowiada występowaniu odchyłań od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

Obserwacje dotyczące bezpieczeństwa w jednoramiennych badaniach klinicznych fazy 2 AURAex oraz AURA2 były zasadniczo spójne z obserwowanymi w grupie pacjentów otrzymujących Tagrisso® w badaniu AURA3. Nie obserwowano dodatkowego lub niespodziewanego działania toksycznego, a działania niepożądane występowały w sposób zgodny z przewidywaniami w odniesieniu do rodzaju, stopnia nasilenia oraz częstości występowania.

Opis wybranych działań niepożądanych

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)

W badaniach FLAURA i AURA częstość występowania ILD wynosiła 10,4% wśród pacjentów pochodzenia japońskiego, 1,8% wśród Azjatów pochodzenia niejapońskiego oraz 2,8% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego. Mediana czasu do wystąpienia ILD lub działania niepożądanego podobnego do ILD wynosiła 85 dni.

Wydłużenie odstępu QTc

Spośród 1142 pacjentów uczestniczących w badaniach FLAURA i AURA leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w dawce 80 mg, u 0,9% pacjentów (n=10) stwierdzono odstęp QTc dłuższy niż 500 ms, a u 3,6% pacjentów (n=41) doszło do wydłużenia odstępu QTc względem wartości wyjściowej o więcej niż 60 ms. Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej produktu leczniczego Tagrisso® przewidywane jest, zależne od stężenia leku, zwiększenie wydłużenia odstępu QTc. W badaniach FLAURA lub AURA nie zgłaszano występowania zaburzeń rytmu serca związanych ze zmianami odstępu QTc.

Działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego

W badaniach FLAURA i AURA, biegunka występowała u 49% pacjentów, z czego u 39% w stopniu 1, u 8,0% w stopniu 2, a u 1,2% w stopniu 3 nasilenia. Nie zgłoszono zdarzeń w stopniu 4 lub 5. Zmniejszenie dawki było konieczne u 0,2% pacjentów, natomiast przerwanie dawkowania u 1,4% pacjentów. W jednym przypadku (0,1%) konieczne było zakończenie leczenia. W badaniu FLAURA i AURA3, mediana czasu do wystąpienia biegunki wynosiła odpowiednio 19 dni i 22 dni, natomiast mediana czasu trwania zdarzeń w stopniu 2 wynosiła odpowiednio 19 dni i 6 dni.

Zdarzenia hematologiczne

U pacjentów leczonych produktem Tagrisso® na wczesnym etapie leczenia w badaniach laboratoryjnych obserwowano zmniejszenie mediany liczby leukocytów, limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi, które ustabilizowało się z czasem i pozostawało powyżej dolnej granicy normy. Zgłaszano zdarzenia niepożądane leukopenii, limfopenii, neutropenii i małopłytkowości, z których większość miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie prowadziła do przerwania podawania leku.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu FLAURA i AURA3 (n=1142) 43% stanowiły osoby w wieku 65 lat lub starsze, a 13% stanowiły osoby w wieku 75 lat lub starsze. W porównaniu z osobami młodszymi (w wieku <65 lat), wśród pacjentów w wieku ≥65 lat u większej liczby pacjentów zgłaszano działania niepożądane, które prowadziły do modyfikacji dawki leku badanego (przerwanie stosowania leku lub zmniejszenie dawki) (13,4% versus 7,6%). Rodzaje zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były podobne, niezależnie od wieku pacjentów. Starsi pacjenci częściej w porównaniu z pacjentami młodszymi zgłaszali działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (13,4% w porównaniu do 9,3%). Między pacjentami starszymi a młodszymi nie stwierdzono zasadniczo różnic pod względem skuteczności działania leku. Podobny układ wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności obserwowano w analizie badań AURA fazy 2.

Mała masa ciała

Pacjenci o małej masie ciała (<50 kg), przyjmujący produkt leczniczy Tagrisso® 80 mg, zgłaszali częściej działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego (52% w porównaniu do 35%) i wydłużenie odstępu QTc (14% w porównaniu do 4%) niż pacjenci o większej masie ciała (≥50 kg).

Przedawkowanie

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Tagrisso® niewielka liczba pacjentów była leczona produktem leczniczym Tagrisso® w dawkach dobowych do 240 mg bez występowania objawów toksyczności ograniczających dawkę. W tych badaniach u pacjentów, którzy byli leczeni produktem leczniczym Tagrisso® w dawkach dobowych 160 mg oraz 240 mg nastąpiło zwiększenie częstości występowania oraz nasilenia szeregu typowych zdarzeń niepożądanych wywoływanych przez inhibitory

domeny kinazy tyrozynowej EGFR (przede wszystkim biegunki oraz wysypki skórnej) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi lek w dawce 80 mg. Dostępne jest ograniczone doświadczenie dotyczące przypadków niezamierzonego przedawkowania u ludzi. Wszystkie przypadki były odosobnionymi incydentami u pacjentów, którzy omyłkowo przyjęli dodatkową dawkę produktu leczniczego Tagrisso®, bez jakichkolwiek konsekwencji klinicznych. W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Tagrisso® nie jest dostępne żadne swoiste leczenie. W przypadku podejrzenia przedawkowania, należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tagrisso® i wdrożyć odpowiednie postępowanie objawowe.

Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne ozymertynibu zostały scharakteryzowane u osób zdrowych oraz u pacjentów z NDRP. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że pozorny klirens osoczowy ozymertynibu wynosi 14,3 l/h, pozorna objętość dystrybucji wynosi 918 l, a biologiczny czas półtrwania w fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 44 godziny. Wartości AUC oraz C_{max} zwiększają się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 20 do 240 mg. Podawanie ozymertynib raz na dobę skutkuje w przybliżeniu 3-krotną kumulacją, przy czym ekspozycja właściwa dla stanu stacjonarnego jest osiągana do 15. dnia podawania produktu leczniczego. W stanie stacjonarnym stężenia leku krążącego w osoczu typowo utrzymują się w zakresie do 1,6-krotności kumulacji po podawaniu leku co 24 godziny.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Tagrisso®, maksymalne stężenie ozymertynibu w osoczu było osiągane po czasie (min-max) t_{max} o medianie wynoszącej 6 (3-24) godzin, przy czym u niektórych pacjentów obserwowano szereg maksimów w czasie pierwszych 24 godzin. Bezwzględna biodostępność produktu leczniczego Tagrisso® wynoszą 70% (90% CI; 67, 73). Na podstawie klinicznego badania farmakokinetycznego u pacjentów przyjmujących lek w dawce 80 mg stwierdzono, że przyjmowanie pokarmu nie zmienia biodostępności ozymertynibu w klinicznie istotnym stopniu (zwiększenie AUC o 6% (90% CI -5, 19) oraz zmniejszenie C_{max} o 7% (90% CI -19, 6)). U zdrowych ochotników, którym podawano tabletkę 80 mg w warunkach podwyższonego pH soku żołądkowego w wyniku podawania omeprazolu przez 5 dni, ekspozycja na ozymertynib pozostawała niezmienną (zwiększenie AUC oraz C_{max} odpowiednio o 7% oraz 2%), a 90% CI dla współczynnika ekspozycji zawierał się w granicach 80-125%.

Dystrybucja

Oszacowana w populacji średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) ozymertynib wynosi 918 l, co wskazuje na bardzo znaczną kumulację leku w tkankach. W warunkach *in vitro*, wiązanie białek osocza przez ozymertynib wynosi 94,7% (5,3% wolnego). Wykazano również, że ozymertynib wiąże się

kowalencyjnie z białkami osocza szczura i człowieka, ludzkimi albuminami surowicy, a także z komórkami wątrobowymi szczura i człowieka.

Metabolizm

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że ozymertynib jest metabolizowany głównie przez enzymy CYP3A4 oraz CYP3A5. Jednakże na podstawie aktualnie dostępnych danych, nie można całkowicie wykluczyć alternatywnych szlaków metabolicznych. Na podstawie wyników badań *in vitro* zidentyfikowano następnie 2 farmakologicznie czynne metabolity (AZ7550 oraz AZ5104) w osoczu gatunków zwierząt testowanych w badaniach nieklinicznych oraz u ludzi po doustnym podaniu ozymertynibu; metabolit AZ7550 wykazuje podobny profil farmakologiczny do profilu produktu leczniczego Tagrisso®, podczas gdy metabolit AZ5104 wykazuje większą siłę oddziaływania wobec *EGFR*, zarówno zmutowanych, jak i typu dzikiego. Oba metabolity pojawiają się powoli w osoczu po podaniu produktu leczniczego Tagrisso® u pacjentów, przy czym mediana czasu (min-max) t_{max} wynosi odpowiednio 24 (4-72) oraz 24 (6-72) godziny. W osoczu człowieka macierzysty związek ozymertynibu stanowił 0,8%, a 2 metabolity stanowiły 0,08% oraz 0,07% całkowitej radioaktywności, przy czym większość radioaktywności jest kowalencyjnie związana z białkami osocza. Średnia geometryczna ekspozycji na zarówno AZ5104 jak i AZ7550, na podstawie oznaczeń AUC, stanowiła w przypadku każdego z tych metabolitów w przybliżeniu 10% ekspozycji na ozymertynib w stanie stacjonarnym. Główny szlak metaboliczny ozymertynibu stanowi utlenianie oraz dealkilacja. Co najmniej 12 składników obserwowano w zbiorczych próbkach moczu oraz kału u ludzi, przy czym 5 składników stanowiło >1% dawki, spośród których niezmienny ozymertynib, AZ5104 oraz AZ7550 stanowiły w przybliżeniu 1,9, 6,6 oraz 2,7% dawki, podczas gdy koniugat cysteinyłowy (M21) oraz nieznan metabolit (M25) stanowiły odpowiednio 1,5% oraz 1,9% dawki.

Na podstawie wyników badań *in vitro* wiadomo, że ozymertynib jest kompetycyjnym inhibitorem CYP 3A4/5, lecz nie CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 2E1 w klinicznie istotnych stężeniach. Na podstawie wyników badań *in vitro* wiadomo, że w klinicznie istotnych stężeniach ozymertynib nie jest inhibitorem UGT1A1 oraz UGT2B7 w wątrobie. Jelitowe hamowanie UGT1A1 jest możliwe, lecz jego kliniczny wpływ jest nieznan.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg 67,8% dawki stwierdzano w kale (1,2% w postaci substancji macierzystej), podczas gdy 14,2% podanej dawki (z czego 0,8% w postaci substancji macierzystej) wykrywano w moczu do 84 dnia po pobraniu próbki. Niezmienny ozymertynib stanowił w przybliżeniu 2% wydalanych substancji, z czego 0,8% w moczu a 1,2% w kale. Interakcje z białkami transportowymi W badaniach *in vitro* wykazano, że ozymertynib nie jest substratem dla OATP1B1 oraz OATP1B3. W warunkach *in vitro*, ozymertynib nie hamuje OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, OCT2 oraz MATE2K w klinicznie istotnych stężeniach.

Oddziaływanie ozymertynibu na P-gp oraz BCRP

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że ozymertynib jest substratem dla glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (ang. breast cancer resistant protein, BCRP), lecz nie przewiduje się występowania klinicznie istotnych interakcji międzylekowych między ozymertynibem a substancjami czynnymi po stosowaniu produktu w dawkach klinicznych. Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdzono, że ozymertynib jest inhibitorem BCRP i glikoproteiny P (P-gp). Nie badano interakcji z innym niż CYP3A4 enzymem regulującym receptor dla pregnanu X.

Szczególne grupy pacjentów

Analizy farmakokinetyki populacyjnej (n=1367) nie ujawniły klinicznie istotnych zależności między przewidywaną ekspozycją w stanie stacjonarnym (AUC_{ss}) a wiekiem (zakres wieku: 25 do 91 lat), płcią (65% stanowiły kobiety), pochodzeniem etnicznym (z uwzględnieniem pacjentów rasy białej, orientalnej, pochodzenia japońskiego, pochodzenia chińskiego, a także pacjentów nie-białych nie-Azjatów), linią leczenia oraz statusem pacjenta ze względu na palenie tytoniu (n=34 aktualni palacze, n=419 uprzedni palacze). Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazała, że masa ciała jest istotną zmienną towarzyszącą, a w zakresie masy ciała od 88 kg do 43 kg spodziewana zmiana AUC_{ss} ozymertynibu wynosi odpowiednio mniej niż 20% (kwantyle 95% do 5%) przy porównaniu z AUC_{ss} dla mediany masy ciała wynoszącej 61 kg. Uwzględniając skrajne wartości masy ciała, z zakresu <43 kg do >88 kg, ilości względne metabolitu AZ5104 wynosiły odpowiednio od 11,8% do 9,6%, podczas gdy ilości względne metabolitu AZ7550 były w zakresie od 12,8% do 8,1%. Na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej stwierdzono, że stężenie albumin w surowicy jest istotną zmienną towarzyszącą, ze spodziewaną zmianą AUC_{ss} ozymertynibu <30% w zakresie stężenia albumin w surowicy odpowiednio od 29 do 46 g/l (kwantyle 95% do 5%) przy porównaniu z AUC_{ss} dla mediany stężenia albumin w surowicy wynoszącej 39 g/l. Zmiany ekspozycji z powodu różnic masy ciała lub stężenia albumin w surowicy nie są uważane za klinicznie istotne.

