



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Tagrisso (ozymertynib)**

**we wskazaniu:**

w ramach programu lekowego „Leczenie  
niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.6.2021

Data ukończenia: 29.04.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 poz.695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020, poz. 1913).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz. 695) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019, poz. 1781).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020, poz. 1913).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AIOM</b>	Italian Association of Medical Oncology
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BICR</b>	zaślepiiony niezależny komitet oceniający
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EGFR</b>	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptor)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. European Society for Medical Oncology)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IASLC</b>	International Association for the Study of Lung Cancer
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network

<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NDRP</b>	niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OH (CCO)</b>	Ontario Health (Cancer Care Ontario)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SEOM</b>	Spanish Society of Medical Oncology
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TKI</b>	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. Tyrosine Kinase Inhibitor)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)

---

<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	24
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>25</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	42

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	43
4.3.	Komentarz Agencji .....	45
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>48</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	54
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	56
5.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>58</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	63
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	67
6.4.	Komentarz Agencji .....	67
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>70</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>72</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>74</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>77</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>82</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>83</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>84</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>86</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.02.2021  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1441.2020.10.PB,  
PLR.4500.1442.2020.10.PB

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - **Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012065**
    - **Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012058**
  - Wnioskowane wskazanie:  
W ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
- 




Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

-   
  

- 

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

---

Wnioskodawca

AstraZeneca AB  
Szwecja, S151 85, Södertälje

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.02.2021 r., znak PLR.4500.1441.2020.10.PB, PLR.4500.1442.2020.10.PB (data wpływu do AOTMiT 25.02.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012065**
- **Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012058**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.03.2021 r., znak OT.4231.6.2021.IT.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.04.2021 r. pismem z dnia 02.04.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR. ██████████. Kraków, listopad 2020.
- Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR. ██████████. Kraków, wrzesień-listopad 2020.
- Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR. ██████████. Kraków, luty 2021.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR. ██████████. Kraków, luty 2021.
- Analiza racjonalizacyjna. Tagrisso® (ozymertynib) w trzeciej lub kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR. ██████████. Wersja 1.0. Kraków, luty 2021.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Tagrisso zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia znak OT.4231.6.2021.IT.4

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012065* Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012058*
<b>Kod ATC</b>	L01XE35 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej
<b>Substancja czynna</b>	ozymertynib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)*”: <b>Leczenie trzeciej i kolejnych linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia NDRP z mutacją w genie EGFR z obecnością mutacji T790M w genie EGFR) – patrz rozdz. 3.1.2.2.</b>
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka ozymertyn bu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej (ang. Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI). Lek ten jest nieodwracalnym inhibitorem receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor Receptors, EGFRs) z obecną mutacją w genie kodującym te receptory prowadzącą do zwiększenia wrażliwości (EGFRm) i mutacją T790M warunkującą oporność na TKI.

\*Dopuszczone do obrotu są także opakowania zawierające 28 tabletek

Źródło: ChPL Tagrisso (dostęp: 03.03.2021), zlecenie MZ

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2016 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 grudnia 2016
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy TAGRISSO w monoterapii jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), z mutacjami aktywującymi w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. skrót EGFR).</li> <li><b>leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR.</b></li> </ul>
<b>Status leku sierociego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Tagrisso (dostęp: 03.03.2021)

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tagrisso był wielokrotnie przedmiotem oceny Agencji. Natomiast we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, tj. w leczeniu chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M w ramach  $\geq$ III linii leczenia, lek Tagrisso oceniano dwukrotnie w ramach RDTL (zlecenie nr [92/2020](#) i [206/2019](#) w BIP AOTMiT) – podsumowanie stanowisk przedstawiono w poniższej tabeli.

Według informacji zawartych w uzasadnieniu do wniosku refundacyjnego oraz w analizach HTA wnioskodawcy, niniejszy wniosek procedowany jest m.in. w wyniku wezwania Ministra Zdrowia w związku z pozytywnymi opiniami Agencji dla zastosowania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu w ramach RDTL (patrz tabela).

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 123/2020 z dnia 25 maja 2020 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib) (...) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia, pod warunkiem stosowania u chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie oraz czynnością układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.</p> <p><u>Uwagi Rady</u></p> <p>Zdaniem Rady, stosowanie ozymertynibu w III i kolejnej linii leczenia powinno dotyczyć sytuacji wyjątkowych, np. braku możliwości wykazania obecności mutacji T790M po zastosowaniu dostępnych w ramach programu lekowego inhibitorów EGFR, stosowanych w I linii leczenia, w związku z niedostępnością materiału tkankowego lub ujemnym wynikiem pierwszego badania. U większości chorych ozymertynib powinien być stosowany w II linii leczenia, zgodnie z zapisami programu lekowego.</p>
<p><b>Opinia Prezesa AOTMiT nr 55/2020 z dnia 25 maja 2020 r.</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertyn b) we wskazaniu rak gruczołowy płuca (ICD 10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem uwzględnienia poniższych kryteriów klinicznych.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>(...) Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości zasadne jest użycie leku w ww. wskazaniu przy jednoczesnym uwzględnieniu kryteriów klinicznych, tj. stan sprawności ogólnej WHO 0-2, bez współwystępowania innych nowotworów złośliwych leczonych paliatywnie oraz czynność układu krwiotwórczego, nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego Tagrisso.</p> <p>W ramach analizy skuteczności klinicznej ozymertynibu odnaleziono publikacje, które obejmowały grupy chorych o charakterystyce klinicznej, zbliżonej do opisanej we wniosku. Spośród 411 pacjentów objętych analizą, 282 chorych otrzymało OZM w co najmniej III linii. Zebrane dowody naukowe sugerują równoważność efektów uzyskiwanych w stosowaniu ozymertynibu w trzeciej i kolejnych liniach farmakoterapii w porównaniu z linią drugą u pacjentów z rozpoznaniem rak gruczołowy płuca z potwierdzoną mutacją T790M w genie EGFR.</p> <p>Należy jednak podkreślić, że stosowanie ozymertyn bu w III i kolejnych liniach powinno być sytuacją wyjątkową, która wynika z indywidualnej i nietypowej historii pacjenta. U większości chorych ozymertyn b powinien być stosowany w II linii leczenia, zgodnie z zapisami programu lekowego.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 318/2019 z dnia 7 października 2019 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tagrisso (ozymertynib), tabletki à 80 mg, we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, pod warunkiem indywidualnego zastosowania w opisanej we wniosku nietypowej sytuacji klinicznej, w której postępowanie terapeutyczne było niestandardowe, z uwagi na zmianę rozpoznania histopatologicznego w trakcie leczenia pacjentki/pacjenta.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wniosek dotyczy chorego na raka gruczołowego płuca z rozsiewem do mózgu. W załączniku do zlecenia Ministra Zdrowia zawarte są dodatkowe informacje dotyczące pacjenta, z których wynika, że u chorego, dla którego wnioskowana jest oceniana terapia obecna jest w komórkach guza mutacja T790M, chory przeżył chemioterapię cisplatyna + winorelbina, chemioterapię docetakselem, leczony był(we własnym zakresie) afatynibem. Według załącznika do zlecenia u chorego brak jest możliwości zastosowania ozymertynibu w ramach programu lekowego ze względu na przerzuty do OUN (...) Odnaleziono 1 badanie RCT oraz kilka badań o niższej jakości dotyczących omawianego zagadnienia. (...) Wyniki tego badania, podobnie jak wyniki innych odnalezionych badań, wskazują na wysoką skuteczność stosowania ozymertynibu u chorych z mutacją EGFR i mutacją oporności T790M.(...)</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Opinia Prezesa AOTMiT nr 81/2019 z dnia 8 października 2019 r.</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) – rozszew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Omawiane wskazanie dotyczy pacjentów, u których niemożliwe jest podanie ozymertynibu w ramach funkcjonującego programu lekowego, ze względu na występowanie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania wnioskowanej technologii medycznej w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne u pacjentów z rakiem płuca, u których występują przerzuty do OUN. W badaniu AURA 3 mediana PFS w grupie pacjentów z przerzutami do OUN leczonych ozymertynibem wyniosła 11,7 miesiąca i była dłuższa o 6,1 mies. od mediany PFS w ramieniu chemioterapii (ocena niezależnej komisji). Zbiorcze wyniki badań AURAext+AURA 2 wskazują natomiast, że mediana OS w subpopulacji chorych z przerzutami do OUN wynosiła 20,3 miesiąca.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl. – [redacted] Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl. – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca, 1169.0, Ozymertyn b
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. Kryteria kwalifikowania chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca do leczenia trzeciej i kolejnych linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i>) - ozymertynib (mutacja <i>T790M</i> w genie <i>EGFR</i>)</p> <p>1.1. Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>raka gruczołowego lub raka wielkomórkowego, lub</li> <li>raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkomórkowego, lub</li> <li>raka niedrobnokomórkowego NOS;</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.2. Progresa po wcześniejszym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca;</li> <li>1.3. Obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat europejskiego programu kontroli jakości dla danego testu;</li> <li>1.4. Obecność zmian możliwych do zmierzenia w celu przeprowadzenia obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny systemu RECIST 1.1. lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;</li> <li>1.5. W przypadku obecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym brak istotnych klinicznie objawów neurologicznych albo potrzeby zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;</li> <li>1.6. Wiek powyżej 18. roku życia;</li> <li>1.7. Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;</li> <li>1.8. Wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu (średniąższowa choroba płuc, wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc, wydłużenie odstępu QTc w połączeniu z którymkolwiek z następujących zaburzeń: torsade de pointes, polimorficzny częstoskurcz komorowy, objawy ciężkich zaburzeń rytmu serca);</li> <li>1.9. Czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>1.10. Czynność nerek umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>1.11. Czynność wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>1.12. Nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>1.13. Wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;</li> <li>1.14. Ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, których leczenie było prowadzone w ramach innych sposobów finansowania terapii, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Do programu włącza się pacjentów leczonych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), o ile nie zachodzą przeciwwskazania do kontynuowania terapii.</p>
Czas leczenia	<p><b>2. Określenie czasu leczenia ozymertynibem w programie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) z zasadami terapii określonymi w punktach 2.1.1., 2.1.2., 2.1.3. oraz</li> <li>b) z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w punkcie 3.</li> </ol> </li> <li>2.1.1. Stosowanie ozymertynibu (w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>2.1.2. W czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) przed leczeniem - nie wcześniej niż 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku;</li> <li>b) w czasie leczenia - co 3 miesiące (ważność badania - 14 dni);</li> </ol> </li> <li>2.1.3. Badania obrazowe obejmują ocenę według kryteriów RECIST 1.1.:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza (jeżeli pierwotny guz płuca nie istnieje w przypadku stanu po resekcji mięszu płuca lub rozpoznania nowotworu płuca bez ustalenia ogniska pierwotnego, to konieczne jest wykazanie w badaniach obrazowych przerzutowych zmian mierzalnych lub policzalnych zmian niemierzalnych);</li> <li>b) zmian przerzutowych - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. ultrasonografia - USG, magnetyczny rezonans - MR, scyntygrafia kości i inne), przy czym badania obrazowe podczas leczenia powinny obejmować ocenę zmian stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku wystąpienia oligoprogresji i jednoczesnej kontroli pozostałych zmian możliwa jest kontynuacja leczenia z wykorzystaniem ozymertynibu po zastosowaniu miejscowego postępowania (radioterapia, chirurgia).</li> </ol> <p>W przypadku pojawienia się przynajmniej jednej – nowej – zmiany w obrębie OUN u chorych leczonych ozymertynibem, dopuszcza się kontynuowanie leczenia w skojarzeniu z radioterapią. Wówczas – w okresie 3 dni przed oraz podczas radioterapii OUN – zaleca się przerwanie leczenia ozymertynibem).</p> </li> </ol>

<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>3.1. Wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1. z wyjątkiem wystąpienia oligoprogresji i jednoczesnej kontroli pozostałych zmian możliwa jest kontynuacja leczenia z wykorzystaniem ozymertynibu po zastosowaniu miejscowego postępowania (radioterapia, chirurgia).</p> <p>3.2. Pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;</p> <p>3.3. Wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według aktualnej klasyfikacji CTC - AE (ang. common terminology criteria for adverse events);</p> <p>3.4. Wystąpienie nawracającej lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia w stopniu 3. lub 4. według aktualnej klasyfikacji CTC - AE (wznowienie leczenia możliwe po ustąpieniu objawów toksyczności lub zmniejszeniu nasilenia do stopnia 1. lub 2. według kryteriów klasyfikacji CTC-AE);</p> <p>3.5. Wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;</p> <p>3.6. Obniżenie sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów WHO lub ECOG;</p> <p>3.7. Przerwanie stosowania ozymertynibu dłuższe niż 3 tygodnie wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;</p> <p>3.8. Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>3.9. Wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego).</p>
---------------------------------------	--

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia chorych z NDRP z **obecnością mutacji T790M EGFR w III i kolejnych liniach leczenia** i jest **rozszerzeniem** obecnych zapisów programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”<sup>1</sup>.

Według informacji zawartych w uzasadnieniu do wniosku refundacyjnego oraz w analizach HTA wnioskodawcy, niniejszy wniosek procedowany jest m.in. w wyniku wezwania Ministra Zdrowia w związku z pozytywnymi opiniami Agencji dla zastosowania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu w ramach RDTL (rozdz. 3.1.1.3.).

Aktualnie w ramach ww. programu lekowego produkt leczniczy Tagrisso finansowany jest w:

1. pierwszej linii leczenia - chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca (mutacja w genie EGFR);
2. drugiej linii leczenia – chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu (mutacja T790M w genie EGFR).

Według wytycznych praktyki klinicznej standardem postępowania u chorych z NDRP z obecnością mutacji w genie EGFR jest podanie w ramach I linii TKI EGFR. W przypadku progresji po zastosowaniu TKI EGFR 1. lub 2. generacji (erlotynib, gefitynib, afatynib) zaleca się przeprowadzenie testu na obecność mutacji T790M. Jeżeli obecność mutacji T790M zostanie potwierdzona, należy wdrożyć leczenie ozymertynibem (szerzej opisano w rozdz. 3.4.). **Eksperti ankietowani przez Agencję wskazali na kilka sytuacji, w których chory z obecnością mutacji T790M EGFR mógł nie otrzymać leczenia ozymertynibem w schemacie zgodnym z wytycznymi, tj. przed III linią leczenia, jednocześnie podkreślając że są to rzadkie sytuacje:**

- brak dostępu do programu lekowego;
- brak możliwości wykonania badania stanu genu EGFR;
- ujemny wynik testu z krwi obwodowej na obecność T790M (niska czułość) przy braku możliwości pobrania materiału z guza po progresji na terapii I linii za pomocą TKI EGFR 1. lub 2. generacji;
- nawrót choroby u pacjentów, którzy otrzymali dwie linie leczenia zanim ozymertynib został objęty refundacją w programie lekowym.

Warto zauważyć, że **wskazanie rejestracyjne dotyczące leczenia pacjentów z mutacją T790M nie zawiera ograniczenia do konkretnej linii leczenia**. W związku z tym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Rejestracja produktu Tagrisso przez EMA w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR oparto na badaniu randomizowanym AURA3 oraz na dwóch jednoramiennych badaniach uzupełniających AURAex i AURA2.

<sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.



Badanie AURA3 porównywało skuteczność ozymertynibu do dwulekowej chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny u pacjentów, z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu terapii inhibitora kinazy tyrozynowej (EGFR TKI), z potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie kodującym EGFR. Spośród badanych 96% pacjentów w grupie OZM otrzymało uprzednio jedną linię leczenia (EGFR TKI) pozostałe 4% pacjentów otrzymało dwie linie leczenia.

Badania AURAex oraz AURA2 zostały przeprowadzone u pacjentów z NDRP z mutacją T790M w genie kodującym EGFR, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującego stosowanie EGFR TKI. Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. 31% pacjentów (n=129) otrzymywało uprzednio 1 linię leczenia (tylko leczenie z zastosowaniem TKI EGFR), zaś 69% pacjentów (n=282) otrzymało uprzednio 2 lub więcej linii leczenia.

Podsumowując badanie AURA3 oceniało skuteczność ozymertynibu stosowanego w II linii leczenia, natomiast badania AURAex oraz AURA2 oceniało stosowanie ozymertynibu w ramach II i ≥III linii leczenia (odpowiednio u 31% i 69% pacjentów).

Należy zauważyć, że czas leczenia określony zapisami projektu programu lekowego różni się od czasu leczenia według ChPL Tagrisso (szczegóły w rozdz. 8).

#### **Grupa limitowa**

Wnioskowane jest zakwalifikowanie produktu leczniczego Tagrisso w ocenianym wskazaniu do istniejącej grupy limitowej 1169.0, Ozymertynib.

#### **Kategoria refundacyjna**

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

#### **Proponowana cena**

Zaproponowana cena zbytu netto dla obu opakowań wnioskowanego leku wynosi [redacted] zł (urzędowa cena zbytu [redacted] zł) i jest ona [redacted].

## **3.2. Problem zdrowotny**

### **ICD10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca**

#### **Definicja**

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych).

#### **Typy histologiczne raka płuca**

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Najczęściej rozpoznawane są 4 typy histologiczne:

- rak gruczolowy (45% - wzrost częstości w ostatnim okresie);
- rak płaskonabłonkowy (30%);
- rak drobnokomórkowy (15%);
- rak wielkokomórkowy (10%).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od innych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych oraz klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do wczesnego tworzenia przerzutów, chemiowrażliwość i względna promieniowrażliwość). Stanowi to uzasadnienie dla stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP).

W przypadku niejednoznacznego obrazu histologicznego i braku możliwości określenia typu NDRP na podstawie morfologii nowotworu, badań IHC i wskaźników neuroendokrynności, można rozpoznać raka nieokreślonego (NOS, not otherwise specified), który jednak nie powinien stanowić więcej niż 10% wszystkich rozpoznań NDRP.

Źródło: PTOK 2019

## Klasyfikacja

Ze względu m.in. na postacie morfologiczne, cechy biologiczne, przebieg kliniczny wyróżnia się następujące podtypy NDRP:

- **plaskonabłonkowy** (ang. *squamous cell carcinoma*, ok. 40%) – główną przyczyną jest czynne lub bierne narażenie na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn; zazwyczaj w dużych oskrzelach (przywnękowo); często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miększu płucnym; komórki raka złuszcza się do światła dróg oddechowych, co umożliwia ich wykrycie w badaniu cytologicznym płwociny; nowotwór ten rozwija się stosunkowo powoli;
- **gruczolowy** (ang. *adenocarcinoma*, ok. 30%) – najczęściej zlokalizowany jest w drobnych drogach oddechowych, czyli w obwodowych częściach płuca. Nowa klasyfikacja histologiczna wyróżnia kilka podtypów gruczolakoraka o różnym przebiegu klinicznym (w tym z dominującym komponentem lepidycznym, pęcherzykowym, brodawkowym, mikrobrodawkowym i litym). Gruczolakorak w mniejszym stopniu niż rak plaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
- **wielkokomórkowy** (ang. *large cell carcinoma*, ok. 10%) – zbudowany jest z dużych komórek, czasem z cechami różnicowania neuroendogennego. Lokalizuje się w dużych lub średnich oskrzelach, ale nierzadko występuje także w obwodowych częściach płuc.

W celu określenia rokowań oraz wyboru odpowiedniej metody leczenia stosuje się klasyfikację według zaawansowania raka płuca.

Źródło: AWA OT.4351.7.2017

## Etiologia i patogenez

Ryzyko zachorowania na raka płuca zależy w największym stopniu od narażenia na działanie rakotwórczych składników dymu tytoniowego (czynne i bierne palenie) oraz — w mniejszym stopniu — od niektórych fizycznych i chemicznych czynników środowiskowych (np. radon, nikiel, chrom, arsen, azbest, związki węglowodorowe) i genetycznych (przede wszystkim polimorfizmy genów uczestniczących w unieczynnianiu szkodliwych składników dymu tytoniowego i zaburzenia genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA).

Źródło: PTOK 2019

Nowotwory płuca, opłucnej i tchawicy w bardzo wczesnych stadiach zaawansowania zazwyczaj nie powodują objawów i bywają czasami wykrywane w badaniach radiologicznych wykonanych z innych przyczyn.

Do typowych objawów nowotworów klatki piersiowej należy ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie lub częste zapalenia płuc. Ten ostatni objaw wynika z gorszej drożności dużych oskrzeli i tendencji do zalegania wydzieliny, która łatwo ulega infekcjom.

Dla guzów zlokalizowanych w górnej części płuca (nowotworów szczytu płuca) charakterystycznym objawem są bóle barku promieniujące do palców ręki po tej samej stronie. U niektórych osób pierwszym objawem nowotworu jest powodujący duszność płyn w jamie opłucnej – jest to najczęstszy objaw u chorych na międzybłoniaka opłucnej, ale występuje również względnie często u chorych na raka płuca.