Zaburzenie czynności wątroby

Ozymertynib jest eliminowany głównie za pośrednictwem wątroby i dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby możliwe jest zwiększenie ekspozycji na lek. Nie zostało przeprowadzone badanie farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono żadnych zależności między wskaźnikami czynności wątroby (AIAT, AspAT, bilirubina) a ekspozycją na ozymertynib. Wykazano wpływ na farmakokinetykę ozymertynibu markera zaburzenia czynności wątroby, jakim jest stężenie albumin w surowicy. Badania kliniczne, które zostały przeprowadzone wykluczały z udziału pacjentów z aktywnością AspAT lub AIAT >2,5-krotności górnej granicy normy (GGN), lub jeżeli podwyższona aktywność spowodowana podstawową chorobą nowotworową była >5,0-krotności GGN (górnej granicy normy), lub stężenie bilirubiny całkowitej było >1,5-krotności GGN. W oparciu o analizę farmakokinetyczną ekspozycja na ozymertynib u 134 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, 8 pacjentów z

umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby oraz u 1216 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby była podobna. Brak dostępnych danych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Zaburzenie czynności nerek

Nie zostało przeprowadzone badanie farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej 593 pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (CLCr [klirens kreatyniny] od 60 do mniej niż 90 ml/min), 254 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CLCr od 30 do < niż 60 ml/min), 5 pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CLCr od 15 do < niż 30 ml/min) oraz 502 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CLCr większy lub równy 90 ml/min), stwierdzono, że ekspozycje na ozymertynib są podobne. Ciężkie zaburzenie czynności nerek może wpływać na eliminację produktów leczniczych wydalanych przy udziale wątroby. Pacjenci z klirensiem kreatyniny (CLCr) poniżej 15 ml/min nie byli włączeni do udziału w badaniach klinicznych.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Główne obserwacje poczynione w badaniach toksyczności dawek powtarzanych przeprowadzonych na szczurach i psach obejmowały zmiany zanikowe, zapalne i (lub) zwyrodnieniowe nabłonków rogówki (z towarzyszącymi zaburzeniami przejrzystości i zmętnieniem rogówki u psów w badaniu okulistycznym), przewodu pokarmowego (w tym języka), skóry, a także męskich i żeńskich narządów płciowych i dróg rodnych, z wtórnymi zmianami w śledzionie. Te zmiany występowały przy stężeniach w osoczu mniejszych niż obserwowane u pacjentów przyjmujących lek w dawce terapeutycznej 80 mg. Zmiany obecne po 1 miesiącu podawania produktu były zasadniczo odwracalne w czasie do 1 miesiąca po zaprzestaniu podawania produktu, za wyjątkiem częściowego ustąpienia niektórych zmian w rogówce. Ozymertynib przenikał barierę krew-mózg u małpy makaka (podanie dożylnie), szczura i myszy (podanie doustne). Dane z badań nieklinicznych wskazują, że ozymertynib i jego metabolit (AZ5104) hamują kanał h-ERG i nie można wykluczyć wpływu na wydłużenie odstępu QTc.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Nie przeprowadzono badań nad działaniem rakotwórczym ozymertynibu. Podczas badań *in vitro* oraz *in vivo* ozymertynib nie powodował uszkodzeń materiału genetycznego.

Toksyczne oddziaływanie na płodność

Stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe w jądrach szczurów i psów podlegających ekspozycji na ozymertynib przez ≥ 1 miesiąc oraz zaobserwowano zmniejszenie płodności samców szczura po ekspozycji na ozymertynib przez 3 miesiące. Te zmiany obserwowano przy klinicznie istotnych poziomach stężeń w osoczu. Zmiany histopatologiczne stwierdzane w jądrach po podawaniu leku przez 1 miesiąc były odwracalne u szczurów; jednakże, nie można definitywnie stwierdzić odwracalności tych zmian u psów. Na podstawie badań w modelu zwierzęcym ustalono, że płodność u samic może być

upośledzona pod wpływem leczenia ozymertynibem. W badaniach toksyczności dawek powtarzanych u samic szczura poddanych ekspozycji na ozymertynib przez ≥ 1 miesiąc na klinicznie istotnym poziomie stężeń w osoczu, obserwowano zwiększoną częstość występowania okresu bezruchowego, zwyrodnienia ciałek żółtych w jajnikach oraz ścieńczenie nabłonka macicy i pochwy. Zmiany w jajnikach obserwowane po podawaniu leku przez 1 miesiąc były odwracalne. W badaniu nad płodnością u samic szczura wykazano, że podawanie ozymertynibu w dawce 20 mg/kg/dobę (odpowiadającej rekomendowanej dawce dobowej w zastosowaniach klinicznych wynoszącej 80 mg) nie wywierało wpływu na cykl rujowy oraz na liczbę samic zachodzących w ciążę, lecz powodowało wczesne obumarcie płodów. Zjawisko to przemijało po 1 miesiącu od zaprzestania dawkowania.

W zmodyfikowanym badaniu rozwoju zarodkowo-płodowego u szczurów ozymertynib powodował obumieranie zarodków, gdy był podawany ciężarnym samicom szczura przed zagnieżdżeniem zarodka. Taki wpływ obserwowany był przy tolerowanej przez ciężarne samice szczura dawce 20 mg/kg, po której ekspozycja na lek była równoważna ekspozycji u ludzi przy zalecanej dawce 80 mg raz na dobę (na podstawie całkowitej wartości AUC). Ekspozycja po dawkach wynoszących 20 mg/kg i więcej stosowanych w okresie organogenezy skutkowałą zmniejszeniem masy płodów, lecz nie miała szkodliwego wpływu na organizmy matek ani na morfologię narządów trzewnych płodów. Gdy ozymertynib był podawany ciężarnym samicom szczura przez cały okres ciąży a następnie w okresie wczesnej laktacji, obserwowano możliwą do wykazania ekspozycję na ozymertynib i jego metabolity u młodych ssących pierś matki, a także zmniejszenie przeżycia osesków i upośledzony wzrost młodych (po dawkach wynoszących 20 mg/kg i wyższych).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. W trakcie leczenia produktem leczniczym Tagrisso® nie należy stosować ziela dziurawca.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena mutacji w genie kodującym EGFR

Jeżeli rozważane jest zastosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego NDRP, ważne jest, aby potwierdzona została obecność mutacji w genie kodującym EGFR. Oznaczenie należy wykonać przy użyciu walidowanej metody testowej z użyciem DNA pozyskanego z tkanki guza lub wolnego krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) pozyskanego z osocza. Do oceny należy wykorzystywać wyłącznie solidne, wiarygodne i czułe testy o udowodnionej użyteczności w diagnostyce mutacji w genie kodującym EGFR w DNA wyekstrahowanym z komórek nowotworu (z tkanki guza lub z próbki osocza).

Dodatni wynik oznaczenia statusu mutacji w genie kodującym EGFR testem przeznaczonym do badania materiału z tkanki guza lub z próbki osocza wskazuje na to, że pacjent kwalifikuje się do leczenia produktem leczniczym Tagrisso®. Jednakże, w przypadku oznaczania mutacji na podstawie badania ctDNA z próbki osocza i uzyskania wyniku ujemnego zalecane jest, o ile tylko jest to możliwe, wykonanie

testu z wykorzystaniem tkanki guza, ze względu na możliwość uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych w badaniu z próbki osocza.

Śródmiąższowa choroba płuc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® w ramach badań klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej, zagrażającej życiu lub prowadzącej do zgonu śródmiąższowej choroby płuc (ang. *Interstitial Lung Disease*; ILD) lub reakcje podobne do ILD (np. zapalenie płuc). W większości przypadków poprawa lub całkowite ustąpienie tego stanu następowało po przerwaniu stosowania leku. Pacjenci, u których uprzednio występowała śródmiąższowa choroba płuc, lub lekopochna ILD, lub popromienne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami oraz pacjenci z jakimikolwiek objawami klinicznie czynnej ILD byli wykluczani z udziału w badaniach klinicznych.

W badaniach klinicznych FLAURA i AURA występowanie ILD lub reakcji podobnych do ILD (np. zapalenie płuc) zgłaszano u 3,9% spośród 1142 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Tagrisso®, a zgon z tego powodu nastąpił u 0,4% pacjentów. Częstość występowania ILD wynosiła 10,4% wśród Japończyków, 1,8% wśród Azjatów oraz 2,8% wśród pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego.

U wszystkich pacjentów, u których dojdzie do wystąpienia ostrych objawów i (lub) niewyjaśnionego nasilenia objawów ze strony układu oddechowego (np. duszności, kaszlu, gorączki), należy natychmiast wykonać badania w celu wykluczenia ILD. W trakcie tej diagnostyki należy wstrzymać stosowanie tego produktu leczniczego. W przypadku potwierdzenia rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy trwale zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tagrisso® i wdrożyć odpowiednie postępowanie u pacjenta.

Wydłużenie odstępu QTc

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Tagrisso® może wystąpić wydłużenie odstępu QTc. Wydłużenie odstępu QTc może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia tachyarytmii komorowych (np. torsade de pointes) lub nagłego zgonu. W badaniach FLAURA i AURA nie zgłaszano występowania u pacjentów jakichkolwiek incydentów arytmii. Pacjenci z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu i przewodzenia stwierdzonymi na podstawie spoczynkowych zapisów elektrokardiograficznych (EKG) (np. z odstępem QTc powyżej 470 ms) byli wykluczeni z udziału w tych badaniach.

O ile to możliwe, należy unikać stosowania ozymertynibu u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT. Należy rozważyć okresowe monitorowanie z wykonywaniem zapisów elektrokardiograficznych (EKG) oraz oznaczeń stężeń elektrolitów u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami gospodarki elektrolitowej, a także u tych pacjentów, którzy przyjmują produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Należy wstrzymać stosowanie u pacjentów, u których dojdzie do wydłużenia odstępu QTc powyżej 500 ms w co najmniej 2 odrębnych badaniach EKG do czasu powrotu odstępu QTc do wartości mniejszej niż więcej, a następnie należy wznowić stosowanie produktu leczniczego Tagrisso® w zmniejszonej dawce. Należy trwale zaprzestać stosowania ozymertynibu u pacjentów, u których nastąpi wydłużenie odstępu QTc w

połączeniu z którymkolwiek spośród następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca.

Zmiany kurczliwości serca

W badaniach klinicznych, u pacjentów leczonych lekiem Tagrisso®, u których wykonano pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) w warunkach wyjściowych oraz co najmniej jeden pomiar kontrolny, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) o 10% lub większe oraz zmniejszenie do mniej niż 50% występowały u 3,9% pacjentów (35/908). Na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych nie jest możliwe ustalenie związku przyczynowo-skutkowego między wpływem na zmiany kurczliwości serca a produktem leczniczym Tagrisso®. U pacjentów z kardiologicznymi czynnikami ryzyka oraz z zaburzeniami, które mogą wpływać na LVEF, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF w warunkach wyjściowych oraz w trakcie leczenia. U pacjentów, u których wystąpią istotne objawy przedmiotowe lub podmiotowe ze strony serca podczas leczenia, należy rozważyć prowadzenie monitorowania czynności serca, w tym pomiary LVEF.

Zapalenie rogówki

Zapalenie rogówki zgłaszano u 0,7% (n=8) spośród 1142 pacjentów leczonych lekiem Tagrisso® w ramach badań FLAURA i AURA. Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak ostre lub nasilające się: zapalenie oka, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból oka i (lub) zaczerwienienie oka, powinni zostać niezwłocznie skierowani do lekarza okulisty.

Wiek i masa ciała

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat) lub pacjenci o niskiej masie ciała (<50 kg) mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego. Zaleca się ściśle monitorowanie tych pacjentów.

Sód

Lek ten zawiera <1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach 40 mg lub 80 mg, więc zasadniczo jest uznawany jako „wolny od sodu”.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom zdolnym do poczęcia dziecka należy zalecać unikanie zajścia w ciążę w okresie przyjmowania produktu leczniczego Tagrisso®. Pacjentkom i pacjentom należy zalecać stosowanie skutecznej antykoncepcji przez następujące okresy po zakończeniu leczenia tym produktem leczniczym: co najmniej przez 2 miesiące w przypadku kobiet oraz 4 miesiące w przypadku mężczyzn. Nie można wykluczyć ryzyka zmniejszonej ekspozycji na hormonalne leki antykoncepcyjne.

Ciąża

Brak lub dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania ozymertynibu u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ produktu na rozwój (obumarciu zarodka, zmniejszony wzrost płodu i zgony noworodków). Na podstawie mechanizmu działania i danych z badań nieklinicznych wiadomo, że ozymertynib może powodować uszkodzenie płodu, jeżeli jest podawany kobiecie w ciąży. Produktu leczniczego Tagrisso® nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia ozymertynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ozymertynib lub jego metabolity są wydzielane w mleku kobiecym. Nie są dostępne wystarczające informacje dotyczące wydzielania ozymertynibu lub jego metabolitów w mleku zwierząt. Jednakże, ozymertynib i jego metabolity były wykrywane u osesków i obserwowano niekorzystny wpływ na wzrost szczeniąt i ich przeżycie. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Kobiety karmiące piersią powinny zaprzestać karmienia piersią na czas przyjmowania produktu leczniczego Tagrisso®.

Płodność

Nie ma żadnych danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Tagrisso® na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że ozymertynib oddziałuje na narządy rozrodcze samców i samic i mógłby powodować upośledzenie płodności.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Tagrisso® nie wykazuje żadnego lub wykazuje jedynie pomijalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i urządzeń.

Program zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) [61]

W ramach podsumowania aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania ozymertynibu, w Programie Zarządzania Ryzykiem sporządzonym w styczniu 2016 roku, zidentyfikowano, omówiono i przedstawiono sposoby prewencji dla szeregu działań niepożądanych (poniższe tabele).

Tabela 111. Zidentyfikowane istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Tagrisso® wraz z proponowanym podejściem prewencyjnym [61].

Ryzyko	Znane dane na temat ryzyka	Prewencja
Ciężkie zapalenie płuc, zwane śródmiąższową chorobą płuc (ILD)	ILD jest trudna do zdiagnozowania, ale nieleczona może zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. W badaniach klinicznych dla Tagrisso® u 2,7% pacjentów raportowano ILD lub objawy podobne do ILD - niektóre z nich były śmiertelne (u 4 na 1 221	Pacjenci i lekarze powinni być świadomi ryzyka związanego z ILD; ChPL i ulotka dołączona do opakowania zawierają informacje o możliwości wystąpienia tego działania niepożądanego. W przypadku wystąpienia duszności, kaszlu lub

Ryzyko	Znane dane na temat ryzyka	Prewencja
	<p>pacjentów). Przy czymILD również notowano po zastosowaniu innych leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Nie zidentyfikowano jeszcze specyficznych czynników ryzyka wystąpieniaILD u pacjentów stosujących Tagrisso®.</p>	<p>gorączki u pacjenta leczonego Tagrisso®, należy przeprowadzić badanie pod kątemILD. Leczenie z zastosowaniem Tagrisso® musi zostać trwale przerwane w przypadku diagnozyILD.</p> <p>Wczesne wykrycie i leczenieILD pozwala zminimalizować jego negatywne następstwa.</p>
<p>Problemy z aktywnością elektryczną serca - wydłużenie odcinka QT</p>	<p>Badania wykazały, że stosowanie Tagrisso® w niewielkim stopniu wpływa na aktywność bioelektryczną serca, powodując wydłużenie odcinka QT. Jednakże efekt ten jest niewielki i prawdopodobnie i nie powoduje ciężkich problemów zdrowotnych (np. zaburzeń rytmu serca).</p>	<p>Pacjenci i lekarze powinni być świadomi ryzyka wystąpienia wydłużenia odcinka QT, w szczególności u chorych, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkich zaburzeń rytmu serca). Należy unikać stosowania Tagrisso® u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużenia odcinka QT. Chorych z zastoinową niewydolnością serca, zaburzeniami elektrolitycznymi oraz przyjmujących leki wydłużające odcinek QT w połączeniu z Tagrisso®, należy odpowiednio monitorować (w tym wykonywać badania EKG oraz określać poziom elektrolitów).</p>

Tabela 112. Zidentyfikowane potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Tagrisso® [61].

Ryzyko	Znane dane na temat ryzyka
<p>Wpływ na rozwój oraz przeżycie płodu</p>	<p>Nie ma danych dotyczących stosowania Tagrisso® u kobiet w ciąży. Kobiety, które mogą zająć w ciąży, nie powinny w nią zachodzić w czasie stosowania Tagrisso®, jak również osoby będące w ciąży nie powinny rozpoczynać przyjmowania tego leku z uwagi na ryzyko uszkodzenia płodu.</p> <p>Badanie przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że Tagrisso® niekorzystnie wpływa na rozwój i przeżycie płodu. Stąd też, w czasie stosowania jak również 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki Tagrisso® kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Mężczyźni także powinni stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie przyjmowania jak i 4 miesiące po zakończeniu leczenia Tagrisso®, aby ich partnerki nie zaszły w tym czasie w ciąży.</p>
<p>Ciężkie reakcje skórne</p>	<p>W badaniach klinicznych dla Tagrisso®, raportowano przypadki wystąpienia wysypki, świądu oraz podobnych dolegliwości skórnych. Większość przypadków charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia, natomiast jedynie 0,5% zdarzeń miało poważny przebieg. Do tej pory nie zgłaszano niektórych poważnych dolegliwości skórnych (np. poważnej pęcherzycy, ciężkiego złuszczenia się skóry), które raportowano w przypadku innych leków o podobnym mechanizmie działania do Tagrisso®.</p>
<p>Poważna biegunka</p>	<p>Ciężka biegunka była notowana u pacjentów przyjmujących leki o podobnym mechanizmie działania do Tagrisso®. W czasie stosowania Tagrisso® raportowano przypadki wystąpienia biegunki, przy czym zdarzenia te w większości przypadków charakteryzowały się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego i nie wymagały leczenia. Ciężką biegunkę odnotowano u 1% chorych.</p>
<p>Zaburzenia okulistyczne</p>	<p>W badaniach z zastosowaniem Tagrisso® pacjenci zgłaszali okulistyczne zdarzenia niepożądane, które miały zazwyczaj stopień nasilenia łagodny lub umiarkowany. Do tej pory nie zgłaszano przypadków wystąpienia niektórych ciężkich okulistycznych zdarzeń niepożądanych, które występują po zastosowaniu leków o podobnym mechanizmie działania do Tagrisso®.</p>
<p>Zaburzenia czynności wątroby</p>	<p>W badaniach klinicznych z zastosowaniem Tagrisso® raportowano zmiany w parametrach laboratoryjnych, związanych z funkcją wątroby. Zaburzenia te charakteryzowały się zwykle stopniem nasilenia od łagodnego do umiarkowanego, i w większości przypadków mogły być związane z występowaniem przerzutów raka płuca do wątroby.</p>

W czasie sporządzania raportu podkreślono, że nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania Tagrisso®:

- przez długi okres czasu,
- w czasie karmienia piersią,
- u chorych z poważnymi zaburzeniami funkcji nerek,
- u pacjentów z umiarkowanym lub poważnym zaburzeniem funkcji wątroby,
- u pacjentów zdolnych do zadbania o siebie w ograniczonym zakresie lub całkowicie niezdolnych do samoopieki,
- u chorych z rakiem płuca i objawowymi przerzutami do mózgu,
- w skojarzeniu z innymi lekami,
- u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat),

jak również całkowitej biodostępności ozymertynibu.

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) [60]

Na stronach internetowych agencji EMA oznaleziono Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) sporządzone 26 kwietnia 2018 roku oraz streszczenie EPAR z kwietnia 2017 roku [60].

W sprawozdaniu przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa, dotyczące stosowania ozymertynibu w zarejestrowanej dawce 80 mg, pochodzące z badania FLAURA (I linia leczenia NDRP), które dodatkowo uzupełniono spolowanymi danymi od pacjentów (N=1142) z NDRP, z mutacją w genie *EGFR*, uczestniczących w badaniach I-III fazy, przyjmujących analizowaną interwencję w ramach pierwszej linii (N=309), drugiej bądź kolejnej linii leczenia (N=833). W zbiorczej analizie danych włączono chorych z badań: FLAURA (N=279), AURA3 (N=279), AURA2 (N=210), AURAex (N=201) oraz AURA fazy I (N=173); przy czym nie uwzględniono pacjentów, którzy po progresji choroby przeszli z początkowo zaplanowanego leczenia (ang. *cross-over*) na terapię ozymertynibem.

Tabela 113. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy (badania AURA, populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa) [60] (pełny raport).

Punkt końcowy	AURA faza I A i B N=143	AURA2 i AURA1C N=411	AURA3 N=279	AURA faza I, I linia leczenia N=30	FLAURA N=279	Łącznie N=1142
Czas ekspozycji na lek [miesiące]^a						
Średnia (SD)	13,9 (10,96)	15,9 (8,99)	8,8 (4,05)	22,3 (11,52)	15,0 (6,64)	13,9 (8,50)
Mediana	11,1	16,4	8,2	27,1	16,2	12,9
Zakres	0,1-40,1	0,0-29,7	0,2-18,5	0,5-34,5	0,1-27,84	0,0-40,1
Działania/zdarzenia niepożądane; N (%)						

Punkt końcowy	AURA faza I A i B N=143	AURA2 i AURA1C N=411	AURA3 N=279	AURA faza I, I linia leczenia N=30	FLAURA N=279	Łącznie N=1142
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane ^b	142 (99,3)	408 (99,3)	273 (97,8)	30 (100)	273 (97,8)	1126 (98,6)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane możliwe związane z ozymertynibem ^c	131 (91,6)	366 (89,1)	231 (82,8)	29 (96,7)	253 (90,7)	1010 (88,4)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 CTCAE	78 (54,5)	180 (43,8)	63 (22,6)	18 (60,0)	95 (34,1)	434 (38,0)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o stopniu nasilenia ≥ 3 CTCAE możliwe związane z ozymertynibem ^c	28 (19,6)	64 (15,6)	16 (5,7)	4 (12,3)	49 (17,6)	161 (14,1)
Jakiegokolwiek zgon z powodu zdarzenia niepożądanego	9 (6,3)	22 (5,4)	4 (1,4)	0 (0)	6 (2,2)	41 (3,6)
Jakiegokolwiek zgon z powodu zdarzenia niepożądanego możliwe związane z ozymertynibem ^c	0 (0)	4 (1,0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	5 (0,4)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane (w tym prowadzące do zgonu)	52 (36,4)	145 (35,3)	50 (17,9)	14 (46,7)	60 (21,5)	321 (28,1)
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane (w tym prowadzące do zgonu) możliwe związane z ozymertynibem ^c	8 (5,6)	28 (6,8)	8 (2,9)	4 (13,3)	22 (7,9)	70 (6,1)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	17 (11,9)	33 (8,0)	19 (6,8)	3 (10,0)	37 (13,3)	109 (9,5)
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia możliwe związane z ozymertynibem ^c	7 (4,9)	18 (4,4)	10 (3,6)	2 (6,7)	27 (9,7)	64 (5,6)

Uwzględnione zdarzenia/działania niepożądane od momentu rozpoczęcia leczenia lub po dacie przyjęcia pierwszej dawki, do 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku. CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, wersja 4.0; Daty odcięcia zbierania danych: FLAURA – 12.06.2017; AURA3 – 15.04.2016; badania I-II fazy – 1.11.2016; a) Całkowity czas trwania leczenia = (data ostatniej dawki – data pierwszej dawki +1)/(365,25/12); b) Pacjenci z wielokrotnymi zdarzeniami w obrębie danej kategorii byli liczeni jednokrotnie. Pacjenci ze zdarzeniami w więcej niż jednej kategorii byli liczeni raz w obrębie każdej kategorii; c) W ocenia lekarza badającego.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 114. Podsumowanie najważniejszych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w dawce 80 mg z badania FLAURA oraz badań I-III fazy (badania AURA) [60](pełny raport).

Zdarzenie/działanie niepożądane ^c	Ozymertynib 80 mg – badanie FLAURA ^a N=279 n/N (%)				Ozymertynib 80 mg – łącznie badania I, II lub III fazy ^b N=1142 n/N (%)			
	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg. CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg. CTCAE	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg. CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg. CTCAE
Śródmiąższowa choroba płuc (zgrupowana terminologia)	11 (3,9)	0, (0,7)	6 (2,2)	3 (1,1)	45 (3,9)	11 (1,0)	17 (1,5)	12 (1,1) ^d
<i>Torsade de pointes</i> / wydłużenie odcinka QT (definicja wg słownika MedDRA)	28 (10,0)	11 (3,9)	11 (3,9)	6 (2,0)	70 (6,1)	35 (3,1)	22 (1,9)	13 (1,1)
Arytmia (definicja wg słownika MedDRA)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)
Kardiomiopatia (definicja wg słownika MedDRA)	10 (3,6)	3 (1,1)	5 (1,8)	2 (0,7)	22 (1,9)	3 (0,3)	14 (1,2)	5 (0,4)
Zawał serca (definicja wg słownika MedDRA)	12 (4,3)	3 (1,1)	6 (2,2)	3 (1,1)	30 (2,6)	3 (0,3)	19 (1,7)	7 (0,6) ^d
Wysypki i trądziki (zgrupowana terminologia)	161 (57,7)	134 (48,0)	24 (8,6)	3 (1,1)	535 (46,8)	447 (39,1)	78 (6,8)	10 (0,9)
Suchość skóry (zgrupowana terminologia)	100 (35,8)	87 (31,2)	12 (4,3)	1 (0,4)	372 (32,6)	324 (28,4)	47 (4,1)	1 (0,1)
Świąd (zgrupowana terminologia)	48 (17,2)	40 (14,3)	7 (2,5)	1 (0,4)	194 (17,0)	162 (14,2)	31 (2,7)	1 (0,1)
Wysypka złuszcząca (zgrupowana terminologia)	8 (2,9)	6 (2,2)	2 (0,7)	0 (0)	26 (2,3)	21 (1,8)	5 (0,4)	0 (0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (zgrupowana terminologia)	20 (7,2)	17 (6,1)	3 (1,1)	0 (0)	53 (4,6)	47 (4,1)	6 (0,5)	0 (0)
Biegunka (preferowany termin)	161 (57,7)	120 (43,0)	35 (12,5)	6 (2,2)	555 (48,6)	450 (39,4)	91 (8,0)	14 (1,2)
Zapalenia w obrębie jamy ustnej (zgrupowana terminologia)	94 (33,7)	75 (26,9)	17 (6,1)	2 (0,7)	277 (24,3)	214 (18,7)	61 (5,3)	2 (0,2)
Zapalenie górnego odcinka przewodu pokarmowego z wyłączeniem jamy ustnej (zgrupowana terminologia)	35 (12,5)	30 (10,8)	4 (1,4)	1 (0,4)	160 (14,0)	133 (11,6)	23 (2,0)	4 (0,4)
Zapalenie górnego odcinka przewodu pokarmowego o nieokreślonej lokalizacji (zgrupowana terminologia)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (1,1)	11 (1,0)	1 (0,1)	0 (0)
Wpływ na paznokcie (zgrupowana terminologia)	97 (34,8)	52 (18,6)	44 (15,8)	1 (0,4)	357 (31,3)	242 (21,2)	112 (9,8)	3 (0,3)
Zapalenie rogówki (zgrupowana terminologia)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (0,7)	3 (0,3)	4 (0,4)	1 (0,1)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością aktywującej mutacji *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Zdarzenie/działanie niepożądane ^c	Ozymertynib 80 mg – badanie FLAURA ^a N=279 n/N (%)				Ozymertynib 80 mg – łącznie badania I, II lub III fazy ^b N=1142 n/N (%)			
	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg CTCAE	Jakikolwiek stopień nasilenia wg CTCAE	1. stopień nasilenia wg CTCAE	2. stopień nasilenia wg CTCAE	3-4 stopień nasilenia wg CTCAE
Zaburzenia w obrębie spojówki (definicja wg słownika MedDRA)	37 (13,3)	31 (11,1)	6 (2,2)	0 (0)	128 (11,2)	98 (8,6)	30 (2,6)	0 (0)
Zaburzenia w obrębie rogówki (definicja wg słownika MedDRA)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (0,9)	5 (0,4)	4 (0,4)	1 (0,1)
Zaburzenia dróg łzowych (definicja wg słownika MedDRA)	22 (7,9)	20 (7,2)	2 (0,7)	0 (0)	77 (6,7)	69 (6,0)	8 (0,7)	0 (0)
Zaburzenia okołoczołowe i powiek (definicja wg słownika MedDRA)	6 (2,2)	5 (1,8)	1 (0,4)	0 (0)	32 (2,8)	25 (2,2)	7 (0,6)	0 (0)
Różne zaburzenia oczne (zgrupowana terminologia)	9 (3,2)	9 (3,2)	0 (0)	0 (0)	62 (5,4)	57 (5,0)	5 (0,4)	0 (0)
Zaburzenia parametrów badań laboratoryjnych^c (zmiana względem wartości początkowych)								
Trombocytopenia (N=1135 dla danych spulowanych)	138 (50,5)	132 (48,4)	4 (1,5)	2 (0,7)	614 (54,1)	566 (49,9)	30 (2,6)	18 (1,6)
Leukopenia (N=1128 dla danych spulowanych)	191 (71,8)	133 (50,0)	57 (21,4)	1 (0,4)	765 (67,8)	539 (47,8)	209 (18,5)	17 (1,5)
Neutropenia (N=1128 dla danych spulowanych)	109 (40,8)	53 (19,9)	48 (18,0)	8 (3,0)	391 (34,7)	171 (15,2)	174 (15,4)	46 (4,1)
Limfopenia (N=1127 dla danych spulowanych)	168 (62,9)	79 (29,6)	74 (27,7)	15 (5,6)	756 (67,1)	375 (33,3)	300 (26,6)	81 (7,2)
Wyniki badania EKG i echokardiogramu								
Wydłużenie QTcF >500 ms	3/279 (1,1)				10/1142 (0,9)			
Wydłużenie QTcF >60 sec	14/279 (5,0)				41/1142 (3,6)			
Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca >10% (punktów procentowych) względem wartości początkowej (do bezwzględnej wartości <50%)	8/257 (3,1)				35/908 (3,9)			

Uwzględnione zdarzenia/działania niepożądane od momentu rozpoczęcia leczenia lub po dacie przyjęcia pierwszej dawki do 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki przydzielonego leczenia, lub na dzień przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej (w tym zmiana leczenia w czasie badania AURA3 i FLAURA). CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; wersja 4.0; MedDRA – (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), słownik terminologii medycznej wersja 20.0; Dany odcięcia zbierania danych: FLAURA – 12.06.2017; AURA3 – 15.04.2016; badania I-II fazy – 1.11.2016; a) Dla każdego pacjenta raportowano najwyższy zaobserwowany stopień nasilenia wg CTCAE dla każdego preferowanego terminu; b) Dane dla pacjentów z badań: FLAURA, AURA3, AURA2, AURAex oraz AURA fazy I; c) Wynik początkowy definiowano jako ostatni uzyskany wynik przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; odsetek obliczano wykorzystując liczbę pacjentów z danymi z wizyty początkowej oraz w czasie terapii. Uwzględniono jedynie pacjentów, u których nastąpiło pogorszenie stopnia nasilenia względem wartości początkowych (maksymalny stopień nasilenia zdarzenia wg CTC > niż wyjściowe nasilenie); d) Ponadto 5 pacjentów doświadczyło śródmiąższowej choroby płuc (zgrupowana terminologia) o 5. stopniu nasilenia – 4 chorych w badaniu AURA2/AURA1C i 1 chory w badaniu AURA3, a także 1 pacjent doświadczył niewydolności serca o 5. stopniu nasilenia wg CTCAE w badaniu AURA3.