Charakterystycznym objawem guzów zlokalizowanych po lewej stronie może być chrypka wynikająca z uszkodzenia nerwu krtaniowego. W guzach zlokalizowanych centralnie może dojść do tzw. zespołu żyły głównej górnej, objawiającego się obrzękiem głowy i szyi, czasami również kończyny górnej, oraz obfitym systemem naczyń żylnych uwidaczniających się na skórze klatki piersiowej. Wszystkie powyższe objawy nie są charakterystyczne wyłącznie dla nowotworów klatki piersiowej i mogą występować również w innych chorobach, w tym nienowotworowych.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/> (dostęp: 09.03.2021)

## Pierwotna i wtórna oporność na odwracalne TKI EGFR związana z obecnością mutacji T790M w eksonie 20 genu EGFR

Substytucja T790M genu EGFR jest związana z niską wrażliwością komórek nowotworowych na działanie odwracalnych TKI EGFR i przypuszcza się, że jej obecność jest odpowiedzialna za większość progresji obserwowanych w trakcie terapii tymi lekami. Pierwotnie, przed leczeniem TKI EGFR mutację tą wykrywa się u 1–5% chorych na NDRP.

Natomiast u chorych progresujących po początkowo skutecznej terapii TKI EGFR, obecność tej mutacji stwierdza się u 50–80% chorych. Coraz więcej faktów przemawia jednak za tym, że mutacja T790M jest obecna pierwotnie w niewielkim odsetku komórek nowotworowych, a terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej EGFR selekcjonuje klony komórkowe zawierające tę mutację, eliminując klony z częstymi mutacjami w genie EGFR. Jak wynika z powyższego opisu, mutacja T790M nie jest wykrywana jako pojedyncza nieprawidłowość genu EGFR, ale



współistnieje z innymi mutacjami tego genu, najczęściej L858R. W warunkach in vitro komórki ze współwystępowaniem mutacji T790M i L858R są wprowadzane na drogę apoptozy przez erlotynib lub gefitynib o stężeniu wielokrotnie większym niż w przypadku komórek z wyłączną mutacją L858R.

Źródło: Krawczyk 2014

## Epidemiologia

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Stanowi - odpowiednio u mężczyzn i kobiet - około 20% i 10% wszystkich nowotworów (w ostatnich latach - około 15 000 i 7000 zachorowań rocznie) oraz jest przyczyną około 30% i 17% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory (w ostatnich latach - odpowiednio około 16 000 i 7500 zgonów rocznie).

Źródło: PTOK 2019

Poniżej w tabeli przedstawiono dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) odnoszące się do liczby zachorowań na raka płuca w Polsce (sklasyfikowanego do kodu ICD10: C34) w latach 2015-2018.

**Tabela 6. Zachorowalność na raka płuc w Polsce w latach 2015-2018 roku, dane KRN (ICD10: C34)**

Płeć (M/K)	2015	2016	2017	2018
Mężczyźni	14 460	14 466	13 798	13 425
Kobiety	7 503	7 730	7 747	7 801
Ogółem	21 963	22 196	21 545	21 226

Źródło: opracowanie własne na podstawie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> (dostęp: 09.03.2021)

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, rak niedrobnokomórkowy stanowił 88% spośród typów morfologicznych u chorych zdiagnozowanych w latach 2014-2016.

Mutacje w genie EGFR stwierdza się u około 10% chorych na NDRP rasy kaukaskiej i u około 30–40% chorych pochodzących ze wschodniej Azji. Mutacje te występują znacznie częściej u osób niepalących lub byłych palaczy oraz u chorych na raka gruczołowego. Najczęściej diagnozowaną mutacją genu EGFR u chorych na NDRP jest delecja w eksonie 19 (45–50% wszystkich mutacji) oraz substytucja L858R w eksonie 21 (40–45% wszystkich mutacji). Około 10–15% stanowią rzadkie mutacje w genie EGFR, w tym przede wszystkim insercje w eksonie 20 (ok. 40% rzadkich mutacji), substytucje G719X i E709X w eksonie 18 (ok. 30% rzadkich mutacji), substytucja L861Q w eksonie 21, **substytucja T790M w eksonie 20** oraz substytucja S768I w eksonie 20. Ponadto do rzadkich mutacji zalicza się delecje inne niż 15 nukleotydów w eksonie 19 genu EGFR. U nielicznych chorych (ale aż u 50–70% chorych z rzadkimi mutacjami) dwie różne mutacje w genie EGFR mogą współistnieć ze sobą.

Źródło: Krawczyk 2014

## Rokowanie

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętnej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku. Rak drobnokomórkowy: odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną wynosi ~20%, a u chorych z postacią rozsianą długotrwałe przeżycia należą do rzadkości.

Źródło: Raport OT.422.43.2020

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Liczebność wnioskowanej populacji według oszacowań ekspertów

Parametr	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk - Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki
Chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia NDRP z mutacją w genie <i>EGFR</i> z obecnością mutacji <i>T790M</i> w genie <i>EGFR</i> – <u>trzecia i kolejna linia leczenia</u>		
Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	20 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP i mutacją <i>T790M</i> w genie <i>EGFR</i> kwalifikuje się do leczenia III lub dalszej linii ozymertynibem	15
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	30 chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP i mutacją <i>T790M</i> w genie <i>EGFR</i> i wskazaniami do leczenia III lub dalszej linii ozymertynibem	5
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	80%	75%

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [www.ptok.pl](http://www.ptok.pl)
- European Society for Medical Oncology (ESMO), [www.esmo.org](http://www.esmo.org)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), [www.asco.org](http://www.asco.org)
- National Guideline Clearinghouse (NGC), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej (wykorzystano słowa kluczowe: non small cell lung cancer, guideline, management, recommendation, consensus). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.03.2021 r.

W związku z faktem, iż ozymertynib został zarejestrowany w UE we wskazaniu dotyczącym leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją *T790M* w 2016 r., wyszukiwanie ograniczono do publikacji wydanych od roku 2016. Ponadto, mając na uwadze, że pierwsza linia leczenia NDRP *EGFR* nie jest przedmiotem niniejszej AWA, informacje na jej temat nie zostały przedstawione.

W ramach wyszukiwania odnaleziono osiem publikacji: polskie PTOK 2019, europejskie ESMO 2020, brytyjskie NICE 2019, włoskie AIOM 2019, hiszpańskie SEOM 2018, amerykańskie NCCN 2021 i ASCO 2021 oraz międzynarodowe IASLC 2016. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>PTOK 2014 (aktualizacja 2019)</b>	<b>Leczenie w stopniu IV</b> Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter paliatywny. W zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> i <i>ROS1</i> , immunoterapii, paliatywnej RT lub jedynie leczenia objawowego. W Polsce obecnie dostępne są inhibitory <i>EGFR</i> I (erlotynib, gefitynib) lub II generacji (afatynib) i III generacji (ozymertynib), inhibitor <i>ALK</i> (kryzotylinib) i inhibitory <i>PD 1</i> (niwolumab, pembrolizumab).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U chorych na uogólnionego nie drobnokomórkowego raka płuca wybór metody leczenia zależy od charakterystyki klinicznej i patomorfologicznej oraz molekularnej (I,A)</p> <p>U chorych z progresją w trakcie leczenia inh bitorami kinazy tyrozynowej EGFR konieczne jest ponowne pobranie materiału do badań molekularnych w celu oceny mechanizmu oporności (ewentualna obecność mutacji T790M).</p> <p>U chorych z obecnością tej mutacji wykazano w badaniu III fazy wyższą <b>ozymertynibu</b> nad chemioterapią — mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosły odpowiednio 10 i 4 miesiące (zmniejszenie ryzyka względnego o 70%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku niepowodzenia leczenia inh bitorami EGFR I lub II generacji wskazane jest ponowne pobranie materiału biologicznego w celu oceny obecności wtórnej mutacji T790M w genie EGFR (I, A).</li> <li>• U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium uogólnienia nie jest uzasadnione stosowanie bewacyzumabu lub cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (I, A).</li> <li>• Postępowanie w drugiej linii leczenia chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca zależy od charakterystyki kliniczno-patomorfologicznej, efektów wcześniejszego leczenia systemowego oraz charakterystyki molekularnej. W tej grupie należy rozważyć zastosowanie chemioterapii (docetaksel lub pemetreksed), docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem, inh bitorów EGFR pierwszej lub drugiej generacji u chorych, którzy nie otrzymali tych leków w pierwszej linii, bądź <b>ozymertynibu u chorych poprzednio leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji</b>, inh bitorów ALK (kryzotynib w przypadku stwierdzenia rearanżacji genu ALK), immunoterapii (niwolumab lub pembrolizumab), paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego (I, A).</li> <li>• U wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością pojedynczego przerzutu można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).</li> <li>• <u>W przypadku wystąpienia progresji w pojedynczej okolicy przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu podczas stosowania inhibitorów EGFR lub ALK, należy rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia systemowego w skojarzeniu z postępowaniem miejscowym (resekcja lub radioterapia) (III, B).</u></li> <li>• U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).</li> <li>• U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub związanych z przerzutami należy zawsze rozważyć zastosowanie paliatywnej radioterapii (I, A).</li> <li>• U chorych na uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z zastosowaniem talku (II, A).</li> </ul> <p><i>Jakość naukowych dowodów</i></p> <p><i>I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><i>Kategorie rekomendacji</i></p> <p><i>A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C - Wskazania określone indywidualnie</i></p>
ESMO 2020	<p><b>Pacjenci z EGFR NDRP – po I linii leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFR TKI należy przerwać w momencie rozpoczęcia ChT w leczeniu oporności na TKI [I, A];</li> <li>• wszyscy pacjenci z opornością na TKI EGFR 1. / 2. generacji powinni zostać przebadani na obecność mutacji T790M, a <b>ozymertynib</b> powinien być oferowany jako standardowe leczenie pacjentom z dodatnim wynikiem testu [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 4];</li> <li>• W NDRP z mutacją EGFR i chorobą w obszarze OUN <b>ozymertynib</b> jest wysoce aktywny;</li> <li>• Chemioterapia na bazie platyny jest standardową terapią dla pacjentów, u których stwierdzono ujemny wynik testu w kierunku T790M w wyniku ponownej biopsji lub biopsji płynnej (tylko wtedy, gdy ponowna biopsja nie jest możliwa) [I, A];</li> <li>• Skojarzenie atezolizumabu i bewacyzumabu z karboplatiną i paklitaksemem powinno być rozważane jako opcja terapeutyczna u chorych z mutacją EGFR, PS 0–1, przy braku przeciwwskazań do stosowania immunoterapii po zastosowaniu terapii celowanych [III, A; nie zatwierdzone przez EMA];</li> </ul> <p><b>Leczenie oligoprogresji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci w IV stopniu zaawansowania z mutacjami kierującymi, z oligoprogresją podczas terapii celowanej, mogą być leczeni radykalnym leczeniem miejscowym (radioterapia wysokodawkowa lub operacja) i mogą doświadczać długotrwałego przeżycia wolnego od choroby DFS [IV, C]. Opiera się to jednak głównie na danych retrospektywnych i preferowane jest włączenie do badań klinicznych.</li> </ul> <p><i>Poziomy dowód:</i> I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Stopnie rekomendacji</u> : A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.
NICE 2019	<p><b>Wytyczne dotyczące terapii niepłaskonabłonkowego NDRP w stadium IIIB i IV i pacjentów z mutacjami genu EGFR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów, u których w I linii leczenia zastosowano TKI-EGFR (afatyn b, decomityn b, erlotynib, gefitynib), a następnie stwierdzono występowanie mutacji T790M zaleca się zastosowanie <b>ozymertynibu</b>.</li> <li>• w przypadku progresji po afatynibie, erlotynibie, gefitynibie lub ozymertynibie, można zastosować pemetreksed z karboplatiną lub inną chemioterapię opartą na platynie</li> <li>• Pembrolizumab jest zalecany jako opcja w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego PD-L1-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca u dorosłych, którzy przeszli co najmniej jedną chemioterapię (i leczenie celowane, jeśli mają receptor naskórkowego czynnika wzrostu [EGFR] – lub kinazę chłoniaka anaplastycznego [ALK])</li> </ul>
SEOM 2018	<p><b>NDRP w stadium IV z mutacją w genie EGFR:</b> Progresja po zastosowaniu TKI EGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pacjenci mogą odnieść korzyści z kontynuacji TKI EGFR, zwłaszcza jeśli utrzymuje się korzyść kliniczna lub jeśli występuje oligoprogresja, którą można leczyć terapią miejscową (SART lub operacja) (II,A);</u></li> <li>• U pacjentów z mutacją EGFR z progresją po TKI EGFR pierwszej lub drugiej generacji zaleca się wykrycie wtórnych mutacji oporności EGFR T790M w tkance guza (I, A).</li> <li>• Mutacja T790M w eksonie 20 EGFR, jest głównym mechanizmem nabytej oporności po TKI EGFR pierwszej lub drugiej generacji. <b>Ozymertynib</b> wykazał większą skuteczność w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (I, A);</li> <li>• W przypadku przerzutów do mózgu zalecane jest zastosowanie <b>ozymertynibu</b>.</li> <li>• W przypadku pacjentów z ogólnoustrojową progresją objawową, u których nie można wykryć T790M lub u których doszło do progresji po zastosowaniu ozymertynibu, standardem postępowania pozostaje chemioterapia oparta na pochodnych platyny (II, A). Skojarzenie atezolizumabu z bewacyzumabem i chemioterapią wykazało istotną korzyść w zakresie PFS w podgrupie pacjentów z mutacją EGFR (III, A);</li> <li>• Kontynuacja TKI EGFR z chemioterapią na bazie platyny nie wpływa na PFS ani OS (I, A).</li> </ul> <p><i>Poziomy dowodów i stopnie zaleceń na podstawie systemu klasyfikacji Infectious Diseases Society of America..</i></p>
AIOM 2019	<p><b>Zaawansowany NDRP z mutacją w genie EGFR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wszyscy pacjenci z mutacją EGFR z progresją w TKI pierwszej lub drugiej generacji powinni zostać przebadani pod kątem mutacji oporności T790M;</li> <li>• W przypadku pacjentów z przerzutowym NDRP z mutacjami EGFR, u których wystąpiła radiologiczna progresja podczas stosowania inhibitorów EGFR pierwszej / drugiej generacji (gefitynib, erlotynib lub afatynib) z obecnością mutacji T790M, <b>ozymertynib</b> należy rozważyć jako leczenie z wyboru (w porównaniu z chemioterapią). (Mocna rekomendacja, jakość dowodów bardzo niska);</li> <li>• <u>W przypadku oligoprogresji po zastosowaniu TKI EGFR zarówno pierwszej, drugiej, jak i trzeciej generacji zaleca się utrzymanie podawania tych aktywnych i dobrze tolerowanych terapii przez jak najdłuższy czas</u></li> </ul> <p><u>Jakość dowodów:</u>  <i>Wysoka (wysoki stopień ufności w wynikach badania): wysokie prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego.</i>  <i>Umiarkowana (umiarkowany stopień zaufania do wyników badania): umiarkowane prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego, ale ograniczona możliwość, że jest on zasadniczo inny.</i>  <i>Niska (niski stopień ufności w wynikach badania): ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego, z dużym prawdopodobieństwem, że jest zasadniczo różny.</i>  <i>Bardzo niska (bardzo niski stopień ufności w wynikach badania): bardzo ograniczone prawdopodobieństwo, że oszacowany efekt jest podobny do efektu rzeczywistego, z bardzo wysokim prawdopodobieństwem, że jest on zasadniczo różny.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u>  <i>Mocna: Interwencja powinna być traktowana jako leczenie z wyboru (korzyści przewyższają ryzyko).</i>  <i>Warunkowo za: Interwencję można uznać za leczenie z wyboru (nie ma pewności, czy korzyści przewyższają ryzyko).</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Warunkowo przeciw: Interwencji nie należy traktować jako leczenia z wyboru, z wyjątkiem wybranych przypadków po dyskusji z chorym (nie ma pewności, czy korzyści przewyższają ryzyko).</i></p>
<p><b>NCCN 2021</b></p>	<p>Badania w przypadku progresji podczas terapii celowanej:          Ponowne badanie materiału z guza, który postępuje podczas leczenia celowanego może wpłynąć na wybór kolejnych terapii. W przypadku pacjentów z mutacją w genie EGFR, którzy byli leczeni TKI EGFR, minimum to wykonanie testu wysokiej czułości w kierunku mutacji punktowej T790M. Jeśli nie ma dowodów na obecność tej mutacji, można wykonać dodatkowe badanie w kierunku innych mechanizmów oporności. <u>Obecność T790M może skierować pacjentów do leczenia TKI EGFR 3. generacji.</u></p> <p><b>Leczenie chorych z NDRP z mutacją EGFR – II i dalsza linia leczenia</b>          Progresja podczas stosowania erlotynibu (± ramucyrumab lub bewacyzumab), afatyn bu, gefityn bu lub dakomityn bu:          Wybór dalszej terapii zależy od tego czy progresja ma charakter objawowy czy bezobjawowy i może obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy wykonać badanie w kierunku mutacji T790M;</li> <li>• progresja bezobjawowa lub z objawami w obszarze mózgu:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ do rozważenia zastosowanie radykalnego leczenia miejscowego (np. SABR, leczenie chirurgiczne) w przypadku ograniczonych zmian;</li> <li>○ <b>ozymertynib jeśli T790M+</b> (kategoria1)</li> <li>○ kontynuacja erlotynibu (± ramucyrumab lub bewacyzumab), afatyn bu, gefitynibu lub dakomityn bu</li> </ul> </li> <li>• progresja z objawami, uogólniona – ograniczona liczba zmian:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ do rozważenia zastosowanie radykalnego leczenia miejscowego (np. SABR, leczenie chirurgiczne) w przypadku ograniczonych zmian;</li> <li>○ kontynuacja erlotynibu (± ramucyrumab lub bewacyzumab), afatyn bu, gefitynibu lub dakomityn bu</li> <li>○ lub terapia dla występowania zmian mnogich</li> </ul> </li> <li>• progresja z objawami, uogólniona – liczna zmiany*:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>T790M+ : ozymertynib jeśli nie był zastosowany wcześniej</b> (kategoria 1)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>* należy rozważyć ozymertynib niezależnie od statusu mutacji T790M w przypadku przerzutów do OUN lub opon mózgowo-rdzeniowych.</b> W badaniu BLOOM ozymertynib stosowany był w dawce 160 mg u pacjentów z chorobą opon mózgowo-rdzeniowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zaleca się stosowania w drugiej i kolejnej linii leczenia pembrolizumabu, niwolumabu lub atezolizumabu u pacjentów z przerzutowym NDRP z mutacjami genu EGFR.</li> <li>• można rozważyć terapię systemową (w schemacie jak w I linii leczenia) w przypadku nieplaskonablonkowego NDRP np. cisplatyna/pemetreksed.</li> <li>• panel ekspertów zaleca rozważenie schematu afatynib/cetuksymab (kategoria IIA) w przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja po zastosowaniu erlotynibu, gefitynibu, dakomityn bu lub afatynibu i chemioterapii</li> </ul> <p><b>Podsumowując, ozymertynib jest rekomendowany jako druga i dalsza (następna) linia leczenia u chorych z przerzutowym NDRP EGFR T790M+, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie terapii erlotynibem/gefitynibem/afatynibem/dakomitynibem. Sformułowanie 'kolejna linia' zostało zastąpione ostatnio frazą „druga linia i dalsza/następna terapia”, ponieważ linia leczenia może różnić się w zależności poprzedniego leczenia terapią celowaną.</b></p> <p>Panel ekspertów zaleca kontynuację leczenia erlotynibem, gefitynibem, afatynibem, dakomitynibem lub ozymertynibem i rozważenie terapii miejscowej w przypadku wystąpienia bezobjawowej progresji. <u>Pacjenci z mutacją T790M i progresją w trakcie leczenia ozymertynibem, mogą nadal odnosić korzyści z jego stosowania.</u></p> <p><i>Kategorie dowodów i konsensusu: Kategoria 1 – bazująca na dowodach wysokiego poziomu wiarygodności; jest spójny konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa; Kategoria 2A – bazująca na dowodach z niższego poziomu wiarygodności; jest spójny konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa; Kategoria 2B – bazująca na dowodach z niższego poziomu wiarygodności; jest konsensus NCCN wskazujący na to, iż interwencja jest właściwa; Kategoria C – bazująca na dowodach z dowolnego poziomu wiarygodności; brak jest zgody wskazującej na to, iż interwencja jest właściwa.</i></p>
<p><b>ASCO/OH (CCO) 2021</b></p>	<p>Pacjenci z NDRP IV stopnia z mutacjami aktywującymi EGFR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku drugiego rzutu pacjentom, którzy nie otrzymywali ozymertynibu i mają mutację T790M w czasie progresji choroby, należy zaproponować <b>ozymertynib</b> (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna).</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku III linii leczenia NDRP u pacjentów z mutacją aktywującą genu EGFR, którzy otrzymali co wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny i TKI EGFR – patrz II linia leczenia*</li> </ul>
IASLC 2016	<p>Obecność mutacji EGFR należy rutynowo oceniać w przypadku niepłaskonabłonkowego NDRP. Analiza molekularna tkanek pozostaje akceptowanym standardem dla ustalenia wstępnej diagnozy, a także do oceny oporności na TKI. Powtarzanie biopsji po niepowodzeniu TKI EGFR należy uznać za nowy standard opieki.</p> <p><b>Druga linia leczenia niepłaskonabłonkowego NDRP po progresji choroby po pierwszej linii leczenia (EGFR TKI I/II generacji) u pacjentów z mutacją w genie EGFR:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z niewielką progresją choroby uzasadnione jest kontynuowanie TKI EGFR po progresji, zwłaszcza jeśli pacjenci nie mają objawów.</li> <li>TKI EGFR trzeciej generacji są zalecane u pacjentów z mutacjami T790M, u których dochodzi do progresji podczas otrzymywania TKI pierwszej lub drugiej generacji.</li> <li>decyzja o przejściu na TKI EGFR trzeciej generacji powinna opierać się o obecność progresji określonej radiologicznie, a nie wyłącznie na wykrywalności T790M w cfDNA, biorąc pod uwagę obecnie dostępny zakres czułości wykrywania T790M.</li> </ul>

\* suplement [https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.20.03570/suppl\\_file/DS\\_JCO.20.03570.pdf](https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.20.03570/suppl_file/DS_JCO.20.03570.pdf) (dostęp: 18.03.2021)

**PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **SEOM** - Spanish Society of Medical Oncology; **AIOM** – Italian Association of Medical Oncology; **NCCN** – National Comprehensive Cancer Network, **ESMO** – Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. *European Society for Medical Oncology*), **ASCO** - American Society of Clinical Oncology; **OH (CCO)** – Ontario Health (Cancer Care Ontario), **IASLC** – The International Association for the Study of Lung Cancer, **NDRP** – niedrobnokomórkowy rak płuca, **TKI EGFR** – inhibitor inazy tyrozynowej EGFR, **ChT** – chemioterapia, **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy, **SABR** – radioterapia stereotaktyczna (ang. Stereotactic ablative radiotherapy)

Według wszystkich odnalezionych wytycznych jedyną opcją leczenia dla chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M EGFR jest **ozymertynib**. Rekomendacje dotyczące zastosowania ozymertynibu ww. wskazaniu ograniczają się jednak przede wszystkim do II linii leczenia (jedynie NCCN 2021 rekomenduje zastosowanie ozymertynibu w drugiej i dalszych liniach). Należy jednak podkreślić, że zgodnie z wytycznymi standardem postępowania w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą EGFR jest zastosowanie w I linii TKI EGFR<sup>2</sup>, a w przypadku progresji zaleca się przeprowadzenie testu na obecność mutacji T790M i w przypadku dodatniego wyniku zastosowanie ozymertynibu (jeśli nie był podany w pierwszej linii).