Profil bezpieczeństwa ozymertynibu jest generalnie porównywalny do profilu bezpieczeństwa standardowych EGFR-TKI (erlotynibu i gefitynibu). Stosowanie ozymertynibu wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3 lub wyższym stopniu nasilenia wg CTCAE w porównaniu do standardowych EGFR-TKI (odpowiednio 18,3% vs 28,2%). Zdarzenia kardiologiczne i hematologiczne związane ze obniżeniem liczby płytek krwi, leukocytów, neutrofilów i limfocytów były zgłaszane z większą częstością w grupie pacjentów leczonych ozymertynibem w porównaniu do standardowych EGFR-TKI. Większość tych zdarzeń charakteryzowała się niskim stopniem nasilenia i była łatwa do opanowania, z jedynie kilkoma ciężkimi przypadkami. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie stosującej ozymertynib i standardowe EGFR-TKI (22,6% vs 26,0%). Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych możliwie związanych ze stosowaniem ozymertynibu należały: śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie płuc (inne niż infekcyjne), biegunka, zapalenie jelit i gorączka.

Dane postmarketingowe

Postmarketingowe dane dotyczące stosowania ozymertynibu podsumowano w okresowym sprawozdaniu z oceny korzyści i ryzyka, zawierającym dane zebrane w okresie od 13 listopada 2016 do 12 maja 2017 roku (całkowita postmarketingowa ekspozycja pacjentów na ozymertynib wynosiła 7295,5 pacjento-lat). Uzyskane dane z zakresu bezpieczeństwa ozymertynibu były w większości spójne z wynikami uprzednio raportowanymi w badaniach klinicznych.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (N=188; w tym trombocytopenia: N=38) dotyczyły wyników badań laboratoryjnych (według klasyfikacji układów i narządów), a większość z nich nie była nasilona (nieciężka) (N=164; w tym trombocytopenia N=37). Zaburzenia żołądkowo-jelitowe odnotowano u 179 chorych, w tym 147 o nieciężkim przebiegu – do najczęściej zgłaszanych należała suchość w ustach (N=73, w tym 61 nieciężkich przypadków). Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej raportowano u 178 pacjentów (w tym 169 nieciężkich przypadków); najczęściej była to wysypka (N=59; w tym nieciężka u 54 chorych).

Ulotka informacyjna dla pacjentów Tagrisso® (ozymertynib) agencji Food and Drug Administration (FDA) [62]

W ulotce informacyjnej zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania ozymertynibu z częstością $\geq 20\%$ zaliczono: biegunkę, wysypkę, suchość skóry, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie i obniżenie apetytu. W ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności zwrócono uwagę na ryzyko wystąpienia:

- śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc – odnotowanej u 3,9% pacjentów stosujących Tagrisso®; w przypadku diagnozy tych schorzeń należy całkowicie przerwać terapię Tagrisso®;
- wydłużenia odcinka QT – u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w przeszłości, predyspozycjami

do wystąpienia tego zaburzenia lub przyjmujących jednocześnie leki wydłużające odcinek QT należy przeprowadzać badanie EKG oraz monitorować poziom elektrolitów. W przypadku stwierdzenia wydłużenia odcinka QT należy wstrzymać leczenie za pomocą Tagrisso®, a następnie rozpocząć ponownie w zmniejszonej dawce lub całkowicie przerwać terapię;

- kardiomiopatii – odnotowanej u 2,6% pacjentów stosujących Tagrisso®; pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń kardiologicznych należy ściśle monitorować, w szczególności pod kątem frakcji wyrzutowej lewej komory serca;
- zapalenia rogówki – pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki należy natychmiast kierować na konsultację okulistyczną;
- toksycznego wpływu na zarodek/płód – preparat Tagrisso® może powodować uszkodzenie płodu. Należy przedstawić kobietom potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu oraz zalecić stosowanie skutecznych środków antykoncepcyjnych w czasie stosowania preparatu Tagrisso® jak również przez 6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki. W przypadku mężczyzn, których partnerki są w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcyjnych przez 4 miesiące po ostatniej dawce Tagrisso®.

Dane przedstawione w „Ostrzeżeniach i specjalnych środkach ostrożności” pochodzą od 1142 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją w genie *EGFR*, którzy przyjmowali Tagrisso® w dawce 80 mg na dobę w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych (FLAURA [N=279] oraz AURA3 [N=279]), w 2 badaniach jednoramiennych (AURAex [N=201] oraz AURA2 [N=210]) i jednego badania mającego na celu ustalenie dawki (AURA1 [N=173]).

Dane opisane w poniższych tabelach pochodzą z dwóch randomizowanych badań klinicznych; FLAURA (N=279) i AURA3 (N=279) przeprowadzonych w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie *EGFR*. Pacjenci z występującą w przeszłości śródmiąższową chorobą płuc spowodowaną lekami, śródmiąższową chorobą płuc lub poradiacyjnym zapaleniem płuc wymagający leczenia steroidami, ciężką arytmia lub wyjściową długością odciną QT w czasie EKG większą niż 470 ms byli wykluczani z udziału w powyższych badaniach.

Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją w genie *EGFR*, wcześniej nieleczeni

Bezpieczeństwo stosowania Tagrisso® zostało ocenione w wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym FLAURA, przeprowadzonym w populacji 556 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i mutacją w genie *EGFR* (delecją w eksonie 19 lub delecją L858R w eksonie 21), niepoddanych wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanej choroby. Komparatory dla produktu Tagrisso® (ozymertynib) stanowiły standardowe preparaty z grupy EGFR-TKI tj. erlotynib i gefitynib. Mediana czasu ekspozycji na Tagrisso® w badaniu FLAURA wynosiła 16,2 miesiąca.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Do najczęściej raportowanych ($\geq 20\%$) działań/ zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych Tagrisso® należały: biegunka (58%), wysypka (58%), suchość skóry (36%), toksyczne oddziaływanie na paznokcie (35%), zapalenie jamy ustnej (29%) oraz obniżenie apetytu (20%). Ciężkie działania niepożądane raportowano u 4% pacjentów stosujących Tagrisso®; najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi odnotowanymi u $\geq 1\%$ chorych było: zapalenie płuc (2,9%), śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc (2,1%) oraz zatorowość płucna (1,8%). U 2,9% konieczna była redukcja dawki preparatu Tagrisso®. Do działań niepożądanych, które najczęściej prowadziły do konieczności obniżenia dawki lub przerwania leczenia należały: wydłużenie odcinka QT na podstawie badania EKG (4,3%), biegunka (2,5%) i limfopenia (1,1%). Działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania terapii wystąpiły u 13% pacjentów leczonych preparatem Tagrisso®; najczęstszą przyczyną była śródmiąższowa choroba płuc/ zapalenie płuc (3,9%).

Zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w czasie terapii ozymertynibem zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 115. Działania niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* (I linia leczenia NDRP) [62].

Działanie niepożądane	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib) N=277	
	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Biegunka ^a	28%	2,2%	57%	2,5%
Zapalenie jamy ustnej	29%	0,7%	20%	0,4%
Nudności	14%	0%	19%	0%
Zaparcia	15%	0%	13%	0%
Wymioty	11%	0%	11%	1,4%
Zaburzenia skórne				
Wysypka ^b	58%	1,1%	78%	6,9%
Suchość skóry ^c	36%	0,4%	36%	1,1%
Toksyczne oddziaływanie na paznokcie ^d	35%	0,4%	33%	0,7%
Świąd ^e	17%	0,4%	17%	0%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Obniżenie apetytu	20%	2,5%	19%	1,8%
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel	17%	0%	15%	0,4%
Duszność	13%	0,4%	7%	1,4%
Zaburzenia neurologiczne				
Ból głowy	12%	0,4%	7%	0%
Zaburzenia kardiologiczne				
Wydłużenie odcinka QT ^f	10%	2,2%	4%	0,7%
Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania				

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Działanie niepożądane	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib) N=277	
	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)	Dowolny stopień nasilenia (%)	3 lub wyższy stopień nasilenia (%)
Zmęczenie ^a	21%	1,4%	15%	1,4%
Gorączka	10%	0%	4%	0,4%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Infekcje górnych dróg oddechowych	10%	0%	7%	0%

*Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0; a) Jeden przypadek śmiertelnej biegunki w stopniu nasilenia 5. (zgon) odnotowano w grupie stosującej EGFR-TKI; b) W tym: wysypka, uogólniona wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, wysypka świądowa, wysypka pęcherzowa, wysypka pęcherzykowa, rumień, zapalenie mieszków włosowych, trądzik, trądzik różowaty, wykwity polekowe, erozja skóry; c) W tym suchość skóry, pęknięcia skóry, kseroza, egzema, kseroderma; d) W tym: zaburzenia łożyska paznokcia, zapalenie łożyska paznokcia, zakażenie łożyska paznokcia, przebarwienia paznokci, zaburzenia paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, infekcje paznokci, dystrofia paznokci, zakażenie paznokci, nierówności płytki paznokci, onychoklazja, onycholiza, onychomioza, onychomalacja, zanokcica; e) W tym: świąd, uogólniony świąd, świąd powieki; f) Frekwencja wydłużonego odcinka QT w badaniu FLAURA; g) W tym zmęczenie, astenia.

Tabela 116. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u ≥20% pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie FLAURA* (I linia leczenia NDRP) [62].

Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych ^{a, b}	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib) N=277	
	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)
Parametry hematologiczne				
Limfopenia	63%	5,6%	36%	4,2%
Anemia	59%	0,7%	47%	0,4%
Trombocytopenia	51%	0,7%	12%	0,4%
Neutropenia	41%	3,0%	10%	0%
Badania biochemiczne				
Hiperglikemia ^c	37%	0%	31%	0,5%
Hipermagnezemia	30%	0,7%	11%	0,4%
Hiponatremia	26%	1,1%	27%	1,5%
Zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej	22%	1,1%	43%	4,1%
Zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej	21%	0,7%	52%	8%
Hiperkalemia	16%	0,4%	22%	1,1%
Hiperbilirubinemia	14%	0%	29%	1,1%

a) Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0; b) Częstość występowania poszczególnych zaburzeń, za wyjątkiem hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których były dostępne zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso® - zakres: 267-273; EGFR-TKI- zakres: 256-268); c) Częstość występowania hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których były dostępne zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso®: 179; EGFR-TKI: 191).

Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie EGFR, wcześniej leczeni

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Tagrisso® (ozymertynibu) zostało ocenione w wieloośrodkowym, międzynarodowym, otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie AURA3, przeprowadzonym w populacji 417 pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z mutacją T790M w genie *EGFR*, którzy doświadczyli progresji choroby po pierwszej linii leczenia za pomocą preparatów z grupy EGFR-TKI. Łącznie 279 pacjentów otrzymywało preparat Tagrisso® w dawce 80 mg/dobę do momentu wystąpienia nietolerancji leczenia, progresji choroby lub stwierdzenia przez lekarza oceniającego braku korzyści ze stosowanej terapii. W grupie kontrolnej łącznie 136 chorych otrzymywało pemetreksed wraz z karboplatiną lub cisplatiną, co 3 tygodnie, przez 6 cykli; pacjenci bez progresji choroby po 4 cyklach chemioterapii mogli kontynuować leczenie podtrzymujące z zastosowaniem pemetreksedu do momentu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności czy braku dalszych korzyści z terapii. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca była oceniana w momencie skringingu do badania i co 12 tygodni. Mediana czasu leczenia za pomocą Tagrisso® wynosiła 8,1 miesiąca, natomiast w grupie stosującej chemioterapię - 4,2 miesiąca. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania AURA3 wynosiła 62 lata (w tym 58% chorych w wieku <65 lat), 64% stanowiły kobiety, 65% Azjaci, 68% osoby nigdy niepalące; wszyscy chorzy wykazywali stan sprawności wg. skali ECOG wynoszący 0 lub 1.

Do najczęściej występujących działań/ zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania Tagrisso® należały: biegunka (41%), wysypka (34%), suchość skóry (23%), toksyczne oddziaływanie na paznokcie (22%) i zmęczenie (22%). Ciężkie działania/ zdarzenia niepożądane odnotowano u 18% pacjentów w grupie leczonej Tagrisso® w porównaniu do 26% w grupie otrzymującej chemioterapię. Żadnego pojedynczego ciężkiego działania niepożądanego nie odnotowano u więcej niż 2% pacjentów stosujących Tagrisso®. Jeden pacjent leczony Tagrisso® (0,4%) doświadczył działania niepożądanego zakończonego zgonem (śródmiażdżowa choroba płuca/ zapalenie płuca).

Redukcja dawki preparatu Tagrisso® była niezbędna u 2,9% chorych, a najczęstszą przyczyną zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia było wydłużenie odcinka QT w badaniu EKG (1,8%), neutropenia (1,8%) i biegunka (1,1%). Działania niepożądane prowadzące do całkowitego przerwania leczenia Tagrisso® odnotowano u 7% chorych, a najczęstszą przyczyną była śródmiażdżowa choroba płuca/zapalenie płuca (3%).

Zestawienie najczęściej występujących działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 117. Działania niepożądane odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów stosujących preparat Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3* (II linia leczenia NDRP) [62].

Działanie niepożądane	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator -chemioterapia (premetreksed/cisplatyna lub premetreksed/karboplatyna) N=136	
	Dowolny stopień nasilenia ^a (%)	3/4 stopień nasilenia ^a (%)	Dowolny stopień nasilenia ^a (%)	3/4 stopień nasilenia ^a (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Biegunka	41%	1,1%	11%	1,5%
Nudności	16%	0,7%	49%	3,7%
Zapalenie jamy ustnej	15%	0%	15%	1,5%
Zaparcia	14%	0%	35%	0%
Wymioty	11%	0,4%	20%	2,2%
Zaburzenia skórne				
Wysypka ^b	34%	0,7%	5,9%	0%
Suchość skóry ^c	23%	0%	4,4%	0%
Toksyczne oddziaływanie na paznokcie ^d	22%	0%	1,5%	0%
Świąd ^e	13%	0%	5,1%	0%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Obniżenie apetytu	18%	1,1%	36%	2,9%
Zaburzenia oddychania, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel	17%	0%	14%	0%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ból pleców	10%	0,4%	9%	0,7%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Zmęczenie ^f	22%	1,8%	40%	5,1%

*Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0; a) Nie raportowano przypadków o 4. stopniu nasilenia; b) W tym: wysypka, uogólniona wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa, rumień, zapalenie mieszków włosowych, trądzik, zapalenie skóry i trądzikowe zapalenie skóry; c) W tym: suchość skóry, egzema, pęknięcia skóry, kseroza; d) W tym: zaburzenia związane z paznokciami, zaburzenia łożyska paznokcia, zapalenie łożyska paznokcia, wrażliwość łożyska paznokcia, przebarwienia paznokcia, dystrofia paznokcia, infekcja paznokcia, nierówności paznokci, toksyczne oddziaływanie na paznokcie, onychoklazja, onycholiza, onychomioza, onychomalacja, zanokcica; e) W tym: świąd, uogólniony świąd, świąd powieki; f) W tym zmęczenie, astenia.

Tabela 118. Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, nasilone względem wartości początkowej, odnotowane u $\geq 20\%$ pacjentów stosujących Tagrisso® (ozymertynib) w badaniu o akronimie AURA3 (II linia leczenia NDRP) [62].

Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych ^{a, b}	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - chemioterapia (premetreksed/cis platyna lub premetreksed/karboplatyna) N=131	
	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)
Parametry hematologiczne				
Anemia	43%	0%	79%	3,1%
Limfopenia	63%	8,2%	61%	9,9%
Trombocytopenia	46%	0,7%	48%	7,4%
Neutropenia	27%	2,2%	49%	12%

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych ^{a, b}	Tagrisso® (ozymertynib) N=279		Komparator - chemioterapia (premetreksed/cis platyna lub premetreksed/karboplatyna) N=131	
	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych; dowolny stopień nasilenia (%)	Zmiana względem wartości początkowych do 3 lub 4. stopnia nasilenia (%)
Badania biochemiczne				
Hipermagnezemia^b	27%	1,8%	9,2%	1,5%
Hiponatremia^b	26%	2,2%	36%	1,5%
Hiperglikemia^c	20%	0%	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hipokalemia^b	9,0%	1,4%	18%	1,5%

a) Zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 4.0; b) Częstość występowania poszczególnych zaburzeń, za wyjątkiem hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których były dostępne zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso®- 279; chemioterapia- 131); c) Częstość występowania hiperglikemii była określona w oparciu o liczbę pacjentów, dla których dostępne były zarówno wyniki początkowe jak i co najmniej jeden pomiar w trakcie badania (Tagrisso®: 270; chemioterapia: 5; dane dotyczące stężenia glukozy na czczo nie były wymagane u pacjentów stosujących chemioterapię).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS) [63]

Dodatkowo, na stronach FDA odnaleziono informacje, że stosowanie ozymertynibu może wiązać się z wystąpieniem ciężkich skórnych zdarzeń niepożądanych, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy i pemfigoid (autoimmunologiczna choroba skóry) [63].

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [64]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 20 października 2020 roku zgłoszono bezpośrednio 10 raportów dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ozymertynibu, spośród których 5 dotyczyło ciężkich działań niepożądanych. Cztery zgłoszenia dotyczyły chorych w wieku 51-60 lat, trzy chorych w wieku 41-50 lat, 2 chorych w wieku 61-70 lat i jeden raport dotyczył pacjenta a wieku powyżej 71 lat. Zdarzenia niepożądane raportowane były przez osoby związane ze służbą zdrowia (6/10 przypadków) oraz samych pacjentów (4/10 przypadków). Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 119. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 20.10.2020 [64].

Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Kardiologiczne	Łącznie 3: w tym 2 przypadki niewydolności serca i 1 przypadek niewydolności lewej komory
Ucha	Łącznie 2: 1 przypadek niedosłuchu i 1 przypadek zaburzeń w obrębie błony bębenkowej

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Żołądkowo-jelitowe	1 przypadek nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Łącznie 3: 1 przypadek zaburzeń w obrębie błony śluzowej i 1 przypadek zmęczenia, 1 przypadek pogorszenia stanu klinicznego
Dotyczące tkanki mięśniowo-szkieletowej i łącznej	Łącznie 2: po jednym przypadku: sztywności mięśniowo-szkieletowej i skurczy mięśni.
Zaburzenia układu nerwowego	Łącznie 4: po jednym przypadku niedokrwienia mózgu, padaczki, zawału mózgu, encefalopatii metabolicznej.
Zaburzenia psychiatryczne	1 przypadek obniżenia libido
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Łącznie 2: 1 przypadek krwotoku miesiączkowego i 1 przypadek suchości sromu i pochwy
Zaburzenia oddychania i klatki piersiowej	Łącznie 5: 1 przypadek niewydolności oddechowej, 1 przypadek śródmiąższowej choroby płuc i 3 przypadki zatoru tętnicy płucnej.
Skóra i tkanka podskórna	1 przypadek łysienia.

Najczęściej raportowano kardiologiczne działania/ zdarzenia niepożądane. W raportach nie przedstawiono jednakże informacji dotyczących linii leczenia, w której stosowany był ozymertynib.

Na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* odnaleziono również przegląd działań/ zdarzeń niepożądanych zgłaszanych po zastosowaniu ozymertynibu do Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), za pośrednictwem bazy danych *VigiBase*®. Dotychczas w bazie opisano 6 499 przypadków, spośród których 61% dotyczyło kobiet. Zestawienie rodzaju i liczby zgromadzonych działań/ zdarzeń niepożądanych zaprezentowano w poniższej tabeli, przy czym należy zaznaczyć, że w bazie najprawdopodobniej przedstawiono dane dla wszystkich zarejestrowanych wskazań dla ozymertynibu, bez ograniczenia na linie leczenia.

Tabela 120. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ozymertynibu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy *VigiBase*® [64].

Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	308
Kardiologiczne	336
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	67
Ucha i błędnika	35
Układu endokrynnego	15
Okulistyczne	172
Żołądkowo-jelitowe	1 021
Stany ogólne i stany w miejscu podania	2 571
Wątroby i dróg żółciowych	133
Układu immunologicznego	38
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	478
Zranienia i zatrucia	398
Związane z przeprowadzeniem badania pacjenta	666
Metabolizmu i odżywiania	378
Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	405
Nowotwory	737
Układu nerwowego	503

Działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Związane z produktem	7
Psychiatryczne	144
Nerek i dróg moczowych	96
Układu rozrodczego i piersi	20
Układu oddechowego i klatki piersiowej	1 568
Skóry i tkanki podskórnej	836
Zaburzenia socjalne	18
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	47
Naczyniowe	

Łącznie 20,1% działań/ zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ozymertynibu odnotowano u pacjentów ≥ 75 roku życia; 20% u chorych w wieku 65-74 lat; 18,3% w wieku 45-64 lat, natomiast w 39,8% przypadków wiek pacjentów był nieznany. Do najczęściej raportowanych należały działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stanem ogólnym i stanami w miejscu podania; działania niepożądane ze strony układu oddechowego i klatki piersiowej, żołądkowo-jelitowe.

URPLWMIpB

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu ozymertynibu, niezależnie od linii leczenia.

Inne publikacje; przeglądy systematyczne z agregacją danych - Swarup 2018 [65], Thein 2018 [66], Thein 2018 [67]

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu opisano także wyniki 3 odnalezionych przeglądów systematycznych, w których przeprowadzono agregację danych z 2 badań RCT fazy III o akronimach AURA3 oraz FLAURA. Celem ww. przeglądów było oszacowanie ryzyka hematologicznych i płucnych działań niepożądanych (Swarup 2018 [65]), żołądkowo-jelitowych i wątrobowych działań niepożądanych (Thein 2018 [66]) oraz toksyczności kardiologicznej (Thein 2018 [67]) u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca stosujących ozymertynib.

W celu odnalezienia odpowiednich badań przeszukano bazy danych takie jak: Medline, Embase, a także abstrakty konferencyjne (do marca 2018 roku).

Do metaanalizy włączono łącznie 971 pacjentów z 2 badań RCT. Grupę badaną tworzyli chorzy poddani leczeniu ozymertynibem, a grupę kontrolną – chorzy otrzymujący chemioterapię (karboplatyna/ cisplatyna + pemetreksed) lub standardowe EGFR-TKI (erlotynib lub gefitynib). Ozymertynib był stosowany w ramach I linii (badanie FLAURA, N=415) lub II linii leczenia (badanie AURA3, N=556).

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia hematologicznych i płucnych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia, były następujące:

- anemia; RR=0,594 (95% CI: 0,433; 0,814; p=0,001,

- kaszel; RR=1,122 (95% CI: 0,829; 1,520); p=0,455,
- duszność; RR=1,143 (95% CI: 0,784; 1,666); p=0,487,
- śródmiąższowa choroba płuc; RR=2,378 (95% CI: 0,984; 5,744); p=0,054 (Swarup 2018 [65]).

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia hematologicznych i płucnych działań niepożądanych o dużym stopniu nasilenia, były następujące:

- anemia; RR=0,175 (95% CI: 0,072; 0,425); p<0,001,
- neutropenia; RR=0,293 (95% CI: 0,138; 0,623); p=0,001,
- trombocytopenia; RR=0,183 (95% CI: 0,060; 0,564); p=0,003,
- zapalenie płuc; RR=1,237 (95% CI: 0,442; 3,459); p=0,685,
- duszności; RR=0,895 (95% CI: 1,192; 4,175); p=0,888,
- śródmiąższowa choroba płuc; RR=1,238 (95% CI: 0,404; 3,789); p=0,708 (Swarup 2018 [65]).

W metaanalizie Swarup 2018 [65] wykazano, że pacjenci leczeni ozymertynibem doświadczyli istotnie statystycznie mniej przypadków toksyczności hematologicznej, w postaci anemii, neutropenii i trombocytopenii o dużym nasileniu w porównaniu z grupą kontrolną. Nie raportowano zwiększonego ryzyka wystąpienia toksyczności płucnej (w postaci kaszlu, duszności, zapalenia płuc i śródmiąższowej choroby płuc) u chorych otrzymujących ozymertynib.

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia żołądkowo-jelitowych i wątrobowych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia, były następujące:

- biegunka; RR=1,305 (95% CI: 1,128; 1,509); p<0,0001,
- nudności; RR=0,480 (95% CI: 0,378; 0,611); p<0,0001,
- wymioty; RR=0,783 (95% CI: 0,561; 1,092); p=0,149,
- zapalenie jamy ustnej; RR=1,262 (95% CI: 0,980; 1,626); p=0,071,
- wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT); RR=0,397 (95% CI: 0,277; 0,569); p<0,0001,
- wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej; RR=0,312 (95% CI: (AIAT) 0,212; 0,458); p<0,0001 (Thein 2018 [66]).

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia żołądkowo-jelitowych i wątrobowych działań niepożądanych o dużym stopniu nasilenia, były następujące:

- biegunka; RR=0,912 (95% CI: 0,354; 2,347); p=0,849,
- wymioty; RR=0,135 (95% CI: 0,022; 0,831); p=0,031,
- zapalenie jamy ustnej; RR=0,532 (95% CI: 0,124; 2,293); p=0,397,
- wzrost stężenia AspAT; RR=0,296 (95% CI: 0,096; 0,907); p=0,033,
- wzrost stężenia AIAT; RR=0,112 (95% CI: 0,034; 0,372); p<0,0001 (Thein 2018 [66]).

W metaanalizie (Thein 2018 [66]) wykazano, że pacjenci leczeni ozymertynibem wykazywali istotnie większe ryzyko wystąpienia biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia w porównaniu do grupy kontrolnej, niemniej ryzyko wystąpienia nudności, a także wymiotów o dużym nasileniu i wzrostu aktywności AspAT i AlAT o dużym lub jakimkolwiek nasileniu było istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania ozymertynibu. W odniesieniu do ryzyka biegunki o jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz zapalenia jamy ustnej, różnice między grupami nie były statystycznie istotne.

Wyniki porównania ozymertynibu z komparatorami w zakresie ryzyka wystąpienia toksyczności kardiologicznej, były następujące:

- zwał serca; RR=2,719 (95% CI: 1,094 – 6,755P; p = 0,031)
- zmniejszenie frakcji wyrzutowej; RR=2,502 (95% CI: 0,927 –6,753), p = 0,070)
- wydłużenie odstępu QT: RR= 2,623 (95% CI: 1,374 –5,007), p= 0,003 (Thein 2018 [67]).