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymało dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk - Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Chemioterapia 30%; leczenie objawowe 70%	Chemioterapia dwulekowa oparta na związkach platyny 40%; Chemioterapia jednym lekiem (pemetreksed lub docetaksel) 40%; Najlepsze leczenie wspomagające 20%
Problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Niedostateczny stopień wykonywania oznaczeń stanu genu EGFR	Chemioterapia zgodnie z wynikami badania AURA 3 jest znacznie mniej skuteczna u chorych z mutacją T790M, która wystąpiła w mechanizmie oporności na IKT EGFR 1. lub 2. generacji w porównaniu do ozymertynibu. Ozymertynib chroni także przed wystąpieniem przerzutów do OUN. Wystąpienie mutacji T790M oraz progresja radiologiczna uniemożliwia kontynuację leczenia IKT EGFR 1. lub 2. generacji (erlotynib, gefitynib lub afatinib)

<sup>2</sup>[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/053/AWA/53\\_awa\\_ot.4331.7.2019\\_tagrisso\\_\[osimertinibum\].pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/053/AWA/53_awa_ot.4331.7.2019_tagrisso_[osimertinibum].pdf) (dostęp: 18.03.2021)

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk - Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki
<b>Rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację</b>	<i>Utworzenie ośrodków kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku płuca</i>	<i>Jedynym rozwiązaniem jest wprowadzenie refundacji ozymertynibu do leczenia 3. i kolejnych linii leczenia jako najskuteczniejszej opcji terapeutycznej u chorych z mutacją T790M w genie EGFR.</i>
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	<i>Nie dotyczy</i>	<i>Tak intensywnie leczeni chorzy będą zazwyczaj w gorszym stanie sprawności i w wyższym stadium zaawansowania w porównaniu do chorych, którzy otrzymali ozymertynib w 2. linii leczenia. Dlatego skuteczność tego leku może być mniejsza niż obserwowana w badaniu AURA 3, ale na pewno jest to bezpieczniejsza i skuteczniejsza opcja terapeutyczna w porównaniu do chemioterapii.</i>
<b>Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Chorzy z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym z uwagi na znacznie lepszą penetrację ozymertynibu</i>	<i>Wszyscy chorzy w dobrym lub bardzo dobrym stanie sprawności i spełniający pozostałe kryteria włączenia leczenia do programu lekowego oraz posiadający mutację T790M mają wysoką szansę na odniesienie korzyści z terapii 3. i kolejnych linii ozymertynibem.</i>
<b>Argumenty za/przeciw finansowaniu wnioskowanej technologii</b>	<i>Za: Większa skuteczność i lepsza tolerancja w porównaniu do chemioterapii</i>	<i>Za: Jest to najskuteczniejsza i najbardziej bezpieczna opcja terapeutyczna u chorych na NDRP z mutacją T790M w genie EGFR niezależnie od linii leczenia.</i>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2021.12), ogólnie we wskazaniu C34 obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”:
  - inhibitory kinazy tyrozynowej TKI EGFR:
    - afatynib (I linia leczenia);
    - ozymertynib (I linia leczenia i II linia leczenia – chorzy po niepowodzeniu leczeniem afatynibem, erlotynibem, gefitynibem z mutacją T790M);
  - inhibitory ALK/ROS1 (kryzotynib, alektynib, cerytynib, brygatynib), przeciwciała monoklonalne będące inhibitorem receptora programowanej śmierci typu 1 [PD-1] (pembrolizumab, niwolumab) lub inhibitorem ligandu PD-1 (atezolizumab), a także inhibitor angiogenezy (nintedanib).
- w ramach katalogu chemioterapii:
  - karpoblatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, mitomycyna, okreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina;
  - pemetreksed (załącznik C.49) we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w przypadku leczenia pacjentów dorosłych z rozpoznaniem: 1) gruczolakoraka płuca lub 2) wielkokomórkowego raka płuca, lub 3) niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą wymienionych typów histologicznych
  - inhibitory TKI EGFR pierwszej generacji: erlotynib i gefitynib (załącznik C.81 i C.80) w leczeniu NDRP w terapii pierwszej linii leczenia (chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) albo drugiej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu)

Podsumowując, żaden z TKI EGFR nie jest obecnie finansowany powyżej II linii leczenia. Refundacja produktu Tagrisso w leczeniu chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M EGFR ograniczona jest do II linii leczenia.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Chemioterapia</b> - zgodnie z wskazaniami ekspertów najczęściej stosowane schematy to monoterapia pemetreksedem, gemcytabiną, docetakselem i winorelbiną.</p>	<p>„Wytyczne PTOK, ale także ESMO, ASCO, NCCN, NICE i IASLC jasno wskazują, że <b>standardowym postępowaniem w przypadku pacjentów cierpiących na NDRP jest diagnostyka pod kątem mutacji w obrębie m.in. genu EGFR, a w przypadku pozytywnego wyniku wdrożenie najbardziej optymalnego leczenia czyli, zastosowanie TKI-EGFR I lub II generacji w I linii leczenia, a po wystąpieniu progresji i stwierdzeniu obecności mutacji T790M genu EGFR wdrożenie ozymertynibu (II linia). Wspomniane wytyczne nie precyzują postępowania w III i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR (...)</b> W związku z tym można założyć, że rekomendacje wskazujące na zasadność terapii ozymertynibem jako leczenia z wyboru w przypadku chorych z potwierdzoną mutacją T790M nie są zależne od linii leczenia. Podejście to jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym ozymertynibu, który przez EMA został zarejestrowany do leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NDRP z obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR, bez wskazania konkretnej linii leczenia.</p> <p>(...)</p> <p><b>Natomiast eksperci kliniczni, ankietyowani na potrzeby niniejszego opracowania, jako najczęściej stosowane schematy leczenia po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii leczenia pacjentów z NDRP i mutacjami genu EGFR, w ramach polskiej praktyki klinicznej wskazali:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>monoterapię: docetakselem (3 ekspertów), winorelbiną (3 ekspertów), gemcytabiną (2 ekspertów), pemetreksedem (1 ekspert) lub innym taksanem niż docetaksel (1 ekspert) – w przypadku chorych po zastosowaniu TKI-EGFR (I lub II) generacji w I linii leczenia, a chemioterapię w II linii leczenia;</b></li> <li>• <b>monoterapię: pemetreksedem (2 ekspertów), gemcytabiną (2 ekspertów), docetakselem (2 ekspertów), winorelbiną (1 ekspert) – w przypadku chorych po zastosowaniu chemioterapii w I linii leczenia, a TKI-EGFR w II linii leczenia. (...)</b></li> </ul> <p><b>Podsumowując, najbardziej odpowiednią interwencją alternatywną (komparatorem) do porównania z produktem leczniczym Tagrisso (ozymertynib) stosowanym w trzeciej i kolejnych liniach leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z obecnością mutacji aktywującej genu EGFR oraz mutacji T790M w genie EGFR będzie 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, natomiast światowe wytyczne praktyki klinicznej wskazują również możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na platynie.”</b></p>	<p>Wybór poprawny, zgodny z opiniami ekspertów. Wytyczne kliniczne nie wskazują innych niż ozymertynib opcji, które można by zastosować u chorych z obecnością mutacji T790M EGFR – jeśli nie był on wcześniej stosowany.</p>

#### Komentarz Agencji:

Chemioterapia dwulekowa oparta na platynie została wymieniona przez eksperta klinicznego jako aktualnie stosowana terapia we wnioskowanej populacji. Natomiast wytyczne, na które powołuje się wnioskodawca, wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii dwulekowej, ale w populacji innej niż wnioskowana, tj. u chorych z progresją po zastosowaniu TKI EGFR bez obecności mutacji T790M (ESMO 2020, NCCN 2021) lub u pacjentów po niepowodzeniu terapii ozymertynibem (lub pozostałymi TKI EGFR, przy czym w przypadku progresji po ich zastosowaniu i obecności T790M należy najpierw zastosować ozymertynib – NICE 2019, SEOM 2018; patrz rozdz. 3.4.1.).



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była 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*).

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	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> .	Publikacje dotyczące <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenia innych wskazań/ chorób niż miejscowo zaawansowany lub uogólniony niedrobnokomórkowy rak płuca,</li> <li>populacji pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia</li> </ul>
Interwencja	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.	Publikacje, w których ozymertyn b podawano: <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu pierwszej linii leczenia,</li> <li>w skojarzeniu z inną terapią przeciwnowotworową</li> </ul>
Komparatory	Chemioterapia – zgodnie ze wskazaniami polskich ekspertów klinicznych, w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, najczęściej stosowane są: <b>docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorelbina</b> .  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).	-
Punkty końcowe	<u>Z zakresu skuteczności klinicznej:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS);</li> <li>- czas przeżycia całkowitego (OS);</li> <li>- wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>- całkowita odpowiedź na leczenie (CR);</li> <li>- częściowa odpowiedź na leczenie (PR);</li> <li>- stabilna choroba (SD);</li> <li>- wskaźnik kontroli choroby (DCR);</li> <li>- czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- czas do niepowodzenia leczenia;</li> </ul>	Badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>- oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,</li> <li>- przeprowadzone na zdrowych ochotnikach,</li> <li>- przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych,</li> <li>- oceniające efektywność kosztową,</li> <li>- przeprowadzone w warunkach <i>in vitro</i>,</li> <li>- dotyczące analizy mechanizmów rozwoju oporności na <i>EGFR-TKI</i>,</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- głębokość odpowiedzi guza na leczenie;</li> <li>- zgon z jakichkolwiek przyczyn.</li> </ul> <p><u>Zmiana jakości życia.</u></p> <p><u>Z zakresu profilu bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- działania/zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>- poszczególne działania/zdarzenia niepożądane;</li> <li>- ciężkie (ang. <i>serious</i>) działania/zdarzenia niepożądane;</li> <li>- działania/zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>);</li> <li>- działania/zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu (≥3 stopnia);</li> <li>- rezygnacja z udziału w badaniu lub zmiana sposobu dawkowania z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;</li> <li>- zgon z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dotyczące porównania efektywności różnych metod pomiaru/oceny występujących u chorych mutacji</li> </ul>
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.	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)
Inne kryteria	Badania w języku: angielskim oraz polskim	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazie Medline, Embase oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 22.09-04.10.2020 r. (data ostatniego przeszukania 04.10.2020 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11.03.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 4 dodatkowe badania niższej jakości, z czego dwa wydają się być opublikowane po dacie ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy: badanie prospektywne Xing 2020 oraz trzy badania retrospektywne Provencio 2021, Wróblewska 2020 i Stratmann 2018. W badaniach tych albo większość pacjentów stosowała ozymertynib w co najmniej III linii leczenia albo przedstawiano wyniki dla takiej subpopulacji, dlatego ich skrótową charakterystykę i wnioski przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących ozymertynib z wybranym komparatorem (monochemioterapia) w leczeniu NDRP z obecnością mutacji T790M w co najmniej III linii leczenia.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono m.in. dwa pierwotne badania z randomizacją: Nie 2018 oraz AURA3, a także dwa badania jednoramienne: AURA2 i AURAext.

- **Nie 2018** – randomizowane badanie kliniczne III fazy, porównujące ozymertynib z docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem w III linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR (pacjenci po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych terapii w schemacie TKI EGFR → chemioterapia lub chemioterapia → TKI EGFR);

- **AURA3** – randomizowane badanie kliniczne III fazy, porównujące ozymertynib względem chemioterapii dwulekowej z zastosowaniem pochodnych platyny (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) w II linii leczenia. Do badania kwalifikowano chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M EGFR z niepowodzeniem podczas lub po zastosowaniu inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) EGFR;
- **AURA2 i AURAext** – analiza zbiorcza dwóch jednoramiennych badań klinicznych II fazy, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M EGFR, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującej stosowanie TKI EGFR. Trzydzieści jeden procent (31%) pacjentów otrzymywało uprzednio 1 linię leczenia (tylko leczenie z zastosowaniem TKI EGFR), zaś 69% pacjentów otrzymało uprzednio 2 lub więcej linii leczenia. Wyniki prezentowane były z wyszczególnieniem dwóch kohort: II linia leczenia oraz  $\geq$ III linia leczenia.

**Badanie AURA3 odnosi się do zastosowania ozymertynibu w II linii leczenia, tj. w linii wcześniejszej niż wnioskowane wskazanie. Ponadto badanie to stanowiło podstawę oceny produktu leczniczego Tagrisso w 2017 r.<sup>3</sup> Mając na uwadze powyższe, odstąpiono od przedstawiania badania AURA3 w niniejszej analizie (wyniki znajdują się w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy).**

#### Opracowania wtórne

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono trzy opracowania wtórne, w tym dwa przeglądy systematyczne z metaanalizą: Chen 2018 i Yi 2019. Celem obu przeglądów systematycznych była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ozymertynibu u pacjentów z NDRP niezależnie od linii leczenia i statusu mutacji T790M, a więc w populacji szerszej niż wnioskowana.

Dodatkowo, w ramach analizy wnioskodawcy opisano wyniki opracowania Mann 2018, przedstawiającego porównanie pośrednie z dostosowaniem ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie u pacjentów z NDRP i z mutacją T790M genu EGFR, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem TKI EGFR. Porównanie pośrednie przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań jednoramiennych AURA 2 i AURA ext (ozymertynib) oraz z badania RCT IMPRESS (ramię chemioterapii). Należy zaznaczyć, że wszyscy chorzy z ramienia chemioterapii leczenia byli w ramach II linii, zaś w ramieniu ozymertynibu ok. 30% i 70% stosowało ozymertynib odpowiednio w II i III linii.

Szczegóły opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 13 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

**Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badanie RCT</b>			
<b>Nie 2018</b> [NCT 02959749]  <u>Źródło finansowania:</u> National Health and Family Planning Commission of Peoples Republic of China, Medical Technology Research Center for Health Development Grants W2012FZ007(YJ)	Wieloośrodkowe (3 ośrodki), otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy.  <u>Randomizacja:</u> komputerowa, w stosunku 1:1.  <u>Zaślepienie:</u> brak.  <u>Typ hipotezy:</u> superiority.  <u>Okres obserwacji:</u> data odcięcia 30 maja 2016 r.; dla analizy OS – 15.02.2017 r.  <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupa badana: ozymertynib w dawce 80 mg raz na dobę<sup>^</sup>;</li> <li>- Grupa kontrolna: docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu oraz bewacyzumab w dawce 7,5 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu, co 21 dni<sup>^^</sup></li> </ul> <u>Czas leczenia:</u> do wystąpienia progresji definiowanej przez kryteria	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NDRP;</li> <li>- obecność mutacji T790M genu EGFR;</li> <li>- oczekiwana długość życia co najmniej 3 miesiące w momencie rejestracji do badania;</li> <li>- wiek 18-80 lat;</li> <li>- stan sprawności wg ECOG <math>\leq</math>2;</li> <li>- prawidłowa czynność hematologiczna, wątroby i nerek;</li> <li>- niepowodzenie leczenia z zastosowaniem TKI EGFR (gefityn b lub erlotynib) i chemioterapii (paklitaksel + karboplatyna/cisplatyna lub</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Przeżycie wolne od progresji (PFS);</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>- Odpowiedź na leczenie;</li> <li>- jakość życia;</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul> Krzywe PFS i OS oceniano w populacji <i>intention-to-treat</i> (ITT). Odpowiedź na leczenie i profil bezpieczeństwa oceniano w wśród pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Wg

<sup>3</sup> Zlecenie w BIP AOTMiT nr [037/2017](#)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>RECIST 1.1 lub do zmiany statusu ECOG na 3 pkt. lub na prośbę pacjenta/lekarza lub do wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych bądź zgonu.</p> <p><u>Cross-over:</u> przejście z grupy kontrolnej do grupy ozymertyn bu było dozwolone w przypadku wystąpienia progresji choroby lub gdy lekarz uznał, że stan pacjenta tego wymaga.</p>	<p>pemetrekseid + karboplatyna/cisplatyna), w dowolnej kolejności;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie miejscowe zakończone co najmniej 4 tygodnie przed wykonaniem wyjściowego badania obrazowego;</li> <li>- obecność co najmniej jednej zmiany mierzalnej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uprzednie zastosowanie tyko jednej linii leczenia (TKI EGFR lub chemioterapia);</li> <li>- wcześniejsze stosowanie TKI EGFR trzeciej generacji</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (N=147)</u> Grupa ozymertynibu: n=74 Grupa docetaksel+bewacyzumab: n=73</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> Grupa ozymertynibu: 1 pacjent nie rozpoczął leczenia, udział w badaniu przerwało 15 osób (1 pacjent z powodu biegunki III stopnia, w pozostałych przypadkach nastąpił zgon pacjenta); Grupa docetaksel+bewacyzumab: 1 pacjent wycofał się z udziału w badaniu, 16 pacjentów przerwało udział w badaniu (1 pacjent z powodu nieprawidłowej funkcji wątroby, 2 przypadku wycofania z udziału w badaniu oraz 13 przypadków zgonów</p>	<p>autorów badania, grupa ITT i FAS nie różniły się.</p>
<b>Badania jednoramienne</b>			
<p><b>AURA2</b> [NCT02094261], <b>AURAext<sup>s</sup></b> [NCT01802632] <i>Ahn 2019</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe (44 ośrodki w ramach AURA2 i 46 ośrodki w ramach AURAext), otwarte badania kliniczne II fazy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> dla punktów końcowych ocenianych wg RECIST data odcięcia to 1 listopada 2016 r., a mediana czasu leczenia ozymertyn bem wynosiła 16,4 miesiące (zakres: 0,0-29,7 miesiące); 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><u>Interwencja:</u> Ozymertynib w dawce 80 mg raz na dobę;</p> <p><u>Czas leczenia:</u> do wystąpienia progresji definiowanej przez kryteria RECIST 1.1 lub dyskontynuacji leczenia. Możliwa była kontynuacja leczenia po wystąpieniu progresji, jeśli wykazywana była korzyść kliniczna (na podstawie oceny badacza).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaawansowany NDRP z potwierdzoną obecnością mutacji aktywujących w genie EGFR;</li> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- stan sprawności wg skali WHO 0-1;</li> <li>- potwierdzona obecność mutacji T90M;</li> <li>- udokumentowana radiologiczna progresja po I linii leczenia z zastosowaniem TKI EGFR (kohorta II linia leczenia) lub progresja po co najmniej dwóch liniach leczenia, w tym co najmniej jednej złożonej z TKI EGFR (kohorta <math>\geq</math> III linia leczenia);</li> <li>- pacjenci z przerzutami w OUN mogli być kwalifikowani, jeśli były one bezobjawowe i nie wymagane było podawanie kortykosteroidów prze co najmniej ostatnie 4 tygodnie.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=411 - populacja FAS (ang. <i>full-analysis set</i>, włączeni pacjenci,</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na leczenie, ORR</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Przeżycie wolne od progresji, PFS,</li> <li>- Przeżycie całkowite, OS,</li> <li>- Czas trwania odpowiedzi, DoR,</li> <li>- Profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>ORR oceniano w populacji <i>evaluable-for-response-set</i>. Pozostałe punkty końcowe oceniano w populacji FAS.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku). N=398 - pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i dla których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie (ang. <i>evaluable-for-response</i> ).	

§ faza przedłużona badania AURA; ^ dozwolone były dwie redukcje dawki ozymertynibu, pierwsza do 80 mg podawanych co drugi dzień, a następnie do 40 mg co drugi dzień; ^^ dopuszczalne było dwukrotne zmniejszenie dawki, za każdym razem o 10%. Pacjentów wycofano z badania, jeśli konieczne było dalsze zmniejszenie dawki.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 19.4 AKL wnioskodawcy. Badanie AURA3 wraz z wynikami zostało opisane w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania, w tym badania niższej jakości, włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 19.4 – 19.6 AKL wnioskodawcy.

### **CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW**

Wyjściowa charakterystyka pacjentów uczestniczących w badaniu Nie 2018 była zbliżona pomiędzy grupami. Średni wiek badanych chorych wynosił ok. 49 lat i u przeważającej części z nich (93%) zdiagnozowano NDRP o typie gruczolowym. Około 68% badanych otrzymało wcześniej więcej niż 6 cykli chemioterapii. W ramach wcześniejszej chemioterapii większość pacjentów (65%) stosowało schemat złożony z paklitakselu skojarzonego z karboplatiną lub cisplatiną, zaś spośród zastosowanych TKI EGFR u ponad połowy chorych (59%) był to gefitynib. U 90% chorych oceniono stan sprawności według ECOG na 1. Szczegółowy przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 13. Charakterystyka demograficzna pacjentów z badania Nie 2018**

Parametr	Ozymertynib, N=74	Docetaksel + Bewacyzumab, N=73
Wiek, średnia [lata]	49,4 (11,9)	48,6 (12,2)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	21 (28,4)
	Kobiety	53 (71,6)
Typ histologiczny, n (%)	Rak gruczolowy	68 (91,9)
	Rak wie kokomórkowy	6 (8,1)
Liczba cykli chemioterapii, n (%)	3-6 cykli	25 (33,8)
	>6 cykli	49 (66,2)
Stosowane wcześniej schematy chemioterapii, n (%)	Karboplatyna/cisplatiną + pemetreksed	27 (36,5)
	Karboplatyna/cisplatiną + paklitaksel	47 (63,5)
Stosowane wcześniej TKI EGFR, n (%)	Gefityn b	46 (62,2)
	Erlotynib	28 (37,8)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	0
	1	66 (89,2)
	2	8 (10,8)
		6 (8,2)

W przypadku jednoramiennych badań AURA2 i AURAext, średni wiek pacjentów był wyższy niż w badaniu Nie 2018 i wynosił 62 lata. U niemal wszystkich chorych (96%) obecny był przerzutowy NDRP o typie gruczolowym. Większość pacjentów (69%) otrzymało uprzednio co najmniej dwie linie leczenia (kohorta III linia), zaś 31% osób stosowało tylko jedną linię leczenia przed przystąpieniem do badania (kohorta II linia). Wszyscy badani otrzymywali TKI EGFR w ramach poprzednich linii, przy czym najczęściej był to gefitynib (58%)

oraz erlotynib (57%). Chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny zastosowana była u 63% chorych. TKI EGFR bezpośrednio przed rozpoczęciem badania stosowało 77% badanych. Ponad połowa chorych (63%) miało oceniony stan sprawności według WHO na 1. Analizę poszczególnych parametrów prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 14. Charakterystyka demograficzna pacjentów z badań AURA2+AURAext – analiza zbiorcza**

Parametr		Wartość
Wiek [lata]	Średnia ± SD	62 ± 11
	Mediana (zakres)	63 (35-89)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	133 (32)
	Kobiety	278 (68)
Stan sprawności wg WHO, n (%)	0	151 (37)
	1	259 (63)
	2	1 (<1) <sup>&amp;</sup>
Typ histologiczny, n (%)	Rak gruczołowy <sup>#</sup>	395 (96)
	Rak płaskonabłonkowy	2 (<1)
	Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy	2 (<1)
	Inne	12 (3)
Klasyfikacja choroby, n (%)	Przerzutowa	395 (96)
	Miejscowo zaawansowana	16 (4)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)	Jedna	129 (31)
	Dwie lub więcej	282 (69)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	EGFR TKI	411 (100)
	Gefityn b	239 (58)
	Erlotynib	235 (57)
	Afatynib	74 (18)
	Afatynib + cetyksymab	7 (2)
	Dakomitynib	6 (1)
	Inne TKI EGFR	7 (2)
	TKI EGFR bezpośrednio przed badaniem (jako ostatnie leczenie)	317 (77)
Chemioterapia dwulekowa oparta o pochodne platyny	258 (63)	

<sup>&</sup> odchylenie od protokołu w badaniu AURAext, ponieważ kryteria kwalifikacji określono jako WHO 0-1; <sup>#</sup> kategoria ta obejmuje też nieokreślone (ang. not otherwise specified)

### DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH

**Tabela 15. Definicje wybranych punktów końcowych w badaniach Nie 2018 oraz AURA2+AURAext.**

Punkt końcowy	Definicja	
	Nie 2018	AURA2+AURAext*
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby, PFS (ang. <i>progression-free survival</i>)</b>	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.	Czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.
<b>Czas przeżycia całkowitego, OS (ang. <i>overall survival</i>)</b>	Czas od randomizacji do zgonu.	Czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do zgonu.
<b>Odpowiedź na leczenie</b>	<b>Obiektywna, ORR (ang. <i>objective response rate</i>)</b>	Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie lub częściową odpowiedzią na leczenia stwierdzoną podczas co najmniej 1 wizyty, która została potwierdzona co najmniej 4 tygodnie
	Odsetek pacjentów z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie.	



			później (na podstawie kryteriów RECIST 1.1)
	<b>Całkowita, CR (ang. complete response)</b>	Ustąpienie zmian mierzalnych	Ustąpienie zmian mierzalnych i brak nowych zmian.
	<b>Częściowa, PR (ang. partial response)</b>	Zmniejszenie o co najmniej 30% sumy wymiarów zmian mierzalnych względem wartości wyjściowej	Zmniejszenie o co najmniej 30% sumy wymiarów zmian mierzalnych względem wartości wyjściowej oraz brak nowych zmian.
	<b>Stabilna choroba, SD (ang. stable disease)</b>	Stały stan choroby	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca ani kryteriów odpowiedzi ani progresji.
	<b>Progresja choroby, PD (ang. progressive disease)</b>	Wzrost o co najmniej 20% sumy wymiarów zmian mierzalnych.	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą wcześniejszą sumą lub wystąpienie nowej zmiany
	<b>Czas trwania odpowiedzi, DoR (ang. duration of response)</b>	-	Czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

\* opracowano na podstawie Ahn 2019 oraz [AURA2](#) i [AURAext](#) (dostęp: 24.03.2021)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego dla badania Nie 2018 za pomocą narzędzia Cochrane – wyniki tej oceny przedstawiono poniżej.

**Tabela 16. Ocena badania RCT Nie 20118 wg Cochrane**

Kryteria oceny	Nie 2018
Generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
Utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
Zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko
Zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Wysokie ryzyko
Niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
Selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niejasne ryzyko*

\* Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu ryzyka

Badania jednoramienne AURA2 i AURAext oceniono zgodnie z kryteriami NICE. Badania te uzyskały 7 punktów na 8 możliwych (w przypadku obu badań jeden punkt odjęto za brak informacji o kolejnym włączaniu pacjentów do badania - szczególnie w rozdz. 19.10 AKL wnioskodawcy).

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 159-161 AKL wnioskodawcy):

##### ➤ Badanie Nie 2018:

- 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),

##### Komentarz Agencji:

W ramach badania Nie 2018 nie przeprowadzono analizy przeżycia całkowitego skorygowanej o wpływ cross-over, w związku z czym wnioskowanie na temat efektu w zakresie tego punktu końcowego jest ograniczone.

- brak precyzyjnych informacji o sposobie przeprowadzenia oceny jakości życia,

##### Komentarz Agencji:

Autorzy badania nie przedstawili zarówno metodyki oceny jakości życia pacjentów, ale także szczegółowych wyników w tym zakresie, poza informacją o braku różnic między grupami.

- 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,

#### Komentarz Agencji:

Autorzy publikacji Nie 2018 wskazują, że średni wiek badanych pacjentów był niższy niż w przypadku innych badań (ok. 49 lat). Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów za lata 2014-2016 na temat zachorowań i leczenia raka płuca ogółem wynika, że w Polsce większość zachorowań przypada po 65. roku życia (ok. 60%)<sup>4</sup>.

- badanie nie było sponsorowane przez Wnioskodawcę, w związku z czym dostęp do bardziej precyzyjnych danych oraz danych nieopublikowanych był niemożliwy.

#### ➤ Badania AURA2 i AURAext (analiza zbiorcza):

- 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.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Badanie Nie 2018 oceniało ozymertynib w populacji z mutacją T790M EGFR po dwóch liniach leczenia, a więc w populacji węższej niż wnioskowana – wniosek dotyczy zastosowania Tagrisso w trzeciej i dalszych liniach leczenia.

<sup>4</sup> [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak\\_pluca\\_2019.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Rak_pluca_2019.pdf) (dostęp: 31.03.2021)



- Pacjenci zakwalifikowani do badania Nie 2018 stosowali uprzednio wyłącznie TKI EGFR pierwszej generacji (erlotynib/ gefitynib), nie stosowali natomiast afatynibu (TKI EGFR 2. generacji), który w polskiej praktyce klinicznej jest dostępny w ramach pierwszej linii leczenia.
- Istnieje rozbieżność odnośnie raportowania wyników w zakresie OS w publikacji Nie 2018: autorzy publikacji podają, że mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion (co widać także na krzywych Kaplana-Meiera), zaś w innej części tekstu i w tabeli podsumowującej wyniki badania przedstawiane są wartości median OS.
- Autorzy Nie 2018 nie podali definicji populacji FAS, w ramach której szacowane były wyniki.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 158 AKL wnioskodawcy):

- 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 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 różnice w zakresie skuteczności leczenia pomiędzy ozymertynibem a docetaksel w skojarzeniu z bewacyzumabem są mniejsze niż ma to miejsce w rzeczywistości porównując ozymertynib względem docetakselu);

##### Komentarz Agencji:

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ozymertynib z wybranym komparatorem w leczeniu NDRP z obecnością mutacji T790M w III i dalszych liniach leczenia. Badanie RCT Nie 2018 porównywało OZM z docetaksel w skojarzeniu z bewacyzumabem, tj. ze schematem niefinansowanym aktualnie w Polsce, a także nie stanowiącym obecnej praktyki klinicznej według opinii ekspertów. Bewacyzumab nie jest także aktualnie zarejestrowany w UE w analizowanym wskazaniu. Na potrzeby niniejszej analizy autorzy analizy klinicznej założyli, że efekt ozymertynibu względem monochemioterapii jest co najmniej taki jak względem schematu docetaksel + bewacyzumab. Dla poparcia tego założenia, w odpowiedzi na wezwanie ws. wymagań minimalnych, wnioskodawca powołał się na retrospektywne badanie Kurishima 2017, w którym wskazano na większą skuteczność schematu docetaksel + bewacyzumab w II i dalszych liniach leczenia względem monoterapii docetaksel, ogółem w leczeniu NDRP (tj. w populacji szerszej niż wnioskowana).

- 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 , 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., gdzie docetaksel stosowano w skojarzeniu z bewacyzumabem, jednak należy zaznaczyć, że badanie Nie i wsp. 2018 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, 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.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

#### BADANIE RANDOMIZOWANE NIE 2018

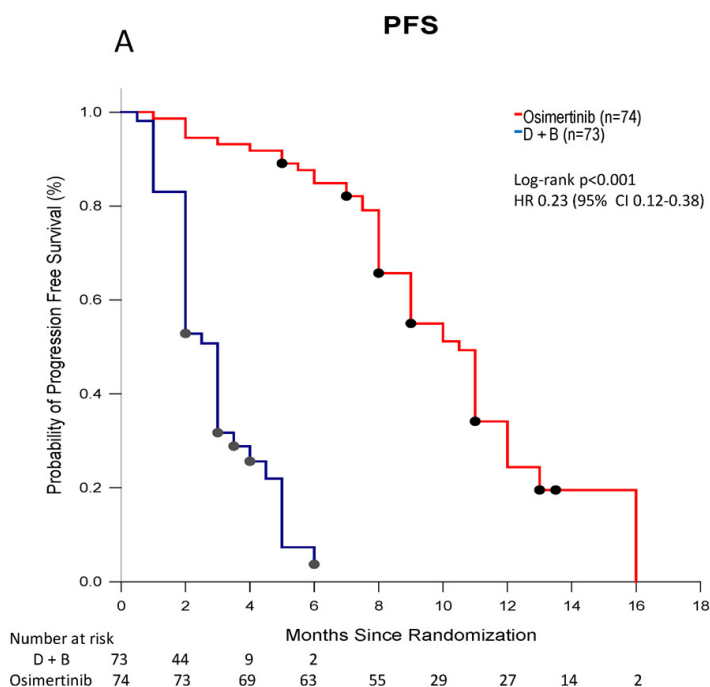
##### Przeżycie wolne od progresji

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim w badaniu Nie 2018 było przeżycie wolne od progresji choroby, wykazano, że stosowanie ozymertynibu względem schematu docetaksel i bewacyzumab wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS o 7,25 miesiąca. Mediany PFS w porównywanych ramionach wyniosły odpowiednio 10,20 miesięcy oraz 2,95 miesiące, zaś związana z tym redukcja ryzyka progresji lub zgonu wyniosła 77% (HR=0,23; 95%CI:0,12; 0,38). Wyniki przedstawia poniższa tabela oraz rycina.

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności w zakresie PFS – badanie Nie 2018**

Punkt końcowy	Ozymertynib, N=74 <sup>#</sup>	Docetaksel + bewacyzumab, N=73 <sup>#</sup>	HR [95% CI]	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji, PFS (mies.), mediana [95% CI]	10,20 [8,27;9,75]	2,95 [1,53;2,29]	<b>0,23 [0,12;0,38]</b>	<b>&lt;0,001</b>

<sup>#</sup> w publikacji referencyjnej wartości te podane były przy krzywych Kaplana-Meiera, z kolei w tabeli wyniosły odpowiednio 73 i 72 pacjentów (1 pacjent z gr. ozymertynibu nie rozpoczął leczenia, a 1 osoba z gr. D+B zrezygnowała)



**Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji – badanie Nie 2018**

##### Przeżycie całkowite

Obserwowane różnice w zakresie czasu przeżycia całkowitego nie były istotne statystycznie (HR=0,79; 95%CI: 0,38;1,61). Autorzy publikacji Nie 2018 wskazali, że w analizowanych ramionach mediana OS nie została osiągnięta, podając jednocześnie wartości median OS wynoszące 15,65 miesięcy oraz 15,29 miesięcy odpowiednio w grupie ozymertynibu i docetakselu + bewacyzumab.

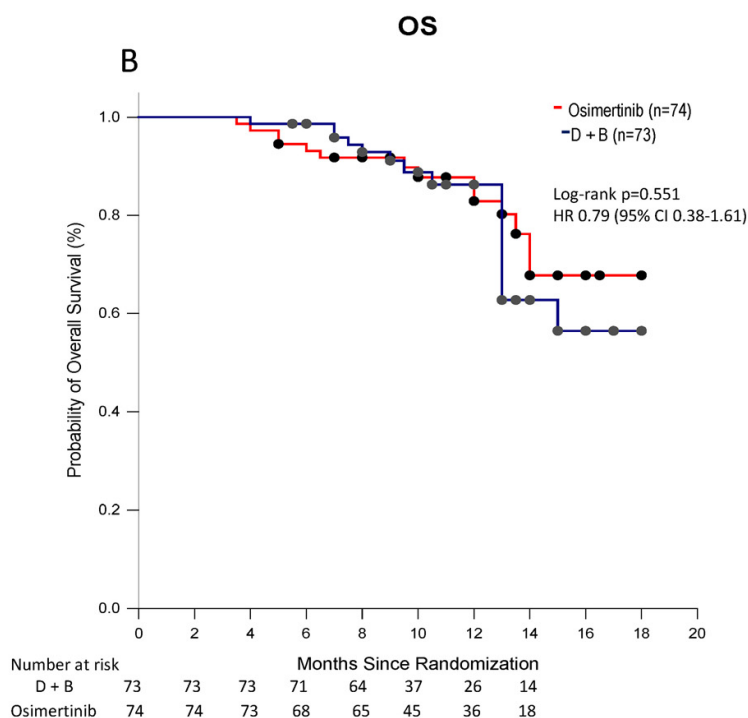
**Komentarz Agencji:**

Raportowanie wyników w zakresie OS w publikacji Nie 2018 wydaje się niejasne: autorzy publikacji podają, że mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion (co widać także na krzywych Kaplana-Meiera), zaś w innej części tekstu i w tabeli podsumowującej wyniki badania przedstawiane są wartości median OS.

Jak podają autorzy publikacji Nie 2018, wynik z zakresu OS może być zakłócony przez efekt przejścia pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia docetakselem i bewacyzumabem do grupy ozymertynibu (**cross-over**). Według informacji zawartych w publikacji źródłowej wszyscy pacjenci z progresją w ramieniu docetaksel+bewacyzumab przeszli do grupy leczonej ozymertynibem. Analiza OS uwzględniająca korektę wpływu cross-over na wyniki nie była dostępna.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności w zakresie OS – badanie Nie 2018**

Punkt końcowy	Ozymertynib, N=74	Docetaksel + bewacyzumab, N=73	HR [95% CI]	Wartość p
Przeżycie całkowite, OS (mies.), mediana [95% CI]	15,65 [10,35;11,96]	15,29 [9,86;11,25]	0,79 [0,38;1,61]	0,551

**Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego – badanie Nie 2018****Odpowiedź na leczenie**

W badaniu Nie 2018 wykazano istotną statystycznie przewagę ozymertynibu nad schematem docetaksel + bewacyzumab w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 61,6% vs. 8,3%) – przy czym w ramieniu ozymertynibu na ORR składała się głównie odpowiedź częściowa (58,9%), a w grupie docetaksel + bewacyzumab wyłącznie odpowiedź częściowa (tj. nie odnotowano przypadków odpowiedzi całkowitej). Różnice w zakresie częściowej odpowiedzi były istotne statystycznie, tak jak ryzyko wystąpienia progresji choroby. Szczegółowe wyniki prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie – badanie Nie 2018**

Punkt końcowy	Ozymertynib, N=73	Docetaksel + bewacyzumab, N=72	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH
Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR (CR+PR) - 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*	2 [2;3]

Punkt końcowy	Ozymertynib, N=73	Docetaksel + bewacyzumab, N=72	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH
Odpowiedź całkowita, CR - n (%)	2 (2,7)	0	Peto OR=7,4 [0,5;119,3]	0,162	-
Odpowiedź częściowa, PR - n (%)	43 (58,9)	6 (8,3)	<b>7,1 [3,4;15,5]</b>	<b>&lt;0,001*</b>	2 [2;3]
Stabilna choroba, SD - n (%)	19 (26,0)	25 (34,7)	0,7 [0,5;1,2]	>0,05	-
Progresja choroby, PD - n (%)	9 (12,3)	41 (56,9)	<b>0,2 [0,1;0,4]</b>	<b>&lt;0,05**</b>	2 [2;3]

\* dane z publikacji referencyjnej Nie 2018, wartość obliczona przez autorów analizy wnioskodawcy wynosiła <0,05; \*\* obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy

### Jakość życia

Brak szczegółowych danych dotyczących jakości życia pacjentów. W publikacji źródłowej podano wyłącznie, że nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi ramionami.