W metaanalizie Thein 2018 [67] wykazano, że ozymertynib znacząco zwiększał ryzyko toksyczności sercowej, szczególnie pod względem ryzyka zawału serca oraz wydłużenia odstępu QT. Niezbędne jest szybkie monitorowanie i wdrożenie wczesnej interwencji w przypadku pacjentów, u których pojawią się objawy wskazujące na wystąpienie kardiotoxyczności.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano dodatkowo 14 opisów przypadku: Cordova 2018 [68], Deng 2018 [69], Fujioka 2018 [70], Hirabayashi 2018 [71], García Mosquera 2017 [72], Watanabe 2017 [73], Kiriu 2018 [74], Nie 2016 [75], Fan 2019 [76], Lin 2019 [77], Nukii 2019 [78], Ogata 2017 [79], Wang 2018 [80], Tachi 2017 [81].dotyczących bezpieczeństwa stosowania ozymertynibu w populacji pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z wymienionych powyżej opisów przypadku.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 121. Analiza wyników i wniosków z opisów przypadku dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa ozymertynibu, uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
Cordova i wsp. 2017 [68]	
<p>Opis przypadku 71-letniej kobiety z Chin, u której w maju 2013 r. rozpoznano przerzutowego gruczolakoraka płuca z mutacją EGFR L858R. Początkowy rezonans mózgu nie wykazał żadnych zmian.</p> <p>Pacjentka zaczęła przyjmować erlotynib w dawce 150 mg dziennie, po czym obserwowano regresję w obrębie wszystkich zmian. W lipcu 2015 r nastąpiła progresja, a przeprowadzone badania wykazały obecność mutacji EGFR L858R i EGFR T790M. U pacjentki wdrożono ozymertynib (80 mg dziennie), a u pacjentki wystąpiła odpowiedź na leczenie. Jednak w maju 2016 roku pojawiły się zawroty głowy, a rezonans magnetyczny mózgu ujawnił liczne obszary nowej ogniskowej choroby opon mózgowo-rdzeniowych. U pacjentki w przypadku dwóch większych zmian w obszarze prawej skroni leczono radiochirurgicznie (noż gamma), i kontynuowano leczenie ozymertynibem. W kwietniu 2017 roku ponownie pojawiły się zawroty głowy, nudności i szum w uszach, a rezonans magnetyczny mózgu ujawnił postępującą chorobę opon mózgowo-rdzeniowych i nowe zmiany w wielu nerwach czaszkowych. W związku z tym zwiększono dawkę ozymertynibu do 160 mg na dobę i w ciągu kilku dni objawy pacjentki uległy znacznej poprawie. Dodatkowo nie wystąpiła toksyczność związana z ozymertynibem. MRI mózgu 4 tygodnie później wykazało regresję wszystkich zmian oponowo-rdzeniowych. Następnie dawkę ozymertynibu zwiększono dalej do 240 mg dziennie; jednakże pojawiły się nudności, wymioty i biegunka i po 2 tygodniach dawka została zmniejszona do 160 mg. Powtórny rezonans magnetyczny mózgu wykonany 5 tygodni później wykazał przerwę w dalszej regresji choroby opon mózgowo-rdzeniowych.</p>	<p>Uzyskane dane wskazują, że zwiększenie dawki ozymertynibu może być dobrze tolerowane przez pacjentów i umożliwić przezwyciężenie niepełne hamowanie zmutowanego EGFR w ośrodkowym układzie nerwowym i wywołać odpowiedź w przypadku progresji choroby w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.</p>
Deng i wsp. 2018 [69]	
<p>Opis przypadku pacjentki w wieku 65 lat, skarżącej się na duszność trwającą od około 3 dni. Pacjentka od około 27 miesięcy cierpiała na gruczolakoraka płuca w IV stopniu zaawansowania. Z wymienionymi wcześniej objawami została przyjęta do szpitala 8 lutego 2015 roku. W momencie rozpoznania choroby, zmiana w obrębie lewego górnego płata płuca miała wymiary 2,3 cm × 1,5 cm, natomiast zmiana w prawym górnym płacie płuca miało maksymalne wymiary 1,5 cm × 1,0 cm. Pacjentka, jako wstępne leczenie przeciwnowotworowe otrzymywała cisplatinę (75 mg / m²) i pemetreksed (500 mg / m²) co 3 tygodnie przez cztery cykle , 1 miesiąc po operacji. Następnie zaczęła przyjmować erlotynib w dawce 150 mg raz dziennie przez 22 miesiące (stwierdzono delecję w eksonie 19 genu <i>EGFR</i>). Leczenie było dobrze tolerowane i przynosiło korzyści kliniczne.</p> <p>W momencie przyjęcia do szpitala badanie ultrasonograficzne oraz tomografia komputerowa wykazały wysięk opłucnowy w lewej części opłucnej. U pacjentki stwierdzono mutację T790M genu <i>EGFR</i>. Pacjentka nie kwalifikowała się do chemioterapii z powodu złego stanu ogólnego. Chora rozpoczęła leczenie ozymertynibem (80 mg / dobę). Tydzień po rozpoczęciu terapii wystąpiło gwałtowne zaostrzenie choroby z kaszlem i dusznością. Stwierdzono śródmiąższową chorobę płuc indukowaną ozymertynibem na podstawie przeprowadzonej diagnostyki klinicznej i radiologicznej. Zalecono natychmiastowe odstawienie ozymertynibu i podanie metyloprednizolonu 2 mg / kg / dobę, wraz z dodatkowym tlenem, antybiotykami i najlepszą opieką podtrzymującą. W kolejnych dniach stan ogólny chorej ulegał pogorszeniu; rozwijała się postępująca duszność i niewydolność oddechowa. Pacjentka zmarła 1 tydzień później (2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia ozymertynibem).</p>	<p>Ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc indukowanej ozymertynibem wydaje się być niskie, ale może prowadzić do śmierci. W trakcie terapii należy zwracać uwagę na możliwość wystąpienia tego potencjalnie śmiertelnego powikłania. .</p>
Fujioka i wsp. 2018 [70]	
<p>Opis przypadku 68-letniego mężczyzny z przerzutowym gruczolakorakiem płuca w IV stopniu zaawansowania. Pacjent otrzymał jeden cykl chemioterapii (karboplatyna i pemetreksed) w ramach pierwszego rzutu leczenia, a następnie gefitynib (po wykryciu mutacji L858R w eksonie 21 EGFR). Początkowo pacjent wykazywał dobrą odpowiedź na gefitynib; jednak 13 miesięcy później nastąpiła progresja choroby. Następnie u pacjenta zastosowano: karboplatynę i paklitaksel; paliatywne naświetlanie w przypadku przerzutów do kręgów lędźwiowych; karboplatynę, gemcytabinę i erlotynib; oraz karboplatynę, paklitaksel i erlotynib. Po dwóch i pół roku od rozpoznania gruczolakoraka u pacjenta choroba wciąż postępowała. Wykonano kolejną biopsję i zidentyfikowano mutację T790M w genie EGFR. Rozpoczęto podawanie ozymertynibu (80 mg) raz dziennie jako leczenie szóstej linii. Dziesięć dni po rozpoczęciu leczenia poziom kinazy kreatyniny (CK) w surowicy krwi pacjenta wzrósł, równocześnie nie dając żadnych objawów. Trzy miesiące później poziom markerów nowotworowych u pacjenta znacznie się obniżył, a tomografia komputerowa wykazała zmniejszenie rozmiaru guza. Sześć miesięcy po podaniu ozymertynibu pacjent zgłosił się z bólem w lewym udzie. Poziom CK w surowicy chorego wzrósł do 1238 U / l, a rezonans magnetyczny ujawnił zmiany wskazujące na zapalenie mięśni. Badania molekularne wykluczyły występowanie pierwotnych zaburzeń autoimmunologicznych takich jak: zapalenie skórno-mięśniowe czy zapalenie naczyń.</p>	<p>Jest to pierwsze doniesienie dotyczące pacjenta z mutacją T790M w eksonie 20 EGFR, który wykazał dobrą odpowiedź na ozymertynib, ale następnie wystąpiło u niego zapalenie mięśni. Pacjenci otrzymujący ozymertynib powinni być uważnie monitorowani pod kątem ryzyka zapalenia mięśni.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>Ze względu na podejrzenia, że zapalenie mięśni zostało spowodowane ozymertynibem, lek odstawiono. Po przerwaniu terapii ból mięśni u pacjenta ustąpił, a poziom CK spadł do około 500 U / l. Ozymertynib był z powodzeniem ponownie podawany w zmniejszonej dawce po odstawieniu na 1 miesiąc.</p>	<p>W przypadku wystąpienia zapalenia mięśni należy rozważyć przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki.</p>
Hirabayash i wsp. 2018 [71]	
<p>Opis przypadku 62-letniej kobiety, u której dwa lata po operacji rozpoznano nawrót NDRP w IV stopniu zaawansowania, z obecną mutacją L858R genu <i>EGFR</i>. U pacjentki zastosowano dwie serie EGFR-TKI, najpierw gefitynib jako leczenie drugiego rzutu, a później erlotynib jako terapię piątej linii. Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy (odpowiednio 357 IU / L i 633 IU / L) wykryto podczas rutynowej obserwacji podczas leczenia gefitynibem (250 mg / dobę). Następnie dawkę zmniejszono do 250 mg co drugi dzień. Gefitynib odstawiono 27,5 miesiąca później z powodu progresji guza. Później rozpoczęto kolejny raz terapię EGFR-TKI, zaczynając od erlotynibu jako piątej linii leczenia. Po pięciu tygodniach od rozpoczęcia leczenia erlotynibem u pacjentki wystąpiła gorączka polekowa, która ustąpiła po tygodniu od przerwania stosowania erlotynibu. Jednak trzy dni po ponownym wprowadzeniu erlotynibu gorączka powróciła, w związku z tym definitywnie przerwano leczenie. U pacjentki wykryto mutację T790M po odstawieniu erlotynibu i jako szóstą linię leczenia włączono ozymertynib (80 mg / dobę). W 15. dobie leczenia u pacjentki wystąpiło ogólne złe samopoczucie. Dawkę ozymertynibu zredukowano do 40 mg / dobę. Jednak trzy dni od rozpoczęcia zmniejszania dawki, pacjentka została przyjęta na oddział ratunkowy z wysoką gorączką i podwyższonymi poziomami AspAT i AlAT w surowicy (odpowiednio 284 IU / L i 183 IU / L). Nie zidentyfikowano powodu tych objawów. Gorączka i poziomy transferazy wątrobowej w surowicy uległy poprawie natychmiast po odstawieniu ozymertynibu, w związku z tym stwierdzono wystąpienie gorączki polekowej i hepatotoksyczność. Podjęto próbę desensytyzacji pacjentki, zaczynając podawanie ozymertynibu od dawki początkowej 0,1 mg / dobę. Tabletki ozymertynibu zmielono i zmieszano z suszoną laktozą w proszku. Dawkę stopniowo zwiększono przez okres dwóch tygodni podwajając dotychczasową dawkę co drugi dzień, aż do osiągnięcia dawki końcowej 40 mg / dobę (tj. 0,1 mg w 1. dobie, 0,2 mg w 3. dobie, 0,5 mg w 5. dobie, 1 mg w dniu 7, 2 mg w dniu 9, 5 mg w dniu 11, 10 mg w dniu 13, 20 mg w dniu 15 i 40 mg w dniu 17). W okresie odczulania nie obserwowano występowania gorączki ani podwyższenia poziomów AST i ALT w surowicy. Pacjentka przez ostatnie 6 miesięcy przyjmowała ozymertynib w dawce 40 mg / dobę bez nawrotu hepatotoksyczności lub gorączki.</p>	<p>Autorzy badania pokazują przykład udanej doustnej desensytyzacji ozymertynibu w odpowiedzi na wystąpienie gorączki polekowej i hepatotoksyczności. Autorzy sugerują zastosowanie takiego podejścia w innych przypadkach, gdy u pacjentów występują działania niepożądane wywołane ozymertynibem.</p>
Mosquera i wsp. 2017 [72]	
<p>Opis przypadku 44-letniej kobiety, palącej papierosy, ze zdiagnozowanym gruczolakorakiem płuca w IV stopniu zaawansowania (przerzuty do płuc) z delecją w eksonie 19 genu <i>EGFR</i>. Pacjentka została włączona do badania EURTAC i przydzielona do grupy stosującej chemioterapię pierwszego rzutu, z odpowiedzią częściową na leczenie jako najlepszą odpowiedzią obserwowaną po sześciu cyklach chemioterapii opartej na cisplatinie. U pacjentki wystąpiła progresja i chora zaczęła przyjmować erlotynib. Całkowita odpowiedź na leczenie erlotynibem utrzymywała się przez ponad pięć lat. Jednak stwierdzono wystąpienie mutacji T790M i pacjentka zaczęła przyjmować ozymertynib. Wcześniej u pacjentki wystąpiły skórne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem erlotynibem. Po zmianie leczenia na ozymertynib nastąpiła szybka poprawa w zakresie przewlekłych skórnych zdarzeń niepożądanych związanych z erlotynibem. Jednak cztery miesiące po rozpoczęciu terapii pacjentka zgłosiła bolesne i swędzące rumieniowo-fioletowe zmiany w obrębie obu kończyn dolnych (głównie prawej nogi). Biopsja skóry wykazała obecność łagodnego nacieku zapalnego w powierzchownej warstwie skóry właściwej, z obecnością niektórych eozynofili. Ozymertynib był jedynym leczeniem, jakie pacjentka otrzymywała w tamtym czasie. Poprawę w zakresie objawów zapalenia skóry uzyskano poprzez miejscowe stosowanie steroidów i emolientów, jednak na ciele chorej pozostały resztkowe zmiany hiperpigmentacyjne. Nie było potrzeby zmniejszenia dawki ozymertynibu. Poza toksycznością skórą, dziesięć miesięcy po rozpoczęciu leczenia ozymertynibem, pacjentka skarżył się na miejscowy rumień, tkliwość i strupy w obu nozdrzach, wraz z krwawieniami z nosa niskiego stopnia, odpowiadającego łagodnemu zapaleniu przedionka nosa (NV). Pacjentce zalecono leczenie donosowe miejscowymi emolientami, steroidami o niskiej sile działania i antybiotykami, które miały złagodzić objawy.</p>	<p>Chociaż skórne zdarzenia niepożądane związane z stosowaniem ozymertynibem nie są zbyt częste i ciężkie, to rozpoznanie ich potencjalnych powikłań może pomóc w podjęciu odpowiednich działań terapeutycznych, gwarantujących przestrzeganie zaleceń leczenia poprzez zmniejszenie nasilenia i czasu trwania tych zdarzeń niepożądanych, a także ich wpływu na jakości życia pacjentów.</p>
Watanabe i wsp. 2017 [73]	
<p>Opis przypadku 78-letniej kobiety, u której w 2011 roku zdiagnozowano gruczolakoraka płuca z przerzutami oraz z mutacją punktową L858R w eksonie 21 <i>EGFR</i>. Chora otrzymała cztery schematy leczenia, w tym erlotynib + bewacyzumab oraz dwulekową chemioterapię opartą na platynie. Ponowna biopsja pierwotnego guza płuca, po wystąpieniu progresji w czasie leczenia erlotynibem + bewacyzumab, ujawniła występowanie wtórnej mutacji T790M <i>EGFR</i>.</p>	<p>Autorzy wykazali możliwość wystąpienia zastoinowej niewydolności serca podczas</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>Chora rozpoczęła leczenie ozymertynibem jako terapię piątej linii w 2016 r. Trzy tygodnie po rozpoczęciu leczenia ozymertynibem wystąpił obrzęk twarzy i kończyn dolnych oraz łagodna duszność wysiłkowa z towarzyszącym zmniejszonym wysyceniem tlenem (94% w powietrzu pokojowym). Rtg klatki piersiowej wykazało powiększenie sylwetki serca. Tomografia komputerowa wykazała obustronny wysięk opłucnowy i zgrubienie pęczków oskrzelowo-naczyniowych - typowe objawy zastoiny w płucach. Poziomy peptydów w mózgu były podwyższone do 224 pg / ml, z 61 pg / ml przed leczeniem ozymertynibem. Wykluczono zawał mięśnia sercowego. Echokardiografia wykazała poszerzenie lewego przedsionka bez asynchronii ruchu ściany. Wyniki elektrogramu serca były prawidłowe. Na podstawie tych ustaleń zdiagnozowano zastoinową niewydolność serca. Nie zidentyfikowano innej przyczyny zastoinowej niewydolności serca niż leczenie ozymertynibem. Pacjentka wyzdrowiała w ciągu 5 dni po przerwaniu leczenia ozymertynibem i podaniu leku moczopędnego.</p>	<p>leczenia ozymertynibem, wskazując tym samym na potrzebę dokładnej kontroli czynności serca podczas leczenia ozymertynibem.</p>
Kiri i wsp. 2018 [74]	