## BADANIA JEDNORAMIENNE AURA2 i AURAext – ANALIZA ZBIORCZA

### Odpowiedź na leczenie

W badaniach AURA2 i AURAext pierwszorzędnym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). Analiza zbiorcza tych dwóch badań wykazała, że odsetek pacjentów, którzy uzyskali ORR w ocenie niezależnej komisji wyniósł 66%, przy czym większość chorych uzyskało odpowiedź częściową (64%). Analiza w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, w której stosowany był ozymertynib wykazała, że wskaźniki ORR w kohorcie  $\geq$ III linia leczenia były zbliżone do wyników uzyskanych w kohorcie II linia leczenia: odpowiednio 69% vs. 73% w badaniu AURA2 oraz 61% vs. 62% w badaniu AURAext.

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie – badania AURA2 i AURAext (Ahn 2019), data odcięcia 01.11.2016**

Punkt końcowy	Kohorta		Ozymertynib	
			n/N	% [95% CI]
<b>Ocena BICR - populacja, u której możliwe było przeprowadzenie oceny</b>				
Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR	Ogółem – analiza zbiorcza		262/398	66% [61%;70%]
	AURA2 <sup>^</sup>	II linia	46/63	73% [60%;83%]
		$\geq$ III linia	94/136	69% [61%;77%]
	AURAext <sup>^^</sup>	II linia	38*/61	62% [49%;74%]
$\geq$ III linia		84*/137	61% [53%;70%]	
Odpowiedź całkowita, CR	Ogółem – analiza zbiorcza		8/398	2%
Odpowiedź częściowa, PR			254/398	64%
Stabilna choroba $\geq$ 6 tygodni, SD			99/398	25%
Progresja choroby, PD			35/398	9%
Brak możliwości oceny			2/398	<1%
<b>Ocena BICR – populacja FAS</b>				
Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR	Ogółem – analiza zbiorcza		263/411	64% [59%;69%]
<b>Ocena badacza – populacja FAS</b>				
Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR	Ogółem – analiza zbiorcza		299/411	73% [68%;77%]

BICR – zaślepiiony niezależny komitet oceniający; \* obliczenia wnioskodawcy na podstawie Yang 2017; <sup>^</sup>Goss 2016; <sup>^^</sup>Yang 2017

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Oszacowana mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) ogółem w badaniach AURA2 i AURAext wynosiła 12,3 miesiąca i była zbliżona do mediany DoR uzyskanej w podgrupie chorych  $\geq$ III linia leczenia (12,5 miesiąca) – obie ww. mediany były zaś wyższe niż mediana dla kohorty II linia leczenia (11,1 miesiące).

**Tabela 21. Czas trwania odpowiedzi na leczenie w badaniach AURA2 i AURAext w ocenie BICR – analiza zbiorcza (Ahn 2019)**

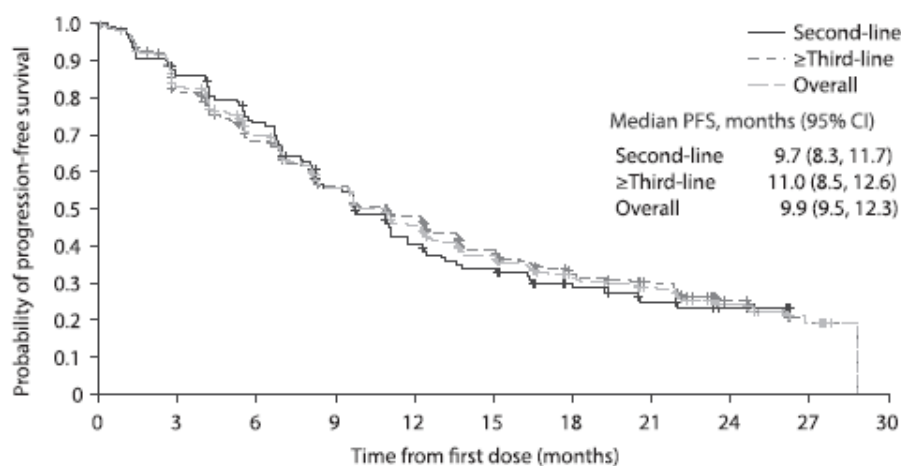
Punkt końcowy	Kohorta	Ozymertynib	
		N	Mediana [95%CI]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, DoR (miesiące)	Ogółem	262	12,3 [11,1; 13,8]
	II linia	85	11,1 [9,0; 15,1]
	$\geq$ III linia	177	12,5 [11,1; 15,1]

Przeżycie wolne od progresji

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupie  $\geq$ III linia leczenia badań AURA2 i AURAext wyniosła 11,0 miesiące i była wyższa niż mediana PFS oszacowana dla subpopulacji II linia leczenia (9,7 miesiąca) oraz dla populacji ogólnej (9,9 miesiąca).

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od progresji w badaniach AURA2 i AURAext – analiza zbiorcza (Ahn 2019), data odcięcia 01.11.2016**

Punkt końcowy	Kohorta	Ozymertynib	
		N	Mediana [95%CI]
Przeżycie wolne od progresji choroby, PFS (miesiące)	Ogółem	411	9,9 [9,5; 12,3]
	II linia	129	9,7 [8,3; 11,7]
	$\geq$ III linia	282	11,0 [8,5; 12,6]



No. of patients at risk

Second-line	129	109	90	63	44	36	24	18	14	
$\geq$ Third-line	282	222	179	138	112	85	64	56	36	12
Overall	411	331	269	201	156	121	88	74	50	12

**Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji – analiza zbiorcza badań AURA2 i AURAext; ocena BICR (Ahn 2019), data odcięcia 01.11.2016**

Odsetek pacjentów bez progresji choroby po 6, 12 i 24 miesiącach od rozpoczęcia badania wynosił odpowiednio 70%, 46% oraz 24%.

**Tabela 23. Odsetek pacjentów bez progresji w danym punkcie czasowym w badaniach AURA2 i AURAext – analiza zbiorcza (Ahn 2019)**

Punkt końcowy		Ozymertynib N=411
Odsetek pacjentów bez progresji choroby, n (%)	Po 6 miesiącach badania	288* (70%)
	Po 12 miesiącach badania	189* (46%)
	Po 24 miesiącach badania	99* (24%)

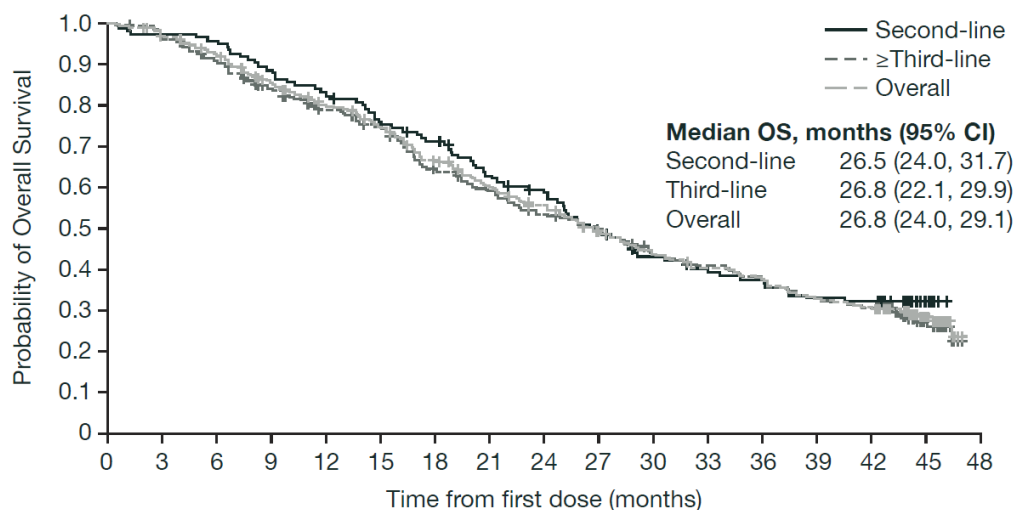
\* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

### Przeżycie całkowite

W badaniach AURA2 i AURAext mediany czasu przeżycia całkowitego oszacowane dla populacji ogólnej jak i w subpopulacjach wydzielonych ze względu na linię leczenia były zbliżone do siebie i wynosiły: 26,8 miesiący zarówno dla populacji całkowitej jak i dla kohorty  $\geq$ III linia oraz 26,5 miesiący dla podgrupy II linia leczenia.

**Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego w badaniach AURA2 i AURAext – analiza zbiorcza (Ahn 2019), data odcięcia 01.05.2018**

Punkt końcowy	Kohorta	Ozymertynib	
		N	Mediana [95%CI]
Przeżycie całkowite, OS (miesiące)	Ogółem	411	26,8 [24,0; 29,1]
	II linia	129	26,5 [24,0; 31,7]
	$\geq$ III linia	282	26,8 [22,1; 29,9]



No. of patients at risk

Second-line	129	123	121	112	105	95	88	76	70	59	47	43	40	35	34	7
$\geq$ Third-line	282	270	252	226	208	194	166	151	136	122	107	99	92	79	74	29
Overall	411	393	373	338	313	289	254	227	206	181	154	142	132	114	108	36

**Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego – analiza zbiorcza badań AURA2 i AURAext (data odcięcia 1 maja 2018 r., Ahn 2019), data odcięcia 01.05.2018**

Odsetki pacjentów żyjących w poszczególnych punktach, tj. w 12, 24 i 36 miesiącu badania, były zbliżone pomiędzy populacją ogólną a podgrupami wyodrębnionymi ze względu na linię leczenia. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.



**Tabela 25. Odsetek żyjących pacjentów w danym punkcie czasowym w badaniach AURA2 i AURAext – analiza zbiorcza (Ahn 2019)**

Punkt końcowy		Kohorta	Ozymertynib N=411
Odsetek żyjących pacjentów, % [95%CI]	Po 12 miesiącach badania	Ogółem	80% [75%; 83%]
		II linia	83% [75%; 88%]
		≥III linia	78% [73%; 83%]
	Po 24 miesiącach badania	Ogółem	55% [50%; 60%]
		II linia	59% [50%; 67%]
		≥III linia	53% [47%; 59%]
	Po 36 miesiącach badania	Ogółem	37% [32%; 42%]
		II linia	37% [29%; 46%]
		≥III linia	37% [32%; 43%]

### Jakość życia

W publikacji Ahn 2019 dotyczącej zbiorczej analizy badań AURA2 i AURAext nie przedstawiono wyników z zakresu jakości życia chorych.

W badaniach tych jakość życia oceniana była za pomocą kwestionariusza QLQ-LC13 (ang. Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13) i EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30*).

Zgodnie z publikacją Goss 2016 dla badania AURA2, u co najmniej trzech czwartych pacjentów stwierdzono poprawę lub stabilizację w zakresie nasilenia kluczowych objawów raka płuca (QLQ-LC13; n=85) oraz w domenach dotyczących funkcjonowania w 54. tygodniu badania (QLQ-C30; n=90). Symptom, dla którego największy odsetek badanych zgłosił poprawę dotyczył bólu w klatce piersiowej (91%). Jedyną domeną, w zakresie której ponad jedna czwarta chorych raportowała pogorszenie była biegunka (28%).

Również w badaniu AURAext (publikacja Yang 2017) wykazano utrzymującą się poprawę w zakresie kluczowych objawów raka płuca, w tym duszności, kaszlu, bólu w klatce piersiowej oraz bólu ramienia lub barku. Odnotowano także stałą poprawę pod względem ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania fizycznego.

Szczegółowe wyniki w zakresie jakości życia oraz pozostałych punktów końcowych znajdują się w rozdz. 7.1. AKL wnioskodawcy.

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### BADANIE RANDOMIZOWANE NIE 2018

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ozymertynibu były wysypka lub trądzik (35,6%), suchość skóry (28,8%) oraz biegunka (26%) i ich częstość była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 1,4%; 1,4% i 6,9%). Z kolei wśród leczonych docetakselem i bewacyzumabem najczęściej raportowana była anoreksja (86,1%), łysienie (77,8%) oraz nudności (76,4%). Szczegółowe dane z zakresu bezpieczeństwa w badaniu Nie 2018 zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Zdarzenia niepożądane obserwowane w badaniu Nie 2018**

Zdarzenie niepożądane	Wszystkich stopni			Stopnia 3 lub 4		
	Ozymertynib, N=73	Docetaksel + bewacyzumab, N=72	Wartość p	Ozymertynib, N=73	Docetaksel + bewacyzumab, N=72	Wartość p
Wysypka lub trądzik	26 (35,6)	1 (1,4)	<0,001	0 (0)	0 (0)	-
Biegunka	19 (26,0)	5 (6,9)	0,004	2 (2,7)	1 (1,4)	0,990
Suchość skóry	21 (28,8)	1 (1,4)	<0,001	0 (0)	0 (0)	-
Anoreksja	16 (21,9)	62 (86,1)	<0,001	0 (0)	9 (12,5)	0,005
Nudności	8 (11,0)	55 (76,4)	<0,001	0 (0)	6 (8,3)	0,036
Wymioty	1 (1,4)	18 (25,0)	<0,001	0 (0)	2 (2,8)	0,470

Zdarzenie niepożądane	Wszystkich stopni			Stopnia 3 lub 4		
	Ozymertynib, N=73	Docetaksel + bewacyzumab, N=72	Wartość p	Ozymertynib, N=73	Docetaksel + bewacyzumab, N=72	Wartość p
Zaparcie	3 (4,1)	10 (13,9)	0,077	0 (0)	5 (6,9)	0,066
Łysienie	1 (1,4)	56 (77,8)	<0,001	0 (0)	11 (15,3)	0,002
Neutropenia	1 (1,4)	43 (59,7)	<0,001	0 (0)	7 (9,7)	0,019
Niedokrwistość	0 (0)	4 (5,6)	0,125	0 (0)	0 (0)	-
Śródmiąższowa choroba płuc	2 (2,7)	0 (0)	0,483	1 (1,4)	0 (0)	0,994
Wydłużenie odcinka QT	5 (6,8)	0 (0)	0,071	0 (0)	0 (0)	-

### BADANIA JEDNORAMIENNE AURA2 i AURAext – ANALIZA ZBIORCZA

Ogółem w badaniach AURA2 i AURAext zdarzenia niepożądane wystąpiły u niemal wszystkich chorych (99%), z czego zdarzenia co najmniej 3. stopnia stanowiły 46%. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: biegunka (49%), wysypka (49%) oraz suchość skóry (36%). Wymienione powyżej zdarzenia były także najczęściej zgłaszane jako te możliwie związane z leczeniem, których odsetek ogółem wyniósł 89%, większość jednak miała łagodne nasilenie (1. lub 2. stopnia).

**Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych zbiorczych z badań AURA2 i AURAext (Ahn 2019, supplement) – populacja FAS, data odcięcia 01.05.2018**

Zdarzenie niepożądane	Analiza zbiorcza N=411, n (%)	
Zdarzenia niepożądane	Wszystkich stopni	408 (99)
	≥3 stopnia	191 (46)
Zdarzenia niepożądane mogące mieć związek z zastosowanym leczeniem	Wszystkich stopni	367 (89)
	≥3 stopnia	65 (16)
Przerwa w leczeniu z powodu zdarzeń niepożądanych		115 (28)
Redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych		18 (4)
Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	ogółem	38 (9)
	zdarzenia mogące mieć związek z leczeniem	19 (5)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	jakikolwiek*	162 (39)
	mogące mieć związek z leczeniem	30 (7)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	jakikolwiek	24 (6)
	mogące mieć związek z leczeniem	4 (1)

\* obejmowały także ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

**Tabela 28. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u ≥10% pacjentów - na podstawie danych zbiorczych z badań AURA2 i AURAext (Ahn 2019, supplement) – populacja FAS, data odcięcia 01.05.2018**

Zdarzenie niepożądane	Analiza zbiorcza N=411, n (%)	
	Ogółem	≥3 stopnia
Biegunka	202 (49)	5 (1)
Wysypka*	200 (49)	4 (1)
Suchość skóry *	147 (36)	0
Zanokcica *	140 (34)	0
Nudności	103 (25)	4 (1)



Zdarzenie niepożądane	Analiza zbiorcza N=411, n (%)	
	Ogółem	≥3 stopnia
Spadek apetytu	102 (25)	4 (1)
Zaparcie	100 (24)	2 (<1)
Kaszel	95 (23)	0
Ból pleców	83 (20)	4 (1)
Zmęczenie	77 (19)	2 (<1)
Świąd	74 (18)	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	59 (14)	5 (1)
Wymioty	69 (17)	4 (1)
Duszność	65 (16)	11 (3)
Ból głowy	65 (16)	2 (<1)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	58 (14)	1 (<1)
Ból stawów	52 (13)	0
Niedokrwistość	72 (18)	13 (3)
Zapalenie jamy ustnej	68 (17)	0
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	53 (13)	0
Bezsenna	50 (12)	0
Obrzęk obwodowy	49 (12)	1 (<1)
Ból mięśniowo-szkieletowy	46 (11)	1 (<1)
Skurcze mięśni	45 (11)	0
Gorączka	43 (10)	0
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	43 (10)	11 (3)
Trądzikopodobne zapalenie skóry	42 (10)	0
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	42 (10)	3 (1)
Zakażenie dróg moczowych	41 (10)	1 (<1)
<b>Zdarzenia niepożądane mogące mieć związek z leczeniem – ocena badacza</b>		
Wysypka*	174 (42)	4 (1)
Biegunka*	162 (39)	2 (<1)
Suchość skóry *	133 (32)	0 (0)
Zanokcica	133 (32)	0 (0)
Świąd	62 (15)	0 (0)
Zapalenie jamy ustnej	55 (13)	0 (0)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	47 (11)	3 (1)

\* obejmuje zgrupowane zdarzenia

U czternastu pacjentów wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc, z czego w 12 przypadkach przerwano stosowanie leczenia zgodnie z protokołem badania; u 1 pacjenta przerwano czasowo dawkowanie ozymertynibu, a u 1 pacjenta zmodyfikowano dawkowanie leku. W 6 przypadkach wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc pacjenci zostali wyleczeni, w 4 przypadkach choroba doprowadziła do zgonu.

Wydłużenie odstępu QT zgłoszono u 21 (5%) pacjentów, w tym u 18 (95%) pacjentów ta nieprawidłowość została opanowana podczas leczenia (ogółem ustąpiła u 19/21 pacjentów). W trakcie badania nie stwierdzono przypadków wystąpienia arytmii serca.

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 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 obrzęku 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.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioski z odnalezionych przez Analityków badań były zbliżone do wyników pozostałych badań niższej jakości opisanych przez wnioskodawcę (patrz rozdz. 11 AKL wnioskodawcy). Skrótowe zestawienie odnalezionych badań przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 29. Zestawienie dodatkowych badań odnalezionych przez Analityków Agencji**

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski
Xing 2020 (APOLLO)	Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe. Populacja: 38 pacjentów z NDRP i z potwierdzoną mutacją T790M EGFR, uprzednio leczeni TKI EGFR z obecnością przerzutów do OUN. 65,8% chorych trzymało uprzednio co najmniej 2 linie leczenia.	Mediana PFS = 8,4 miesiąca [95%CI: 5,5; 10,9] ORR = 39,4% [95%CI: 22,9; 57,9]	Ozymertynib wykazał silne działanie u chorych NRDP z dodatnim wynikiem testu EGFR T790M i z przerzutami do OUN.
Provencio 2021	Badanie wielośrodkowe, retrospektywne Populacja: 155 pacjentów z zaawansowanym NRDP z obecnością mutacji T790M EGFR. 43,9% pacjentów otrzymało ozymertynib w $\geq$ III linii leczenia	ORR= 46,7% ( $\geq$ I linia) vs. 53,6% ( $\geq$ III linia) – p=0,482; Mediana PFS: ogółem 9,4 mies. [95% CI: 7,3; 11,6] brak różnic istotnych statystycznie między grupami $>$ I linia vs. $>$ III linia (p=0,113) Mediana OS: ogółem =17,3 mies. [95% CI: 13,4; 21,3]. brak różnic istotnych statystycznie między grupami $<$ II linia vs. $>$ III linia (p=0,392)	Ozymertynib wykazał wysoką aktywność u chorych uprzednio leczonych z zaawansowanym NRDP z mutacją T790M EGFR, przy występowaniu zdarzeń niepożądanych, które były możliwe do opanowania.
Wróblewska 2020	Badanie retrospektywne wielośrodkowe Populacja: 32 pacjentów z NDRP, wcześniej leczeni, z obecnością mutacji T790M. 41% pacjentów stosowało ozymertynib w $\geq$ III linii leczenia	Mediana OS: II linia 27,4 mies; $\geq$ III linia 9,9 mies. (p=0,088) PFS: Linia leczenia nie miała wpływu na PFS (brak szczegółowych wyników)	Uzyskane wyniki potwierdzają wartość ozymertynibu w terapii pacjentów z wcześniej leczonym NRDP z mutacją EGFR T790M. Korzyść kliniczna była widoczna u pacjentów z przerzutami do mózgu i umiarkowanym stanem sprawności.
Stratmann 2018	Badanie retrospektywne wielośrodkowe Populacja: 51 pacjentów z zaawansowanym NRDP z mutacją T790M, uprzednio leczeni. 80,4% chorych otrzymało ozymertynib w $\geq$ III linii leczenia	ORR = 80,0% Mediana PFS: nie osiągnięto (estymowana mediana PFS 10,1 mies. [95%CI: 9,2; 11,0]) Mediana OS: nie osiągnięto	Wysoki odsetek odpowiedzi we wszystkich podgrupach, w tym wśród pacjentów ze słabym stanem sprawności i wieloma wcześniejszymi liniami leczenia potwierdził skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu.

NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### **Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tagrisso**

w ChPL Tagrisso przedstawiono zbiorczą analizę bezpieczeństwa wśród 1142 pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR, którzy przyjmowali produkt leczniczy TAGRISSO w dawce 80 mg na dobę w badaniach FLAURA, AURA3, AURAext, AURA2 i 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 nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Do zdarzeń zgłaszanych przez pacjentów bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należały: biegunka, zapalenie jamy ustnej, wysypka, suchość skóry, zanokcica, świąd oraz zmniejszenie liczby płytek krwi, leukocytów, limfocytów i neutrofilii.

**Tabela 30. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych FLAURA i AURA<sup>a</sup>**

Klasa układów i narządów MedDRA SOC	Nazwa wg MedDRA	Kategoria CIOMS/ Łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE) <sup>b</sup>	Częstość występowania w stopniu 3 lub wyższym wg CTCAE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowa choroba płuc <sup>c</sup>	Często (3,9%) <sup>d</sup>	1,5%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często (49%)	1,2%
	Zapalenie jamy ustnej	Bardzo często (20%)	0,2%
Zaburzenia oka	Zapalenie rogówki <sup>e</sup>	Niezbyt często (0,7%)	0,1%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>f</sup>	Bardzo często (47%)	0,9%
	Suchość skóry <sup>g</sup>	Bardzo często (33%)	0,1%
	Zanokcica <sup>h</sup>	Bardzo często (31%)	0,3%
	Świąd <sup>i</sup>	Bardzo często (17%)	0,1%
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT <sup>j</sup>	Niezbyt często (0,9%)	
Wyniki badań laboratoryjnych przedstawione jako zmiana stopnia nasilenia wg CTCAE	Zmniejszenie liczby płytek krwi <sup>k</sup>	Bardzo często (54%)	1,6%
	Zmniejszenie liczby leukocytów <sup>k</sup>	Bardzo często (68%)	1,5%
	Zmniejszenie liczby limfocytów <sup>k</sup>	Bardzo często (67%)	7,2%
	Zmniejszenie liczby neutrofilii <sup>k</sup>	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<sup>®</sup> 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 skóry; 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, bruzdy 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 odchyleń od normy w badaniach laboratoryjnych, a nie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych.

### 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).

### **Komunikaty FDA, URPL, EMA**

Na stronach agencji URPL i EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających ozymertynib.

Informacje odnalezione na stronach FDA są zasadniczo zbieżne z tymi przedstawionymi w ChPL Tagrisso. Dodatkowy komunikat zidentyfikowany przez wnioskodawcę zawierał informację, 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).

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była 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*).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono m.in. dwa pierwotne badania z randomizacją: Nie 2018 oraz AURA3, a także dwa badania jednoramienne: AURA2 i AURAext.

- **Nie 2018** – randomizowane badanie kliniczne III fazy, porównujące ozymertynib z docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem w III linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie *EGFR* (pacjenci po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych terapii w schemacie TKI *EGFR* → chemioterapia lub chemioterapia → TKI *EGFR*);
- **AURA3** – randomizowane badanie kliniczne III fazy, porównujące ozymertynib względem chemioterapii dwulekowej z zastosowaniem pochodnych platyny (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) w II linii leczenia. Do badania kwalifikowano chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M *EGFR* z niepowodzeniem podczas lub po zastosowaniu inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) *EGFR*;
- **AURA2 i AURAext** – analiza zbiorcza dwóch jednoramiennych badań klinicznych II fazy, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M *EGFR*, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującej stosowanie TKI *EGFR*. Trzydzieści jeden procent (31%) pacjentów otrzymywało uprzednio 1 linię leczenia (tylko leczenie z zastosowaniem TKI *EGFR*), zaś 69% pacjentów otrzymało uprzednio 2 lub więcej linii leczenia. Wyniki prezentowane były z wyszczególnieniem dwóch kohort: II linia leczenia oraz  $\geq$ III linia leczenia.

**Badanie AURA3 odnosi się do zastosowania ozymertynibu w II linii leczenia, tj. w linii wcześniejszej niż wnioskowane wskazanie. Ponadto badanie to stanowiło podstawę oceny produktu leczniczego Tagrisso w 2017 r. Mając na uwadze powyższe, odstąpiono od przedstawiania badania AURA3 w niniejszej analizie.**

#### Wyniki

##### ❖ Analiza skuteczności

##### Przeżycie wolne od progresji

###### ➤ Nie 2018:

W zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, jakim w badaniu Nie 2018 było przeżycie wolne od progresji choroby, wykazano, że stosowanie ozymertynibu względem schematu docetaksel i bewacyzumab wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS o 7,25 miesiąca. Mediany PFS w porównywanych ramionach wyniosły odpowiednio 10,20 miesiące oraz 2,95 miesiące, zaś związana z tym redukcja ryzyka progresji lub zgonu wyniosła 77% (HR=0,23; 95%CI:0,12; 0,38).

###### ➤ AURA2, AURAext:

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupie  $\geq$ III linia leczenia badań AURA2 i AURAext wyniosła 11,0 miesiące i była wyższa niż mediana PFS oszacowana dla subpopulacji II linia leczenia (9,7 miesiąca) oraz dla populacji ogólnej (9,9 miesiąca).

##### Przeżycie całkowite

###### ➤ Nie 2018:

Obserwowane różnice w zakresie czasu przeżycia całkowitego nie były istotne statystycznie (HR=0,79; 95%CI: 0,38;1,61). Autorzy publikacji Nie 2018 wskazali, że w analizowanych ramionach mediana OS nie została osiągnięta, podając jednocześnie wartości median OS wynoszące 15,65 miesiące oraz 15,29 miesiące odpowiednio w grupie ozymertynibu i docetakselu + bewacyzumab.

Jak podają autorzy publikacji Nie 2018, wynik z zakresu OS może być zakłócony przez efekt przejścia pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia docetakselem i bewacyzumabem do grupy ozymertynibu (**cross-over**).

###### ➤ AURA2, AURAext:

W badaniach\_AURA2 i AURAext mediany czasu przeżycia całkowitego oszacowane dla populacji ogólnej jak i w subpopulacjach wydzielonych ze względu na linię leczenia były zbliżone do siebie i wyniosły:



26,8 miesiący zarówno dla populacji całkowitej jak i dla kohorty  $\geq$ III linia oraz 26,5 miesiący dla podgrupy II linia leczenia.

### Odpowiedź na leczenie

#### ➤ Nie 2018:

W badaniu Nie 2018 wykazano istotną statystycznie przewagę ozymertynibu nad schematem docetaksel + bewacyzumab w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 61,6% vs. 8,3%; RR=7,4 [95%CI:3,5;16,2]).

#### ➤ AURA2, AURAext:

W badaniach AURA2 i AURAext obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) była pierwszorzędownym punktem końcowym. Analiza zbiorcza tych dwóch badań wykazała, że odsetek pacjentów, którzy uzyskali ORR w ocenie niezależnej komisji wyniósł 66%, przy czym większość chorych uzyskało odpowiedź częściową (64%).

Analiza w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, w której stosowany był ozymertynib wykazała, że wskaźniki ORR w kohorcie  $\geq$ III linia leczenia były zbliżone do wyników uzyskanych w kohorcie II linia leczenia: odpowiednio 69% vs. 73% w badaniu AURA2 oraz 61% vs. 62% w badaniu AURAext.

### Jakość życia

#### ➤ Nie 2018:

Brak szczegółowych danych dotyczących jakości życia pacjentów. W publikacji źródłowej podano jedynie, że nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi ramionami.

#### ➤ AURA2, AURAext:

W publikacji Ahn 2019 dotyczącej zbiorczej analizy badań AURA2 i AURAext nie przedstawiono wyników z zakresu jakości życia chorych.

Zgodnie z publikacją Goss 2016 dla badania AURA2, u co najmniej trzech czwartych pacjentów stwierdzono poprawę lub stabilizację w zakresie nasilenia kluczowych objawów raka płuca oraz w domenach dotyczących funkcjonowania w 54. tygodniu badania. Symptom, dla którego największy odsetek badanych zgłosił poprawę dotyczył bólu w klatce piersiowej (91%). Jedyną domeną, w zakresie której ponad jedna czwarta chorych raportowała pogorszenie była biegunka (28%).

Również w badaniu AURAext (publikacja Yang 2017) wykazano utrzymującą się poprawę w zakresie kluczowych objawów raka płuca

#### ❖ **Analiza bezpieczeństwa**

#### ➤ Nie 2018:

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ozymertynibu były wysypka lub trądzik (35,6%), suchość skóry (28,8%) oraz biegunka (26%) i ich częstość była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 1,4%; 1,4% i 6,9%). Z kolei wśród leczonych docetakselem i bewacyzumabem najczęściej raportowana była anoreksja (86,1%), łysienie (77,8%) oraz nudności (76,4%).

#### ➤ AURA2, AURAext:

Ogółem w badaniach AURA2 i AURAext zdarzenia niepożądane wystąpiły u niemal wszystkich chorych (99%), z czego zdarzenia co najmniej 3. stopnia stanowiły 46%. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: biegunka (49%), wysypka (49%) oraz suchość skóry (36%). Wymienione powyżej zdarzenia były także najczęściej zgłaszane jako te możliwie związane z leczeniem, których odsetek ogółem wyniósł 89%, większość jednak miała łagodne nasilenie (1. lub 2. stopnia).

Dodatkowo, w ramach analizy wnioskodawcy opisano wyniki opracowania Mann 2018, przedstawiającego porównanie pośrednie z dostosowaniem ozymertynibu względem dwulekowej chemioterapii opartej na platynie u pacjentów z NDRP i z mutacją T790M genu EGFR, u których wystąpiła progresja po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem TKI EGFR. Porównanie pośrednie przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań jednoramiennych AURA 2 i AURA ext (ozymertynib) oraz z badania RCT IMPRESS (ramię chemioterapii). W celu zrównoważenia porównywanych kohort pod względem wyjściowych parametrów, autorzy publikacji przeprowadzili proces dostosowania techniką *propensity score matching*. Ostatecznie uwzględniono 288 z 405 pacjentów w grupie ozymertynibu, a 53 z 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). Należy zaznaczyć, że wszyscy chorzy



z ramienia chemioterapii leczenia byli w ramach II linii, zaś w ramieniu ozymertynibu ok. 30% i 70% stosowało ozymertynib odpowiednio w II i III linii. Wyniki porównania pośredniego 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) oraz wiązało się również z uzyskaniem większej poprawy w zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR: 64,3% vs. 33,3%; OR= 5,31, 95% CI: 2,47-11,40,  $p<0,001$ ) i przeżycia całkowitego (HR = 0,412, 95% CI: 0,273–0,622,  $p<0,0001$ ; mediana OS: nie osiągnięto vs. 14,1 miesiący).

W związku z brakiem badań porównujących wnioskowaną technologię z wybranym komparatorem, tj. chemioterapią jednofarmakową, wnioskodawca przeprowadził dodatkowe wyszukiwanie badań, w ramach których dostępne były wyniki dla monochemioterapii. Opisano łącznie trzy badania, przy czym jedno z nich dotyczyło leczenia II linii, a więc niezgodnej z analizowanym wskazaniem. W związku z tym poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z dwóch badań obejmujących zastosowanie chemioterapii jednofarmakowej w co najmniej III linii leczenia pacjentów z NDRP. Należy zaznaczyć, że w badaniach tych nie analizowano obecności mutacji T790M. W badaniach Schuller 2015 i Zhou 2014 wykazano, że stosowanie chemioterapii jednofarmakowej w  $\geq$ III linii leczenia NDRP wiązało się z uzyskaniem mediany PFS wynoszącej od 2,8 do 9,49 miesięcy. Mediana OS wynosiła 12,2 miesiący (wg Zhou 2014 ok. 3 lata, ale liczona była od diagnozy). Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wynosił od 13,2% do 24,59%. Szczegółowa analiza ww. badań znajduje się w rozdz. 9 AKL wnioskodawcy.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w III lub kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (ze względu na przywołane w analizie klinicznej różnice w efektywności porównywanych substancji czynnych).

##### Porównywane interwencje

OZM w dawce 80 mg dziennie podawany doustnie (w analizie uwzględniono względną intensywność dawkowania ang. Relative Dose Intensity, RDI określone na podstawie danych NFZ DGL) vs. chemioterapię - CTH (schematy oparte na monoterapii: docetaksel, pemetreksad, gemcytabina i winorelbina). W analizie przyjęto, że średnia powierzchnia ciała pacjentów z NDRP wynosi 1,68 m<sup>2</sup>

Tabela 31. Schematy dawkowania leków podawanych w ramach komparatora

Substancja	Przyjęta liczba cykli leczenia	Długość cyklu [tyg.]	Liczba podań w cyklu	Dawka [mg/m <sup>2</sup> ]
DOC	5	3	1	75 mg/m <sup>2</sup>
PMX	6	3	1	500 mg/m <sup>2</sup>
GEM	6	3	1	1000 mg/m <sup>2</sup>
WIN	6	4	1	30 mg/m <sup>2</sup>

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

##### Horizont czasowy

15-letni (w praktyce dożywotni, modelowanie kończy się w momencie, w którym pozostało przy życiu 1,42% kohorty w grupie ozymertynibu oraz 0,02% w grupie chemioterapii).

##### Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych

##### Model

W celu porównania opłacalności OZM vs CTH wykonano model Markowa w programie MS Excel. Wnioskodawca dostosował do wnioskowanego wskazania model wykorzystany na potrzeby wniosku refundacyjnego dla ozymertynibu w II linii leczenia i ocenionego w AWA nr OT.4351.7.2017.

Model opiera się o analizę przeżycia gdzie czas przebywania w poszczególnych stanach zdrowia jest determinowany przez ekstrapolowane krzywe przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Na podstawie tych krzywych określono dla każdego punktu czasowego symulacji:

- odsetek pacjentów żyjących przed progresją choroby (estymator PFS),

- odsetek zgonów (1 – estymator OS),
- odsetek pacjentów żyjących po progresji choroby (estymator OS – estymator PFS).

W modelu wyróżniono 3 stany zdrowia: „przed progresją”, „po progresji choroby” i „zgon”. Zdarzenia te są postępujące, wzajemnie się wykluczają i są nieodwracalne. Do każdego stanu przypisano użyteczność stanu zdrowia oraz koszty.

Długość cyklu modelu wynosi 1 miesiąc. W modelu zastosowano również korektę połowy cyklu.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Charakterystyka pacjentów/Inne założenia

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, do leczenia OZM w ramach trzeciej i kolejnych linii, kwalifikującą się chorzy dorośli z zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR, u których doszło do progresji po zastosowaniu leczenia.

Przyjętą w modelu masę ciała (61,9 kg) i wzrost (161,6 cm) określono na podstawie badania AURA3. Średnią masę ciała i wzrost wykorzystano do wyliczenia średniej powierzchni ciała chorych (1,667 m<sup>2</sup>).

### Efektywność interwencji

Dane dotyczące efektywności (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych) dla OZM i CTH uzyskano na podstawie badania Nie 2018.

Przeżycie pacjentów i przeżycie wolne od progresji choroby modelowano z wykorzystaniem krzywych parametrycznych. W analizie OS i PFS dla porównywanych interwencji wykorzystano niezależne modele przeżycia dla OZM oraz CTH. Wybór najlepiej dopasowanego parametrycznego modelu PFS i OS oparto o wartości wag Akaike (obliczony na podstawie parametru AIC skorygowanego o liczbę obserwacji) oraz wizualnego dopasowania. W analizie podstawowej dla krzywych OS dobrano rozkład log-normalny i log-logistyczny (odpowiednio dla OZM i CTH), natomiast dla krzywych PFS dobrano rozkład Weibull i log-normalny (odpowiednio dla OZM i CTH).

Wymodelowane krzywe OS i PFS dla OZM i CTH w dożywotnim horyzoncie czasowym przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „3.5.1. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI (PFS) I PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)”.

### Czas leczenia w programie

Czas leczenia OZM przyjęto na podstawie PFS z badania Nie 2018, czyli jest on zdefiniowany przebiegiem odpowiedniej krzywej Kaplana-Meiera (leczenie trwa do wystąpienia progresji), przy czym dla CTH maksymalny czas leczenia określono na 5-6 cykli.

Należy jednak podkreślić, że wnioskowany program lekowy umożliwia stosowanie OZM również po progresji choroby – kryterium zakończenia udziału w programie: „wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1 z wyjątkiem wystąpienia oligoprogresji i jednoczesnej kontroli pozostałych zmian możliwa jest kontynuacja leczenia z wykorzystaniem ozymertynibu po zastosowaniu miejscowego postępowania (radioterapia, chirurgia)”.

W scenariuszu DSA 22 analizy wrażliwości testowano obok skuteczności (OS/PFS) na podstawie badania AURA3, także stosowanie OZM po wystąpieniu progresji choroby u 3,5% pacjentów. Wnioskodawca wspominał o dodatkowych obliczeniach nie ujętych w analizie wrażliwości, gdzie testowano stosowanie OZM po progresji, przyjmując czas leczenia na podstawie funkcji czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) z badania AURA3 przy dodatkowym założeniu, że taka sytuacja będzie dotyczyć 3,5% pacjentów. [redacted]

### Kolejna linia leczenia

W modelu uwzględniono możliwość dalszego leczenia chorych, u których wystąpiła progresja choroby. W analizie założono (na podstawie opinii jednego eksperta), że [redacted] pacjentów poddawanych będzie wyłącznie BSC, podczas gdy pozostali stosować będą chemioterapię. Opis stonowanych schematów CTH przedstawiono w analizie wnioskodawcy w rozdziale „3.5.3. KOLEJNE LINIE LECZENIA”.

## Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla OZM i CTH wyznaczono na podstawie badania Nie 2018. Uwzględniono jedynie zdarzenia stopnia 3 i wyższe. Zdarzenia niepożądane uwzględniono w modelu jednorazowo na początku horyzontu czasowego analizy.

## Użyteczności

Wartości użyteczności stanów zdrowia (bez progresji, progresja choroby) przyjęto na podstawie danych pacjentów leczonych w ramach II linii w badaniach AURA2/IMPRESS.

Dodatkowo w modelu uwzględniono też redukcję użyteczności związaną z zastosowaniem chemioterapii.

Przyjęte w analizie wartości użyteczności zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 32. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu**

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Przed progresją	0,805	Badania AURA2/IMPRESS Bertranou 2017
Progresja choroby	0,715	
Redukcja wagi użyteczności związana z zastosowaniem chemioterapii	0,062	Jiang SX 2019

## Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, w tym następujące kategorie kosztowe:

- Koszt OZM;

Przy szacowaniu kosztów substancji czynnych, dla ozymertynibu oparto się o dane wnioskodawcy.

- Koszt komparatorów (pemetreksed, gemcytabina, docetaksel, winorelbina);

Ceny leków stosowanych w ramieniu komparatora określono w oparciu o komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2020.

- Koszt podania i diagnostyki/ monitorowania porównywanych interwencji;

W analizie założono, że podanie OZM będzie rozliczane co miesiąc w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. Natomiast koszt monitorowania i diagnostyki terapii OZM przyjęto na podstawie kosztu świadczenia 5.08.08.0000011 „diagnostyka w programie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca” (jest to taki sam koszt jak w przypadku ozymertynibu stosowanego w I/II linii leczenia w ramach aktualnego programu B6).

Koszty podania i monitorowania chemioterapii określono odpowiednio na podstawie świadczeń 5.08.05.0000171 „hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie” (za każdy dzień podania leku w cyklu) i 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (co dwa miesiące).

- Koszt kolejnych linii leczenia;

Koszt kolejnych linii leczenia określono w sposób analogiczny do kosztu chemioterapii, korygując te wartości o odsetek pacjentów poddawanych chemioterapii w kolejnych liniach oraz ryzyko zgonu wśród pacjentów po progresji choroby.

- Koszt dodatkowej opieki medycznej;

Wśród pacjentów niestosujących chemioterapii w stanie „Po progresji” uwzględniono dodatkowo koszt najlepszej opieki wspomagającej (BSC). Dodatkowo w przypadku pacjentów umierających uwzględniono koszt opieki końca życia.

- Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono zgodnie ze sposobem oceny kosztów w analizach weryfikacyjnych AOTMiT (OT.4351.7.2017 i OT.4351.7.2019).

Przyjęte w analizie wartości kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 33. Koszty przyjęte w modelu**

Kategorie kosztowe	Ozymertynib	Chemioterapia
Koszt podania i monitorowania	108,16 zł i 327,25 zł na miesiąc	557,02 zł i 135,20 zł na cykl
Koszt badania genetycznego na obecność T790M		
Koszt dodatkowej opieki medycznej -> BSC	3 933,11 zł za 4 tygodnie	
Koszt dodatkowej opieki medycznej ->Koszt opieki końca życia	6 815,91 zł za 6 tygodni	
Koszt jednostkowy porównywanych Interwencji	AE wnioskodawcy – str. 63 /Tabela 17. „Parametry i założenia analizy podstawowej”.	
Koszt działań niepożądanych	AE wnioskodawcy – str. 58 /Tabela 15. „Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych”.	

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono [redacted] dla wnioskowanej technologii. Różnica pomiędzy tymi wariantami dotyczy wyłącznie kosztu wnioskowanej technologii oraz [redacted].

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ dla porównania OZM vs CTH.

**Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej [redacted]**

Parametr	OZM	Chemioterapia (CTH)
Koszt leku [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowite	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	2,13	1,14
Efekt [LYG]	2,88	1,58
Efekt inkrementalny [QALYG]	1,00	
Efekt inkrementalny [LYG]	1,29	
ICUR [zł/QALYG]	[redacted]	[redacted]

\* Koszt chemioterapii przed progresją;

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce chemioterapii jest [redacted] przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY/LYG (o odpowiednio 1,00/1,29). Oszacowany ICUR dla porównania OZM vs CTH wyniósł [redacted].

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

**W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem (badanie Nie 2018 porównuje wnioskowaną technologię z nierefundowanym komparatorem – docetaxel + bewacyzumab). Obliczenia Agencji dotyczące ceny zbytu netto Tarisso wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przedstawiono w rozdz. 5.3.4.

## 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

### Analiza deterministyczna

Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 3.8 „Metody analizy wrażliwości”.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała

- opcjonalnych rozkładów OS dla pacjentów stosujących OZM: uogólniona gamma i log-logistyczny - scenariusze DSA 30 i 31;
- wartości PFS/OS dla pacjentów stosujących chemioterapię na podstawie badania IMPRESS - scenariusz DSA 44;
- korekta wag użyteczności z II linii na poziomie raportowanym w badaniu przekrojowym Shen 2018 - scenariusz DSA 87;
- czas stosowania OZM na podstawie funkcji czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) oraz PFS/OS na podstawie badania AURA3 - scenariusz DSA 22;

Szczegółowy wyniki analizy deterministycznej (wraz z diagramami tornado) znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 4.2.1. oraz 12.4.

### Analiza probabilistyczna

Zakres zmienności dla testowanych parametrów w ramach PSA przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 3.8 „Metody analizy wrażliwości”.

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić

Szczegółowy wyniki analizy probabilistycznej (wraz z wykresami scatter plot) znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 4.2.2.



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6.  Wnioskowaną technologię porównano z chemioterapią – zgodnie ze wskazaniami polskich ekspertów klinicznych, w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia pacjentów z NDRP, z obecną mutacją T790M, najczęściej stosowane są w monoterapii: docetaksel, pemetreksed, gemcytabina, winorebina. Natomiast w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej przedstawiono i wykorzystano wyniki badania Nie 2018, porównującego OZM z terapią dwulekową: docetaksel + bewacyzumab. Dodatkowy komentarz do wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale „5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizach przyjęto 15-letni horyzont analizy (w praktyce dożywności, modelowanie kończy się w momencie, w którym pozostało przy życiu 1,42% kohorty w grupie ozymertynibu oraz 0,02% w grupie chemioterapii). W badaniu Nie 2018 wiek pacjentów w grupie leczonej OZM wynosił 49,4 lata, natomiast w badaniu AURA3 (2 linia) mediana wieku wynosiła już 62 lata. Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Powoduje to, że wyniki analizy są obciążone bardzo znaczną niepewnością. W ramach analizy wrażliwości testowano 10 i 20 letni horyzont analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności stanów zdrowia (bez progresji, progresja choroby) przyjęto na podstawie danych pacjentów leczonych w ramach II linii w badaniach AURA2/IMPRESS. Przyjęte w modelu wartości użyteczności są zbliżone (0,805 w stanie przed progresją choroby oraz 0,715 w stanie po progresji) do odnalezionych przez wnioskodawcę w literaturze badaniach. Różnica (stan przed i po progresji) wag użyteczności wynosząca 0,090 jest wyższa od różnicy policzonej z uśrednionych wag użyteczności obliczonej ze wszystkich odnalezionych przez wnioskodawcę wartości.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<p>Wnioskodawca uwzględniając redukcję użyteczności związaną z zastosowaniem chemioterapii, w rzeczywistości zróżnicował wagi użyteczności dla stanu bez progresji choroby pomiędzy ocenianymi technologiami. Pomimo, że w badaniu Nie 2018 ocenianym OZM stosowanym w 3 linii z chemioterapią, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie jakości życia.</p> <p>W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości z odnalezionych badań: AURA2, AURA3, Jiang 2019, Labbé 2017, LUX Lang 1 (scenariusze DSA 79-84). Dodatkowo testowano korektę wag użyteczności w celu dostosowania danych dla II linii do wartości dla pacjentów leczonych w kolejnych liniach na podstawie wyników badania Shen 2018 (scenariusz DSA 87).</p> <p>zaobserwowano przy korekcie wag użyteczności dla 2 linii do 3 linii leczenia (DSA 87).</p> <p>Dodatkowo przy uwzględnieniu braku redukcji jakości życia w związku z zastosowaniem chemioterapii (DSA 88) oraz uwzględnieniu wag użyteczności na podstawie badania LUX Lang 1 (DSA 82).</p>
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

### Ograniczenia według wnioskodawcy

„Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano: brak badań dotyczących porównania wnioskowanej technologii z analizowanymi schematami chemioterapii (tylko dane dotyczące bardziej skutecznych schematów chemioterapii); brak dojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego uczestników badania Nie i wsp. 2018 oraz obecność efektu cross-over w tym badaniu.

Niemniej jednak nawet przy obecności ww. ograniczeń wyniki niniejszego modelu były zbliżone do wyników uwzględniających odrębne źródła informacji na temat PFS i OS wnioskowanej technologii i komparatora. Co więcej wykorzystanie dostępnych danych miało charakter konserwatywny, zawyżający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, gdyż wykorzystano dane kliniczne komparatora bez korekty efektu cross-over (brak możliwości wprowadzenia tej korekty ze względu na brak dostępu do danych pacjentów z badania niesponsorowanego przez AstraZeneca) oraz dotyczące komparatora (bewacyzumab + docetaksel) o prawdopodobnie wyższej skuteczności klinicznej niż schematy monoterapii aktualnie stosowane w analizowanym wskazaniu.

Do ograniczeń należy również zaliczyć modelowanie wypadkowego efektu komparatora (różne schematy monoterapii jednocześnie) na podstawie dostępnych danych. Niemniej jednak wszystkie dostępne informacje pozwalają stwierdzić, że najbardziej wiarygodnym założeniem wydaje się być przyjęcie takich samych efektów wszystkich schematów chemioterapii w analizowanym wskazaniu.

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z leczeniem NDRP w Polsce, w szczególności brakuje informacji na temat pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie ozymertynibu w analizowanym wskazaniu. Są to nieliczni pacjenci, u których nie został wdrożony zalecany schemat postępowania onkologicznego w I i/lub II linii leczenia (nieprawidłowa diagnostyka, opóźnienia w dostępie do leczenia czy testu na mutację T790M w genie EGFR). Pacjentów tych cechują więc niezaspokojone potrzeby terapeutyczne, które zgodnie z aktualną wiedzą kliniczną może zaspokoić refundacja ozymertynibu”.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem techniki użyteczności-kosztów. Wybór techniki analitycznej można uznać za poprawny, założenie o wyższości wnioskowanej technologii nad wybranym

komparatorem oparto o wyniki porównania bezpośredniego przedstawionym w badaniu Nie 2018 (patrz. rozdz. 4. Ocena analizy klinicznej).

Szczegółowa ocena wyboru komparatorów została przedstawiona w rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.

Warto jednak zwrócić uwagę, że schemat chemioterapii, którego skuteczność uwzględniono w ramieniu komparatora (bewacyzumab + docetaksel) nie pokrywa się ze schematami, dla których szacowano koszty (monoterapia docetakselem, pemetreksadem, gemcytabiną i winorelbina). W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawca w oparciu o opinię ekspertów, wskazał technologię alternatywną w postaci chemioterapii stosowanej w monoterapii (DOC, PMX, GEM, WIN). Tymczasem w badaniu Nie 2018, stanowiącym źródło danych o skuteczności chemioterapii, stosowana przez pacjentów chemioterapia opierała się na schemacie dwulekowym BEV+DOC.

Brak jest porównania chemioterapii stosowanej w monoterapii ze schematem dwulekowym, pozwalającym ocenić potencjalny efekt implementacji danych o skuteczności komparatora na podstawie chemioterapii dwulekowej z badania Nie 2018. Niemniej jednak wydaje się, że przyjęte przez wnioskodawcę założenie nie powinno mieć znaczącego wpływu na wnioskowanie z analizy. Szczegółowa analiza wpływu porównania się ze schematem dwulekowym zamiast jednolekowym opisano w rozdziale 4.1.4 niniejszego opracowania.

W modelu przyjęto 15-letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. Dane z modelu wnioskodawcy na temat przeżycia pacjentów wykazały, że po 15 latach pozostało przy życiu 1,42% kohorty w grupie ozymertynibu oraz 0,02% w grupie chemioterapii. W analizie ekonomicznej opisanej w publikacji Rui 2020, przyjęto także dożywności horyzont, jednak nie podając dokładnie ile on wyniósł (zdefiniowano go jako śmierć 96% pacjentów w grupie interwencji i kontrolnej).

Niemniej jednak dożywności horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania (patrz także rozdz. 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy).

Zastosowany w analizie model jest modelem typu AUC (ang. *area under the curve*), dla którego podstawową informacją są krzywe Kaplana-Meier dla OS i PFS opublikowane w badaniu Nie w sp. 2018.

Wnioskodawca modelowanie parametryczne przeprowadził w programie R, poprzez testowanie dopasowania różnych modeli przeżycia (wykładniczy, Weibull, Gompertz, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma) do krzywych Kaplana-Meiera dla OS i PFS niezależnie u pacjentów stosujących OZM i CTH. Wybór najlepiej dopasowanego parametrycznego modelu PFS i OS oparto o wartości wag Akaike (obliczony na podstawie parametru AIC skorygowanego o liczbę obserwacji) oraz wizualnego dopasowania. W analizie podstawowej dla krzywych OS dobrano rozkład log-normalny i log-logistyczny (odpowiednio dla OZM i CTH), natomiast dla krzywych PFS dobrano rozkład Weibull i log-normalny (odpowiednio dla OZM i CTH).

W badaniu Nie 2018 pacjenci stosujący CTH mieli możliwość po wystąpieniu progresji przejść na terapię OZM (cross-over) co mogło mieć wpływ na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie przeżycia całkowitego (HR 0,79; 95% CI: 0,38–1,61;  $p = 0,551$ ). Dodatkowo należy podkreślić, że niedojrzałość danych dla OS (nie osiągnięto mediany OS) łącznie z efektem cross-over stanowiło najważniejsze ograniczenie analizy ekonomicznej.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej, a pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu. Wnioskodawca nie przedstawił wariantu analizy wrażliwości wykluczającego parametry dla których nie wykazano istotnej statystycznie różnicy (jakość życia, OS)

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktów leczniczych i komparatora na podstawie AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy

ekonomicznej. Szczegółowy opis ograniczeń do części klinicznej przedstawiono w rozdziale 4.1.3.2 i 4.1.4 niniejszego opracowania.

Podstawowa niepewność modelu łączy się z oceną przeżycia całkowitego oraz wiarygodnością długofalowych efektów stosowania OZM, co opisano w rozdziale 5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.

Dodatkowo ocenę parametrów wejściowych dotyczących użyteczności, kosztów i skuteczności klinicznej przedstawiono odpowiednio w rozdziałach 5.3, 5.1.2 i 5.3.1 niniejszego opracowania.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych przedstawiono w rozdziale „5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości” niniejszego opracowania.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, ocenę konwergencji oraz walidację zewnętrzną. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie do modelu skrajnych wartości wejściowych oraz wartości równoważnych, w celu zbadania powtarzalności uzyskiwanych wyników. W ramach oceny konwergencji dokonano porównania wyników modelu z innymi analizami ekonomicznymi właściwymi dla rozważanego problemu decyzyjnego – odnaleziono 2 publikacje: Rui 2020 i raport oceny dowodów naukowych przeprowadzony w UK na potrzeby aktualizacji wytycznych klinicznych dotyczących stosowania ozymertynibu w leczeniu NDRP z 2019. Natomiast walidacja zewnętrzna polegała na porównaniu prognoz ocenianego modelu z wynikami badań klinicznych dotyczących pacjentów z NDRP po niepowodzeniu stosowania EGFR-TKI (między innymi: Nie 2018, AURA3, AURAex/AURA2). Szczegółowy opis walidacji znajduje się w rozdz. 6 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Kalkulację urzędowej ceny zbytu dla produktu Tagrisso (80 mg) na podstawie art. 13 ust 3 ustawy refundacyjnej (skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej) przedstawiono poniżej. W obliczeniach wykorzystano następujące kategorie kosztowe: koszty badań genetycznych, koszt monitorowania i podania przed progresją dla CTH i OZM, koszt zdarzeń niepożądanych oraz [REDACTED].

UCZ oszacowana [REDACTED]

UCZ dla produktu Tagrisso zgodnie art. 13 ust 3, [REDACTED].

UCZ oszacowana [REDACTED]

Oszacowana na podstawie art. 13 ust 3 UCZ za jedną tabletkę 80 mg produktu Tagrisso wyniosła [REDACTED], podczas gdy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym koszt jednej tabletki 80 mg produktu Tagrisso [REDACTED].

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w III lub kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych

na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim (15-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej ze wspólną).

Zastosowano model typu AUC (ang. *area under the curve*), dla którego podstawową informacją są krzywe Kaplana-Meier dla OS i PFS, opublikowane w badaniu Nie i wsp. 2018.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce chemioterapii jest [redacted] i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY/LYG (o odpowiednio 1/1,29). Oszacowany ICUR dla porównania OZM vs CTH wyniósł [redacted]

**W rozpatrywaniu przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem (badanie Nie 2018 porównuje wnioskowaną technologię z nier refundowanych komparatorem – docetaksel + bewacyzumab).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości [redacted]

- [redacted]
- wartości PFS/OS dla pacjentów stosujących chemioterapię na podstawie badania IMPRESS [redacted]
- korekta wag użyteczności z II linii na poziomie raportowanym w badaniu przekrojowym Shen 2018 [redacted]
- czas stosowania OZM na podstawie funkcji czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) oraz PFS/OS na podstawie badania AURA3 [redacted]

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badania porównującego wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem, brak dojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany OS) oraz obecność efektu cross-over (w badaniu pacjenci stosujący CTH mieli możliwość po wystąpieniu progresji przejść na terapię OZM).



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w III i kolejnych liniach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).”

##### Populacja docelowa

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca NDRP (ang. Non-Small Cell Lung Cancer), z mutacją T790M w genie EGFR, wcześniej poddawani co najmniej 2 liniom systemowego leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu, spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, (opis kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego w rozdziale 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie”).

##### Perspektywa

Płatnika publicznego – NFZ.

##### Horyzont czasowy

Dwuletni.

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, zakładający brak finansowania ze środków publicznych stosowania ozymertynibu w III i kolejnych liniach leczenia NDRP z mutacją T790M w genie EGFR (założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów), stosowanie chemioterapii w monoterapii, tj. docetaksel, pemetreksed, gemcytabina lub winorelbina. W scenariuszu istniejącym analizy podstawowej założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów.
- scenariusz nowy, zakładający finansowanie terapii ozymertynibem we wnioskowanej populacji chorych.

##### Czas stosowania

Uwzględniono stosowanie ozymertynibu do momentu progresji choroby lub zgonu, rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych, a założenia to wnioskodawca przyjął na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTMiT AWA Tagrisso (ozymertynib) nr OT.4351.7.2017 (BIP [037/2017](#)) oraz badania Nie 2018. W badaniu Nie 2018 terapię ozymertynibem przerywano w momencie progresji choroby. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, stosowanie ozymertynibu (w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Wnioskowany program lekowy umożliwia stosowanie ozymertynibu również po progresji choroby a kryterium zakończenia udziału w programie to: „wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1 z wyjątkiem wystąpienia oligoprogresji i jednoczesnej kontroli pozostałych zmian możliwa jest kontynuacja leczenia z wykorzystaniem ozymertynibu po zastosowaniu miejscowego postępowania (radioterapia, chirurgia)”.

W analizie podstawowej oceny długości stosowania porównywanych leków dokonano przy uwzględnieniu przeżycia wolnego od progresji lub zgonu przed progresją (PFS) pomniejszonego o odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych.

Założono stosowanie schematów chemioterapii do zakończenia leczenia, zgonu lub progresji choroby. Długość stosowania opcji terapeutycznych określono na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej:



- ✓ pemetreksed w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli;
- ✓ gemcytabinę w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała podawaną raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 6 cykli;
- ✓ docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała podawany raz na 21-dniowy cykl, przez maksymalnie 4 lub 6 cykli (uwzględniono 5 cykli);
- ✓ winorelbinę w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawaną czterokrotnie w 28-dniowym cyklu, przez maksymalnie 6 cykli.

### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Ozymertynib ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej „1169.0, Ozymertynib”, gdyż rozważana decyzja sprowadza się do rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii objętych refundacją.

### Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania kluczowych parametrów i danych wejściowych uwzględnianych w niniejszej analizie. Dane wejściowe i przyjęte założenia oraz scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości przedstawiono w BIA Wnioskodawcy w rozdziale 2.

### Model

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2016. W analizie wpływu na budżet wykorzystano obliczenia i założenia analizy ekonomicznej.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

W analizie rozpatrywano 3 grupy chorych różniących się schematem leczenia przed potencjalnym zastosowaniem ozymertynibu w III lub kolejnej linii:

- grupa 1. uwzględnia chorych leczonych EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) w I linii leczenia, u których w II linii leczenia zastosowano chemioterapię. Grupa uwzględnia: pacjentów bez testu na T790M po I linii leczenia (test musiałby być wykonany przed III linią) oraz pacjentów z mutacją T790M potwierdzoną po niepowodzeniu leczenia I linii, ale u których w II linii leczenia nie stosowano ozymertynibu, niezależnie od przyczyny.
- grupa 2. uwzględnia chorych po niepowodzeniu EGFR-TKI starszej generacji (erlotynib, gefitynib lub afatynib) stosowanych w II linii leczenia. U tych pacjentów ozymertynib mógłby być zastosowany najwcześniej w III linii leczenia.
- grupa 3. uwzględnia chorych po przebytych co najmniej 2 liniach leczenia, u których dotychczas nie stosowano EGFR-TKI. Grupa uwzględnia chorych, u których ozymertynib byłby pierwszym stosowanym EGFR-TKI (pacjenci stosujący chemioterapię lub inne leki w I i II linii leczenia). Liczebność tej grupy została określona na podstawie opinii ekspertów i liczebności pozostałych grup pacjentów. Eksperti wskazali, że grupa 3. jest najmniej liczna i taki stan kliniczny występuje bardzo rzadko. Przyjęto udział grupy 3 w całej populacji docelowej na poziomie od 0% do 5%, ze średnią z zakresu równą 2,5%.

Liczebność populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przeprowadzono przy uwzględnieniu informacji:

- opublikowanych analiz baz danych NFZ (Uchwała Rady NFZ Nr 4/2017/III, Nr 2/2018/III, Nr 3/2019/III, Nr 6/2020/III) w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia,
- baz danych SMTP uwzględniających stosowanie EGFR-TKI starszych generacji z podziałem na linie leczenia, przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT Xalkori (kryzotylinb) nr OT.4331.6.2017 (BIP [150/2017](#)),
- opinii 4 ekspertów klinicznych z Polski przedstawionych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy,

- wyników badania FLAURA w zakresie rocznego prawdopodobieństwa progresji choroby i zgonu w trakcie stosowania EGFR-TKI starszej generacji,
- wyników badań w zakresie oceny odsetka pozytywnych wyników testu na obecność mutacji T790M w genie EGFR (publikacja Wu 2020, AWA Tagrisso (ozymertynib) nr OT.4351.7.2017 (BIP [037/2017](#)).