<p>Opis przypadku 62-letniego Japończyka, będący palaczem od 30 lat, u którego zdiagnozowano gruczolakoraka płuca w stadium IV z przerzutami do kości, z obecnością delekcji eksonu 19 w <i>EGFR</i>. Pacjent otrzymał aż pięć linii leczenia (erlotynib jako terapia pierwszego rzutu, cisplatyna plus pemetrekseid jako druga linia, karboplatyna plus paklitaksel w nanocząsteczkach związany z albuminą jako trzecia linia, afatynib jako czwarta linia, docetaksel z bewacyzumabem jako piąta linia). Ocena po 6 cyklach podawania docetakselu z bewacyzumabem wykazała progresję choroby, głównie z przerzutami do wątroby. Ponieważ nadal utrzymywał dobry stan sprawności, wykonano biopsję wątroby w celu sprawdzenia obecności mutacji T790M. W badaniu biopsji wątroby rozpoznano gruczolakoraka z delecją w eksonie 19 i mutacją T790M.</p> <p>• Po 82-dniowym cyklu leczenia ozymertynibem u pacjenta wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc (ILD) indukowana ozymertynibem. Odstawiono ozymertynib i włączono doustny prednizolon. ILD szybko uległo poprawie, ale równocześnie nastąpiła progresja przerzutów do wątroby i wznowiono podawanie ozymertynibu jednocześnie z prednizolonom. U pacjenta nie wykazano progresji choroby ani nawrotu ILD po 5 miesiącach leczenia.</p>	<p>Autorzy badania sugerują, że w sytuacjach, w których nie jest dostępne alternatywne leczenie, ponowne podanie ozymertynibu należy rozważyć jako leczenie alternatywne.</p>
Nie i wsp. 2016 [75]	
<p>Opis przypadku 32-letniego Chińczyka, u którego wystąpił trwający od tygodnia kaszel i duszność wysiłkowa, w wyniku czego trafił on do szpitala. Pacjent cierpiał na gruczolakoraka płuca z przerzutami, którego leczył od 3 lat. Po rozpoznaniu nowotworu (październik 2012) u pacjenta rozpoczęto chemioterapię cisplatiną i pemetrekseidem i uzyskano odpowiedź częściową (PR). Po 6 cyklach dwulekowej chemioterapii zastosowano leczenie podtrzymujące pemetrekseidem. W styczniu 2014 r. tomografia komputerowa wykazała progresję choroby i wystąpienie przerzutów do kości. U pacjenta stwierdzono delekcję w egzonie 19 genu <i>EGFR</i> i wdrożono erlotynib. Zmiany w płucach uległy zmniejszeniu i uzyskano częściową odpowiedź na leczenie po 1 miesiącu terapii erlotynibem. Po 9,5 miesiącach leczenia wystąpiła progresja i przerzuty do wątroby. Zastosowano terapię III linii docetakselem i bewacyzumabem, a u pacjenta wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie. Po 4 miesiącach leczenia wystąpiło zaostrzenie objawów, a tomografia komputerowa wykazała progresję choroby w obu płucach. Badania molekularne wykazały u pacjenta mutację <i>EGFR</i> T790M, 19 del i TP53. Wdrożono leczenie ozymertynibem w dawce 80 mg/dzień. Częściową odpowiedź na leczenie odnotowano po 1 miesiącu obserwacji, a zmiany chorobowe utrzymywały remisję po 5,5 miesiącach terapii. Pacjent skarżył się na lekki kaszel i duszność podczas wysiłku po 4,5 miesiąca terapii ozymertynibem. W tomografii komputerowej stwierdzono zmianę zwłóknienia śródmiąższowego płuc w obu płucach i oczywiste zmętnienie matowego szkła w prawym górnym płucu. Po dokładnym przeanalizowaniu historii pacjenta i serii tomografii komputerowej, patolog, radiolog i onkolog potwierdzili polekową ostrą śródmiąższową chorobę płuc (ILD).</p> <p>Ponieważ ozymertynib był czwartą linią terapii tego pacjenta, zaprzestanie jego przyjmowania, aby uniknąć pogorszenia ILD, było dość niebezpieczne. Natychmiast rozpoczęto agresywny plan leczenia, zmniejszając dawkę ozymertynibu do 80 mg co drugi dzień, kontynuując inhalację tlenem w małych dawkach i kortykosteroid w dużych dawkach (wlew deksametazonu 10 mg raz dziennie przez 10 dni). Objawy pacjenta uległy poprawie.</p>	<p>W badaniu wykazano, że wczesna diagnoza i wczesna interwencja po rozpoznaniu polekowego IDL ma kluczowe znaczenie podczas leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca za pomocą <i>EGFR</i>-TKI . Zmniejszenie dawki ozymertynibu i agresywne leczenie kortykosteroidami mogą być obiecującą opcją leczenia dla pacjentów, którzy wymagali terapii z zastosowaniem TKI <i>EGFR</i> trzeciej generacji w celu utrzymania remisji choroby. Lekarze muszą ostrożnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z terapii celowanych mogących powodować wystąpienie ILD, aby zapewnić optymalne leczenie i korzystne wyniki dla pacjentów.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
Fan i wsp. 2017 [76]	
<p>Opis przypadku 78-letniego pacjenta, który zgłosił się w kwietniu 2015 roku z podejrzeniem raka płuca. Tomografia komputerowa klatki piersiowej ujawniła zmianę zajmującą przestrzeń płucną w lewym górnym płacie płuca. Zdiagnozowano gruczolakoraka płuca. Ze względu na zaawansowany wiek chorego (78) wraz z rozpoznaniem migotania przedsionków jako leczenie z wyboru zalecono EGFR-TKI. Od 23 października 2015 roku pacjent przyjmował doustnie gefitynib 250 mg raz na dobę, aż do czasu wystąpienia progresji choroby w lipcu 2016 roku, kiedy tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała przerzuty do płuc. Z powodu progresji choroby zalecono następnie terapię skojarzoną gefitynibem i ewerolimusem. Jednak po kilku miesiącach leczenia skojarzonego konieczne było wycofanie ewerolimusu, ponieważ u pacjenta wystąpiła ciężka duszność, kaszel i owrzodzenia jamy ustnej. W tym czasie pacjent przyjmowała gefitynib przez 16 miesięcy, aż do wystąpienia lekooporności 16 lutego 2017.</p> <p>U pacjenta stwierdzono występowanie mutacji EGFR T790M. Następnie od marca 2017 r. wdrożono podawany doustnie ozymertynib 80 mg / dobę. Już po miesiącu leczenia tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała prawie całkowite ustąpienie choroby. Jednakże potwierdzono również ciężką śródmiąższową chorobę płuc. U pacjenta stwierdzono wówczas silny kaszel i trudności w oddychaniu, a objawy nie ustąpiły, nawet po zastosowaniu leków przeciwinfekcyjnych i przeciwkaszlowych. Pacjent zgłosił się do szpitala na dalsze leczenie, gdzie stwierdzono ciężką śródmiąższową chorobę płuc wywołaną lekami. Zalecono natychmiastowe zaprzestanie przyjmowania ozymertynibu. Niestety, pacjent nadal przyjmował ozymertynib, ponieważ uważał, że lek jest skuteczny w leczeniu nowotworu. Po zastosowaniu środków przeciwwązkazeniowych i dużej dawki metyloprednizolonu (240 mg / dobę) oraz wentylacji mechanicznej, pacjent ostatecznie zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej po 2 tygodniach leczenia z powodu ciężkiej śródmiąższowej choroby płuc i wynikających z niej powikłań.</p>	<p>Opis przypadku wskazuje, że poważne powikłanie, takie jak śródmiąższowa choroba płuc, spowodowane przez ozymertynib, należy natychmiast zwrócić uwagę i właściwe leczenie zastosowane tak wcześnie, jak to możliwe.</p>
Lin i wsp. 2019 [77]	
<p>Opis przypadku 57-letniej kobiety z gruczolakorakiem płuca w IV stopniu zaawansowania. Pacjentka leczona była gefitynibem po stwierdzeniu delecji w eksonie 19 genu <i>EGFR</i>, w okresie od marca 2016 r. do kwietnia 2018 r. Zaobserwowano ustąpienie guza, ale tomografia komputerowa wykonana 2 lata później wykazała nawrót choroby. Stwierdzono obecność mutacji T790M. Od 3 kwietnia 2018 r. rozpoczęto podawanie ozymertynibu w dawce 80 mg na dobę. Dwadzieścia dwa dni później (25 kwietnia 2018 r.), pacjentka zaczęła odczuwać mrowienie w oczach oraz nadmierne łzawienie, po czym wkrótce wystąpiło bolesne owrzodzenia jamy ustnej oraz ciężka, uogólniona, swędząca wysypka skórna z centralnymi pęcherzykami. Chorą natychmiast skierowano do kliniki dermatologicznej. Podczas badania stwierdzono liczne nietypowe zmiany z centralną nadżerką i pęcherzykami rozsianymi na twarzy, tułowi, genitaliach i kończynach. Stwierdzono również liczne owrzodzenia jamy ustnej i strupkową nadżerkę warg. Z tego powodu przerwano leczenie, a dalsza diagnostyka wykazała wystąpienie indukowanego przez ozymertynib zespół Stevensa-Johnsona.</p>	<p>Chociaż terapia ozymertynibem wiąże się z rzadszym występowaniem dermatologicznych zdarzeń niepożądanych i o niskim stopniu nasilenia, należy mieć na uwadze, że możliwe są ciężkie skórne reakcje na lek, w tym zespół Stevensa-Johnsona, a wszelkie takie reakcje wymagają wczesnego rozpoznania klinicznego, natychmiastowego przerwania leczenia i przeprowadzenia dalszych badań związku przyczynowego z podawanym lekiem.</p>
Nukii i wsp. 2019 [78]	
<p>Opis przypadku 74-letniej kobiety z gruczolakorakiem płuc w IV stopniu zaawansowania klinicznego. U chorej stwierdzono mutacje w obrębie genu <i>EGFR</i>, a mianowicie delecję w eksonie 19 i mutację punktową (T790 M) w eksonie 20. Ozymertynib rozpoczęto jako terapię siódmej linii. W kontrolnej tomografii komputerowej w 97. dniu po podaniu ozymertynibu przypadkowo wykazano wolne powietrze w okolicy poprzecznej oraz pęcherzyki gazu w żyłce wrotnej. Dzięki zastosowaniu postu i czasowemu przerwaniu podawania ozymertynibu raportowane objawy uległy poprawie. Następnie wznowiono podawanie ozymertynibu i kontynuowano leczenie bez nawrotu pneumatocy jelitowej. Ogólnie u pacjentki, przeżycie wolne od progresji wynosiło 12,2 miesiąca, przy całkowitym czasie podawania ozymertynibu wynoszącym 19,4 miesiąca (581 dni). Ozymertynib był kontynuowany również po wystąpieniu progresji, aż do kilku dni przed śmiercią pacjentki z powodu raka płuca.</p>	<p>Jest to pierwszy opisany przypadek wystąpienia pneumatocy jelit po podaniu ozymertynibu. Po opanowaniu objawów pneumatocy możliwe było pomyślnie wznowienie leczenia ozymertynibem.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p style="text-align: center;">Ogata i wsp. 2017 [79]</p> <p>Opis przypadku 78-letniej Japonki (niepalącej) z zdiagnozowanym gruczolakorakiem płuca w IV stopniu zaawansowania, z aktywującą mutacją L858R w genie <i>EGFR</i>. Przez 14 miesięcy pacjentka była leczona gefitynibem, a następnie przez 2 miesiące docetakselem. W momencie progresji choroby podczas leczenia gefitynibem, powtórna biopsja guza wykazała mutację T790M. Rozpoczęto leczenie ozymertynibem podawanym doustnie w dawce 80 mg na dobę. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała wyraźne zmniejszenie guza po 29 tygodniach leczenia. Jednak po 31 tygodniach leczenia ozymertynibem rozwinęła się pancytopenia. Chociaż natychmiast odstawiono ozymertynib, 3 tygodnie później obserwowano dalsze pogorszenie parametrów. Do leków podawanych przed i w trakcie leczenia ozymertynibem należały <i>Lactobacillus bifidus</i>, etylikozapentat, eldekalcyt, lanzoprazol, amlodypina i wodzian fosforanu sitagliptyny. Wszystkie te leki wdrożono co najmniej 16 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia ozymertynibem. Ze względu na obawę, że pancytopenia jest związana z zastosowanym leczeniem, odstawiono wszystkie stosowane leki, rozpoczęto profilaktyczne stosowanie antybiotyków i filgrastymu oraz przeprowadzono transfuzję krwinek czerwonych i płytek krwi. Na podstawie wyników biopsji rozpoznano ciężką niedokrwistość aplastyczną wywołaną ozymertynibem. Chora otrzymywała leczenie immunosupresyjne (cyklosporyna A w dawce 250 mg na dobę) przez 1 miesiąc, jednak terapia nie przyniosła korzyści klinicznych. Mimo że pacjentka nadal wymagała transfuzji krwinek czerwonych i płytek krwi co 1 do 2 tygodni jej stan kliniczny pozostawał stabilny przez 12 miesięcy po odstawieniu ozymertynibu.</p>	<p>Lekarze powinni być świadomi ryzyka wystąpienia niedokrwistości aplastycznej u pacjentów leczonych ozymertynibem. Z tego względu takich pacjentów należy uważnie obserwować i określić częstotliwość występowania tego poważnego działania niepożądanego.</p>
<p style="text-align: center;">Wang i wsp. 2018 [80]</p> <p>Opis przypadku 51-letniego mężczyzny z NDRP w IV stopniu zaawansowania z przerzutami do opłucnej oraz z mutacją w obrębie genu <i>EGFR</i>. W październiku 2017 roku pacjent został przyjęty do szpitala z powodu wystąpienia zmian skórnych w postaci pęcherzy, złuszczenia skóry o dużej powierzchni (obejmującej prawie całe ciało), nadżerki błony śluzowej i gorączki. Po zdiagnozowaniu u pacjenta w 2016 roku NDRP, pacjent otrzymywał chemioterapię (pemetreksed plus cisplatyna przez sześć cykli), iкотynib kontynuowano do sierpnia 2017 r. Po zdiagnozowaniu mutacji <i>EGFR</i> T790M pacjent zaczął przyjmować ozymertynib w dawce 80 mg / dobę. Dwadzieścia jeden dni od rozpoczęcia leczenia ozymertynibem, u chorego pojawiło się kilka pęcherzy w jamie ustnej i rozsianych rumieniowych plamisto-grudkowych wysypek, które szybko przekształciły się w erozję błony śluzowej i ogólne odwarstwienie naskórka obejmujące całe jego ciało. Po przyjęciu na oddział, pacjent nie mógł wstać z powodu silnego bólu, skrajnego osłabienia, gorączki i obrzęku kończyn dolnych. Przeprowadzona diagnostyka wykazała toksyczną martwicę naskórka indukowaną ozymertynibem, w związku z czym leczenie natychmiast przerwano.</p>	<p>Opis przypadku wskazuje na możliwość wystąpienia ciężkich wysypek po zastosowaniu <i>EGFR</i>-TKI.</p>
<p style="text-align: center;">Tachi i wsp. 2017 [81]</p> <p>Opis przypadku 77-letniej kobiety (niepalącej) z gruczolakorakiem płuca w stadium IIB z mutacją <i>EGFR</i> L858R. Pięć lat lobektomii w badaniu radiologicznym klatki piersiowej ujawniono małe guzki na obustronnych polach płucnych. Pacjentkę z powodu nawrotu leczono gefitynibem, karboplatiną z pemetreksedem, a następnie podtrzymującą terapią pemetreksedem i erlotynibem. Podczas leczenia erlotynibem stwierdzono powstanie nowych licznych guzków w płucach i przerzutów do wątroby. Analiza molekularna potwierdziła obecność mutacji T790M. Rozpoczęto leczenie ozymertynibem (IV linia) w dawce dobowej wynoszącej 80 mg. Czternaście dni po rozpoczęciu podawania ozymertynibu u pacjentki wystąpiła gorączka i hipoksemia. W badaniu tomografii komputerowej stwierdzono pogrubienie przegrody międzyzrakowej prawego płuca oraz obustronny wysięk w jamie opłucnej. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki, stwierdzono występowanie toksyczności płucnej indukowanej ozymertynibem, objawiającej się eozynofilowym zapaleniem płuc. U pacjentki przerwano leczenie ozymertynibem i poddano ją obserwacji, ponieważ stan ogólny chorej był względnie stabilny. Po odstawieniu ozymertynibu objawy toksyczności uległy poprawie.</p>	<p>Badanie wskazuje na możliwość wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc wywołanej ozymertynibem, objawiającej się eozynofilowym zapaleniem płuc. Lekarze powinni zwracać uwagę na nietypowe zmiany radiologiczne podczas leczenia ozymertynibem, co jest prawdopodobnie wczesnym objawem śródmiąższowej choroby płuc wywołanej przez ten lek.</p>

19.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 122. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie AURA3 [10]-[15].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane; randomizacja ze stratyfikacją.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie bez zaślepienia
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dodatkowa ocena wybranych punktów końcowych przez niezależny centralny panel.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie utracono pacjentów z okresu obserwacji; wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 123. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Nie i wsp. 2018 [16].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja komputerowa
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie bez zaślepienia
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zamaskowania
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były opisane
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu ryzyka.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*.
 Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 124. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Schuler i wsp. 2016 [19].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane, randomizacja ze stratyfikacją
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda nie została opisana
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak informacji o zaślepieniu badania
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak informacji o zaślepieniu badania
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania/przerwania leczenia były opisane
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu ryzyka.

Tabela 125. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla randomizowanego badania klinicznego I fazy [49] (uwzględnionego w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności).

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; brak opisu metody randomizacji
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak informacji
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zamaskowania
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak zamaskowania
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były opisane
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu ryzyka.

19.10. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE

Tabela 126. Ocena jakości badań: zgodnie z kryteriami NICE: AURA2 [3] i AURAex [9].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	AURA2 [3]	AURAex [9]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	7 punktów	7 punktów

Tabela 127. Ocena wiarygodności jednoramiennych badań klinicznych II fazy zgodnie z kryteriami NICE; [23], [37].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Eide 2020 [23]	Nakao i wsp. 2020 [37]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	NIE
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (rodzaj mutacji w <i>EGFR</i> i inne czynniki kliniczne)	NIE
Ocena maksymalna	0-8 punktów	8 pt.	6 pt.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 128. Ocena wiarygodności prospektywnych, jednoramiennych badań obserwacyjnych zgodnie z kryteriami NICE; [21]-[22], [24], [33]-[34], [35].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Cao 2019 [21]-[22]	Santos 2018 [24]	Ohe 2020 [33]-[34]	Remon 2017 [35]	Nanjo 2018 [38]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wielośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	TAK/ NIE*	TAK	TAK
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	TAK/NIE*	TAK	NIE
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE	TAK (wiek chorych)	TAK (różne czynniki demograficzne i kliniczne)	NIE	TAK (obecność mutacji T790M w przerzytach)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	6 pt.	7 pt.	5 pt.	6 pt.	4 pt.

* nieznaczny odsetek pacjentów z 37 spośród 718 ośrodków klinicznych, który brał udział w programie wczesnego dostępu (ang. *early access program*; EAP) został uwzględniony retrospektywnie.

Tabela 129. Ocena wiarygodności retrospektywnych, jednoramiennych badań obserwacyjnych zgodnie z kryteriami NICE; [39]-[40], [41](EXPLORE T790M),[42], [43], [44].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Auliac 2019 [39]-[40], [41]	Oh 2019 [42]	Mu 2019 [43]	Nakashima 2019 [44]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wielośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	NIE	NIE	TAK
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE	TAK	TAK	NIE
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	TAK	NIE
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (linia leczenia i inne czynniki kliniczne)	TAK (PFS: obecność lub utrata mutacji T790M)	TAK (linia leczenia i czynniki demograficzne i kliniczne)	TAK (stan sprawności wg ECOG; przerzuty do OUN)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	5 pt.	5 pt.	5 pt.	4 pt.

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 130. Ocena wiarygodności retrospektywnych, jednoramiennych badań obserwacyjnych zgodnie z kryteriami NICE; [45], [46], [47], [48].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Schmid 2019 [45]	Kishikawa 2020 [46]	So 2020 [47]	Imamura 2020 [48]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	TAK (2 ośrodki)	TAK
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE	NIE	NIE	TAK
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)	TAK (oligo-PD) lub systemowa PD	TAK (PFS: linia leczenia)	NIE	TAK (PFS: linia leczenia i inne czynniki demograficzne i kliniczne)
Ocena maksymalna	0-8 punktów	5 pt.	5 pt.	4 pt.	6 pt.

Jednoramiennie badania obserwacyjne [25], [26], [27], [28], [29], [30], [36] oraz jednoramiennie badanie eksperymentalne II fazy [32] nie mogły być ocenione pod kątem wiarygodności w skali NICE ponieważ były one dostępne tylko w formie abstraktów konferencyjnych, które nie zawierały informacji niezbędnych do takiej oceny, podobnie jak badanie w formie listu do redakcji [31].

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



19.11. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 131. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE: Park i wsp. 2015 [20] oraz Zhou i wsp. 2014 [18]

Pytanie		Park i wsp. 2015 [20]	Zhou i wsp. 2014 [18]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*
Nie				
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___ (podać najbardziej istotny czynnik):	Stosowany schemat chemioterapii	rozpoznanie EGFR-dodatniego raka płuca
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*(analiza retrospektywna)	*(analiza retrospektywna)
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
Brak informacji				

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

19.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 132. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*:[57], [58].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Chen i wsp. 2018 [57]	Yi i wsp. 2019 [58]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukiwanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> ; artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	TAK
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	NIE (brak dostępu do badań wykluczonych)	NIE (brak dostępu do badań wykluczonych)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	TAK	TAK
Czy podano informacje o konflikcie interesów?	Tak Nie	TAK	TAK

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Chen i wsp. 2018 [57]	Yi i wsp. 2019 [58]
Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Brak możliwości oceny Nie dotyczy		
Ocena maksymalna	0-11 punktów	9 punktów	10 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	Wysoka	Wysoka

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa ozymertynibu: Swarup 2018 [65], Thein 2018 [66], Thein 2018 [67], jest niemożliwa ze względu na brak pełnotekstowych publikacji (dostępność tylko abstraktów, które nie zawierają istotnych informacji dotyczących metod przeprowadzenia przeglądów).

19.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 133. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza														
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią.														
Kwestionariusz European Organization for Research of Life Questionnaire Quality of Life - Core 30 Items; EORTC QLQ-C30	Skala EORTC służy do określenia jakości życia osób z nowotworem i składa się z 2 części: • podstawowej – QLQ-C30, która jest wspólna dla wszystkich nowotworów, • dodatkowej – charakterystycznej dla danego typu nowotworu. Jest to międzynarodowe wystandaryzowane narzędzie badawcze składające się z 5 funkcjonalnych skal, 3 skal objawowych i skali do oceny ogólnej jakości życia QoL oraz 6 pojedynczych punktów. Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego (PF;1-5), pełnienia ról społecznych (RF;6,7), funkcjonowania emocjonalnego (EF;21-24), pamięci i koncentracji (CF;20,25), funkcjonowania społecznego (SF;26,27), trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (FA;10,12,18), nudności i wymioty (NV;14,15) oraz ból (PA;9,19), a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (QL;29,30). Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak m.in: utrata apetytu, duszności oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby.														
Kwestionariusz Euro-Quality of Life Questionnaire - EuroQoL-5D (EQ-5D)	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQoL-5D</i> (EQ-5D) obejmuje 2 części: A. opisową, która obejmuje ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem w następujących kategoriach: 1 – zdolność poruszania się, 2 – samoopieka, 3 – zwykłe czynności, 4 – ból i dyskomfort, 5 – niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. B. wizualną skalę analogową (EQ-VAS), za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobraźalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobraźalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.														
Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Zgon.</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Charakterystyka	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.	5	Zgon.
Stopień	Charakterystyka														
0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.														
1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.														
2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.														
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.														
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.														
5	Zgon.														

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*), ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/ kwestionariusza																															
	[Źródło: http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/]																															
Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v. 1.1.	Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne)																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</td> <td>Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)</td> <td>Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym</td> </tr> <tr> <td>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</td> <td>Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD</td> </tr> <tr> <td>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</td> <td>Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm	Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym	Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD	Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany																					
	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka																														
	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm																														
	Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym																														
	Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD																														
Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany																															
Kategorie odpowiedzi na leczenie zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1.																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</td> <td>ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych^a</td> </tr> <tr> <td>Nie-CR i nie-PD</td> <td>obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych^a</td> </tr> <tr> <td>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</td> <td>wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych ^a	Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a	Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych																								
Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka																															
Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych ^a																															
Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a																															
Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych																															
a)Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych.																																
Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1.																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zmiany mierzalne</th> <th>Zmiany niemierzalne</th> <th>Nowa zmiana</th> <th>Ogólna odpowiedź</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>CR</td> <td>Nie</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td>CR lub PR</td> <td>Nie-CR i nie-PD</td> <td>Nie</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>Nie-PD</td> <td>Nie</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>Nie-PD</td> <td>Nie</td> <td>SD</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>Każda odpowiedź</td> <td>Tak lub nie</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>Każda odpowiedź</td> <td>PD</td> <td>Tak lub nie</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>Każda odpowiedź</td> <td>Każda odpowiedź</td> <td>Tak</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table>	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź	CR	CR	Nie	CR	CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR	PR	Nie-PD	Nie	PR	SD	Nie-PD	Nie	SD	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	PD	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	PD
Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź																													
CR	CR	Nie	CR																													
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR																													
PR	Nie-PD	Nie	PR																													
SD	Nie-PD	Nie	SD																													
PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD																													
Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	PD																													
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	PD																													
CR – całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>), PR – częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>), SD – stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>), PD – progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>).																																
[Źródło: Płuzański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Journal of Oncology 2014; 64(4): 331–335.]																																

19.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 134. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 135. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [137].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 136. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
	Reprezentatywność grupy przypadków	Brak opisu
		Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
	Wybór grupy kontrolnej	Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej		
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
		Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
	Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej	
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Brak opisu
Tak		
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Nie	
	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 137. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [147].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 138. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [148], [149].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinny też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy

Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie *EGFR*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Ocena maksymalna	0-11 punktów

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 139. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 140. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 141. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<p>Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: listopad 2020)</p> <p>Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 04.10.2020)</p>
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3 str. 32, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 19.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 13 oraz rozdz. 19.6.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 14 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3. ; rozdz. 14 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 7 oraz rozdz. 8; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4.
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 19.1.3.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 19.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 19.1.3.; 19.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u>

	<ul style="list-style-type: none"> opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 19.4. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 19.4. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 19.4. charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 19.4. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 19.4. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 19.4. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 19.4. wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 19.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 12., rozdz. 19.8.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 17.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: nie dotyczy.</p>

19.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością mutacji T790M w genie <i>EGFR</i> . Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	16.11.2020

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 19.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 19.1.; protokół w Aneksie (19.14. Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 19.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 19.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 19.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 19.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, 	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 19.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 19.1.1 i rozdz. 19.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 19.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 19.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskrytory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. 	Tak, rozdz. 19.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 19.1.3.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6.; rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 11
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 19.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 19.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 19.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 19.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 19.1.; rozdz. 19.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 19.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 19.13.; rozdz. 19.14.

2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 14 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 19.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 19.11.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 19.10.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 19.12.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 13.; rozdz. 19.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 11
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 13 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 13 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 19.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 19.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 19.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 13 (Dyskusja).
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 19.14 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 11; rozdz. 19.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 6 (opisowe zestawienie); rozdz. 10.
2.2.1. Synteza jakościowa	

<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 19.5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 19.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 10
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 19.5.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. <i>mixed treatment comparison</i>), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. <i>Lumley network metaanalysis</i>), • metaregresję. 	Nie dotyczy.

<p><i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),</i> • <i>porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</i> • <i>porównanie wyników badań po korekcji o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</i> 	Nie dotyczy.
<p><i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i></p>	Nie dotyczy.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i></p>	Tak, rozdz. 6; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 12.
<p><i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i></p>	Tak, rozdz. 5.1.2.; rozdz. 12., rozdz. 19.8.
<p><i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i></p>	Tak
<p><i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i></p>	Tak, rozdz. 12., rozdz. 19.8.
<p><i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i></p>	Tak, rozdz. 7., rozdz. 14.8.
<p><i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i></p>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<p><i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i></p>	Ocena dotyczy populacji analizowanej (leczenie III i kolejnych linii), jak i rozszerzonej (leczenie I i II linii).
<p><i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i></p>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<p><i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i></p>	Tak, rozdz. 6; rozdz. 7; rozdz. 8;
<p><i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i></p>	Tak, rozdz. 10
<p><i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i></p>	Nie dotyczy.
<p><i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i></p>	Tak, rozdz. 6; rozdz. 7; rozdz. 8; rozdz. 11

<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 10
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Nie dotyczy
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 15.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 15.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 15.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 15.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 14.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 14.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 14.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 14.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Dodatkowo rozdz. 12., rozdz. 19.8.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 16.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 16.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 16.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 16.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 16.