Na podstawie danych z badania FLAURA oszacowano roczne prawdopodobieństwo progresji wśród pacjentów żyjących w danym roku, które wyniosło [redacted] (publikacja Miller 1994 i publikacja Fleurence 2007) oraz prawdopodobieństwo progresji lub zgonu przed progresją, które wyniosło [redacted]

Odsetek pozytywnych testów na obecność mutacji T790M po I linii (przed II linią) wynosi [redacted] (i po II linii - przed III linią - również wynosi [redacted]), a założenie to przyjęto na podstawie publikacji Wu 2020, opinii ekspertów, analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu Tagrisso (ozymertynib) nr OT.4351.7.2017 (BIP [037/2017](#)).

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej opisano w BIA wnioskodawcy w rozdziale 2.5.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono charakterystykę wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej i parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości wraz z zakresem zmian. Charakterystykę wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej przedstawiono w BIA wnioskodawcy rozdz. 2.9.

**Tabela 36. Wybrane parametry analizy wrażliwości.**

Parametr		Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

źródło: analiza BIA Wnioskodawcy

### Charakterystyka pacjentów

W analizie uwzględniono dane dostępne z modelu oryginalnego Analizy ekonomicznej, dotyczące charakterystyk pacjentów włączonych do badania AURA3:

- średnia powierzchnia ciała 1,667 m<sup>2</sup>

- średnia masa ciała 61,9 kg.

### Koszty

W analizie wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej. W analizie BIA uwzględniono następujące kategorie kosztowe, które zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej:

- koszty leków,
- koszt podawania/wydawania i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszt pozostałe (koszt BSC, koszt opieki końca życia, koszt badania genetycznego).

Wszystkie dane wejściowe modelu ekonomicznego stanowią parametry analizy wpływu na budżet (z wyłączeniem wag użyteczności). Wartości parametrów zostały szczegółowo przedstawione w BIA wnioskodawcy w rozdz.2.7. oraz w niniejszej analizie ekonomicznej w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu”.

### Udziały w rynku

Wykorzystanie poszczególnych schematów chemioterapii w ramach scenariusza istniejącego (docetaksel [redacted], winorelbina [redacted], pemetreksed [redacted] i gemcytabina [redacted]), ustalono na podstawie opinii ekspertów (BIA Wnioskodawcy rozdział 2.7). Na podstawie opinii ekspertów przyjęto wykorzystanie leku Tagrisso na poziomie [redacted], w 1 i 2 roku.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Liczebność populacji: oszacowania wnioskodawcy

Populacja	Linia leczenia	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (w proponowanym programie lekowym)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant prawdopodobny)

Kategoria kosztów*	[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów*				
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz inkrementalny</b>				

Zródło: analiza BIA wnioskodawcy

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje wydatków płatnika publicznego o w 1 roku oraz w 2. roku odpowiednio: w 2 roku.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z kosztem leku Tagrisso w III i kolejnej linii w wariantcie prawdopodobnym wyniosą w 1 roku refundacji i w 2 roku refundacji.

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym i maksymalnym przedstawiono w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w rodz. 3.2.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział „6.1.2.Dane wejściowe do modelu”
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Uzasadnienie wnioskodawcy: „(...) Ustalono, że ze względu na charakter wnioskowanej technologii (EGFR-TKI najnowszej generacji, refundowany obecnie w II linii leczenia) moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko i na tej podstawie przyjęto, że będzie to okres pierwszych 2 lat obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia. (...)” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.3).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W wariantcie podstawowym udziały w rynku w scenariuszu nowym zostały ustalone na podstawie opinii ekspertów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Na podstawie danych ze strony NFZ, ( <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms">https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms</a> ) liczba pacjentów przyjmujących leki w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w 2018 roku wyniosła 1 629 pacjentów, w tym ozymertynib stosowało 30 pacjentów, natomiast w 2019 r. wyniosła 1450 pacjentów, w tym ozymertynib stosowało 116 pacjentów. Należy podkreślić, że refundację ozymertyn bu w ramach I linii NDRP w programie lekowym rozpoczęto od 1 stycznia 2021 r.  Liczba pacjentów leczonych EGFR-TKI w I linii w wariancie prawdopodobnym wyniosła [redacted], natomiast w II linii wyniosła [redacted].  Według danych przedstawionych przez wnioskodawcę w wariancie prawdopodobnym liczba pacjentów stosujących ozymertyn b w II linii wyniosła [redacted].
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wielkość dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją dla dawki 80 mg wynosi [redacted] w 1 roku oraz [redacted] w 2 roku refundacji., dla dawki 40 mg wynosi [redacted] w 1 roku oraz [redacted] w 2 roku refundacji.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym, a poziom odpłatności będzie bezpłatny dla świadczeniobiorcy, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<u>Uzasadnienie wnioskodawcy:</u> „W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1169.0, Ozymertynib”, gdyż rozważana decyzja sprowadza się do rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii objętych refundacją. Na tej podstawie refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji.” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 2.1)
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały szczegółowo opisane w BIA Wnioskodawcy w rozdziale 3.3.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Struktura modelu wnioskodawcy wydaje się być dostosowana do zapisów wnioskowanego programu lekowego. W analizie wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy ekonomicznej dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Opis modelu wraz z odnalezionymi ograniczeniami przedstawiono w rozdziale 5.1.1. „Opis i struktura modelu wnioskodawcy” oraz 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy”.

Wnioskodawca zakłada, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie, zatem nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy. Produkt leczniczy Tagrisso będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1169.0, Ozymertynib”.

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca NDRP, z mutacją T790M w genie EGFR, wcześniej poddawani co najmniej 2 liniom systemowego leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu, spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Liczebność populacji docelowej wnioskodawca określił na podstawie danych NFZ, danych SMTP, opinii 4 ekspertów klinicznych oraz wyników badania FLAURA

w zakresie rocznego prawdopodobieństwa progresji choroby i zgonu w trakcie stosowania EGFR-TKI starszej generacji, wyników badań w zakresie oceny odsetka pozytywnych wyników testu na obecność mutacji T790M w genie EGFR (publikacja Wu 2020, AWA Tagrisso (ozymertynib) nr OT.4351.7.2017 (BIP [037/2017](#))).

Oszacowana przez wnioskodawcę

Na podstawie danych ze strony NFZ<sup>5</sup>, liczba pacjentów przyjmujących leki w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w 2018 roku wyniosła 1 629 pacjentów, w tym 30 pacjentów stosowało ozymertynib, natomiast w 2019 r. wyniosła 1450 pacjentów, w tym 116 pacjentów stosowało ozymertynib. Należy podkreślić, że refundację ozymertynibu w ramach I linii NDRP w programie lekowym rozpoczęto 1 stycznia 2021 r. Zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, do leczenia ozymertynibem w pierwszej linii kwalifikowani są chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca (mutacja w genie EGFR) lub w drugiej linii kwalifikowani są chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu (mutacja T790M w genie EGFR).

Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję, obecna liczba pacjentów kwalifikujących się we wnioskowanym wskazaniu do leczenia w Polsce w opinii prof. Krawczyka wynosi 15, a według prof. Krzakowskiego wynosi 20, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce zdaniem prof. Krawczyka wynosi 5, a w opinii prof. Krzakowskiego wynosi 30. W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne scenariusze liczebności populacji. Należy podkreślić, że w przypadku uwzględnienia skrajnych wariantów oceny liczebności populacji (wariant maksymalny), (scenariusz SA 02)

Wnioskodawca przyjął odsetek pacjentów testowanych na obecność T790M po I linii (przed II linią) w latach 2020-2022 w zakresie na podstawie opinii ekspertów i założeń wnioskodawcy. Oszacowany przez wnioskodawcę odsetek pacjentów testowanych na obecności mutacji T790M po II linii (przed III linią) wyniósł (BIA Wnioskodawcy tabela 10 rozdział 2.9). Ponadto zdaniem wnioskodawcy zauważalny jest „brak powszechnych testów na obecność mutacji T790M w genie EGFR po II lub kolejnych liniach leczenia.” (BIA Wnioskodawcy rozdział 2.4).

Odsetek pozytywnych testów na obecność mutacji T790M po I linii (przed II linią) wynosi i po II linii (przed III linią) wynosi , a założenie to przyjęto na podstawie publikacji Wu 2020, opinii ekspertów, analizy weryfikacyjnej AOTMiT dla produktu Tagrisso (ozymertynib) nr OT.4351.7.2017 (BIP 037/2017). Przyjęty przez wnioskodawcę w AWA OT.4351.7.2017 odsetek jest i wynosi ~52,5% i jest z opiniami ekspertów, do których zwróciła się wówczas Agencja (50-60%).” Należy podkreślić, że największy wpływ na wzrost wyników analizy wrażliwości względem analizy podstawowej odnotowano w przypadku wariantu uwzględnienia

Wnioskodawca ustalił na podstawie opinii ekspertów wykorzystanie poszczególnych schematów chemioterapii w ramach scenariusza istniejącego (docetaksel , winorelbina , pemetreksed i gemcytabina ), (BIA Wnioskodawcy rozdział 2.7). Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję, aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanej populacji, zdaniem prof. dr hab. n. med. Krawczyka są to: chemioterapia dwulekowa oparta na związkach platyny (aktualnie 40%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 5%); chemioterapia jednym lekiem (pemetreksed lub docetaksel), (aktualnie 40%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 5%); najlepsze leczenie wspomagające - (aktualnie 20%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 15%), natomiast w opinii prof. Krzakowskiego są to: chemioterapia (aktualnie 30%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 5%); leczenie objawowe - (aktualnie 70%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii 5%).

W analizie wnioskodawcy przyjęto wykorzystanie leku Tagrisso na poziomie , w 1 i 2 roku, na podstawie opinii ekspertów. Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję, odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w opinii prof. Krawczyka wynosi 75%, natomiast zdaniem prof. Krzakowskiego wynosi 80%.

<sup>5</sup> Strona internetowa Statystyki NFZ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrukPrograms> (dostęp 02.04.2021 r.)



W scenariuszu istniejącym analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowych założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów. W analizie wrażliwości uwzględniono możliwość stosowania w analizowanym wskazaniu ozymertynibu w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych i przyjęto, że pacjentów takich może być [redacted] (scenariusze SA 86-94). Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę, co najmniej dwóch pacjentów mogło skorzystać z refundowanej terapii ozymertynibem w III i kolejnej linii, ze względu na wydanie dwóch pozytywnych opinii AOTMiT nr OT.422.76.2019 Tagrisso, ozymertynib, tabletki à 80 mg we wskazaniu: rak gruczołowy płuc (ICD-10: C34) - rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových (BIP nr [206/2019](#)) oraz Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii (BIP nr [92/2020](#)), w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL. Jednakże wnioskodawca podał informację, że nie dysponuje informacjami, co do tego, czy pacjenci rzeczywiście rozpoczęli terapię, jak również odnośnie momentu rozpoczęcia terapii ozymertynibem lub jej kontynuacji albo zakończenia u ww. pacjentów, stąd zgodnie ze złożonymi wyjaśnieniami zdaniem wnioskodawcy nie jest możliwe precyzyjne oszacowanie rocznej liczebności populacji w której ozymertynib jest obecnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu.

Czas leczenia ozymertynibem określono według krzywej PFS i zdefiniowano przebiegiem odpowiedniej krzywej Kaplana-Meiera (leczenie trwa do wystąpienia progresji), na podstawie badania Nie 2018. W badaniu Nie 2018 terapię ozymertynibem przerywano w momencie progresji choroby. Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, stosowanie ozymertynibu (w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Wnioskowany program lekowy umożliwia stosowanie ozymertynibu również po progresji choroby a kryterium zakończenia udziału w programie: „wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1 z wyjątkiem wystąpienia oligoprogresji i jednoczesnej kontroli pozostałych zmian możliwa jest kontynuacja leczenia z wykorzystaniem ozymertynibu po zastosowaniu miejscowego postępowania (radioterapia, chirurgia)”.

Występowania zdarzeń pozwalających na kontynuowanie leczenia ozymertynibem po progresji choroby w opinii 1 eksperta może wystąpić [redacted]. W ramach analizy wnioskodawca wspominał o dodatkowych obliczeniach nie ujętych w analizie wrażliwości, gdzie testowano stosowanie OZM po progresji, przyjmując czas leczenia na podstawie funkcji czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) z badania AURA3 przy dodatkowym założeniu, że taka sytuacja będzie dotyczyć [redacted]. W przypadku uwzględnienia kontynuacji leczenia po progresji przez średnio 4,1 miesiąca na podstawie badania AURA3, [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w roku 2. W przypadku skrajnego scenariusza zakładającego stosowanie ozymertynibu po progresji wśród [redacted] przez cały okres życia (tj. do zgonu bez oceny korzyści klinicznych leczenia) zmiana wyników nie przekraczała [redacted] względem wyników analizy podstawowej (BIA wnioskodawcy rozdz. 2.1). W ramach analizy ekonomicznej w scenariuszu „DSA 22” analizy wrażliwości [redacted]

[redacted] (AE Wnioskodawcy rozdz. 3.8). Taki scenariusz nie był testowany w ramach analizy wrażliwości BIA.

W modelu uwzględniono możliwość dalszego leczenia w kolejnych liniach pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. W ramach analizy wrażliwości testowane scenariusze SA 70-73 dotyczyły pacjentów po wystąpieniu progresji: scenariusz SA 69-70 dotyczył zużycia leków po progresji (do zgonu lub zakończenia maksymalnej liczby cykli - modelowanie na podstawie PFS, % zgonów z PF i OS lub średnia długość stosowania przed progresją w grupie kontrolnej), scenariusz SA 71 dotyczył „tylko BSC po progresji”, scenariusz SA 72 „po progresji chemioterapia u wszystkich”.

Czas stosowania komparatora określonego na podstawie przebiegu krzywej PFS jest związany z niepewnością. W ramach analizy wrażliwości w przypadku testowania wariantów SA 50-52 uwzględniających PFS, OS komparatora zaobserwowano [redacted] wyników względem analizy podstawowej.

#### **Ograniczenia wg wnioskodawcy (BIA Wnioskodawcy rozdz. 8):**

- „W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Skutkiem tego przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości uwzględniającą wszystkie newralgiczne założenia modelu.”
- „Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny wielkości analizowanej populacji pacjentów. W ramach analizy wykorzystano dotychczasowe informacje na temat liczebności populacji pacjentów leczonych EGFR-TKI starszej generacji

oraz ozymertynibem (II linia) w Polsce. Pomimo, iż wskazane źródło jest bardziej wiarygodne od danych epidemiologicznych, ponieważ wskazuje realną liczbę pacjentów leczonych w Polsce, ekstrapolacja tych danych nie uwzględnia jednak nieoczekiwanych zdarzeń w obrębie systemu opieki zdrowotnej w Polsce, które mogłyby spowodować drastyczny wzrost liczby pacjentów włączanych do tych programów. Przykładem może być gwałtowny wzrost (tj. większy wzrost niż wynika z ekstrapolacji) częstotliwości przeprowadzania testów genetycznych wśród pacjentów z NDRP w Polsce. Niemniej jednak nic nie wskazuje na możliwość wystąpienia takiego zjawiska, co zostało odzwierciedlone poprzez aktualne wykorzystanie ozymertynibu w II linii leczenia.”

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane szczegółowo w BIA wnioskodawcy w rozdz. 2.9.

**Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości – wybrane scenariusze, w których wyniki**

	Opis scenariusza	rok 1		rok 2	
SA 00	analiza podstawowa				
SA 02	Skrajne scenariusze liczebności populacji (wariant maksymalny)				
SA 05	Odsetek pozytywnych testów na T790M na podstawie opinii ekspertów klinicznych (wariant maksymalny)				
SA 06	Moment włączenia pacjenta do programu (wszyscy na początku roku)				
SA 07	Moment włączenia pacjenta do programu (jednostajnie w trakcie roku)				
SA 11	Obliczenia pomijające refundację ozymertynibu w I linii leczenia (wariant maksymalny)				
SA 48	PFS, OS: AURAex/AURA2 ozymertynib (24 mies.) vs IMPRESS dla komparatora (dopasowane dane)				
SA 49	PFS, OS: AURAex/AURA2 dla ozymertynibu, IMPRESS dla komparatora (naiwne zestawienie)				
SA 50	PFS, OS komparatora na podstawie badania IMPRESS (naiwne zestawienie)				
SA 51	PFS, OS komparatora na podstawie badania Schuler 2015 (naiwne zestawienie)				
SA 52	PFS, OS komparatora na podstawie badania Park 2015 (naiwne zestawienie)				
SA 53	OS: AURAex/AURA2 (24 mies.) vs IMPRESS (dopasowane), PFS: AURA3, wspólna funkcja (AIC)				
SA 54	OS: AURAex/AURA2 (24 mies.) vs IMPRESS (dopasowane), PFS: AURA3, osobne funkcje (AIC)				
SA 55	OS: AURAex/AURA2 (28 mies.) vs IMPRESS (dopasowane), PFS: AURA3, wspólna funkcja (We bull OS)				
SA 56	PFS i OS z analizy Guan 2019 (na podstawie badania Nie 2018) - poprawione parametry funkcji				
SA 57	PFS i OS z analizy weryfikacyjnej AOTMIT AWA Tagrisso (ozymertynib) nr OT.4351.7.2017 (BIP 037/2017), (II linia na podstawie AURA3, Weibull)				

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że

względem analizy podstawowej odnotowano w przypadku wariantów:

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości [redacted] znajdują się w BIA wnioskodawcy w rozdziale 3.3.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w III i kolejnych liniach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).”

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca NDRP, z mutacją T790M w genie EGFR, wcześniej poddawani co najmniej 2 liniom systemowego leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu, spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Oszacowana przez wnioskodawcę [redacted]

[redacted] Na podstawie danych ze strony NFZ<sup>6</sup>, liczba pacjentów przyjmujących leki w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w 2018 roku wyniosła 1 629 pacjentów, w tym 30 pacjentów stosowało ozymertynib, natomiast w 2019 r. wyniosła 1450 pacjentów, w tym 116 pacjentów stosowało ozymertynib. Należy podkreślić, że zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, do leczenia ozymertynibem w pierwszej linii kwalifikowani są chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca (mutacja w genie EGFR) lub w drugiej linii kwalifikowani są chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu (mutacja T790M w genie EGFR).

Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję, obecna liczba pacjentów kwalifikujących się we wnioskowanym wskazaniu do leczenia w Polsce w opinii prof. Krawczyka wynosi 15, a według prof. Krzakowskiego wynosi 20, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce zdaniem prof. Krawczyka wynosi 5, a w opinii prof. Krzakowskiego wynosi 30. W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne scenariusze liczebności populacji. Należy podkreślić, że w przypadku uwzględnienia skrajnych wariantów oceny liczebności populacji (wariant maksymalny), (scenariusz SA 02) [redacted]

<sup>6</sup> Strona internetowa Statystyki NFZ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp 02.04.2021 r.)

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] w 1 roku oraz [redacted] w 2. roku [redacted] odpowiednio: [redacted] w 1 roku [redacted] w 2 roku.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z kosztem leku Tagrisso w III i kolejnej linii w wariantcie prawdopodobnym wyniosą [redacted] w 1 roku refundacji i [redacted] w 2 roku refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że [redacted] względem analizy podstawowej odnotowano w przypadku wariantów [redacted]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w III lub kolejnej linii leczenia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc i mutacją T790M genu EGFR

Szczegółowy opis zaproponowanych rozwiązań znajduje się w AR wnioskodawcy w rozdziale 2.4 i 2.5, natomiast wykaz założeń i parametrów proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych zamieszczono w rozdziale 2.6.

Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej w perspektywie płatnika publicznego, przedstawiono w tabeli poniżej oraz w AR wnioskodawcy w rozdziale 3.

**Tabela 41. Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego [zł].**

Parametr	1 rok	2 rok	Okres 2 lat
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według obliczeń wnioskodawcy w wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania [REDACTED]

Wnioskodawca w analizie racjonalizacyjnej przedstawił rozwiązania, w wyniku [REDACTED]

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Istotną zmianą w proponowanym programie lekowym względem istniejących zapisów programu B.6. wydaje się być możliwość kontynuowania leczenia ozymertynibem w przypadku wystąpienia oligoprogresji, po zastosowaniu leczenia miejscowego. Oligoprogresja zwykle definiowana jest jako progresja w ograniczonej liczbie zmian (pojedynczej lub kilku) przy jednoczesnej odpowiedzi na leczenie (kontrola) w pozostałych miejscach<sup>7,8,9</sup>. Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2019 dopuszcza się kontynuowanie leczenia z zastosowaniem TKI EGFR przy równoczesnym wdrożeniu leczenia miejscowego w przypadku wystąpienia pojedynczych przerzutów w jednym narządzie z jednoczesną odpowiedzią w pozostałych ogniskach nowotworu. Podobne podejście rekomendowane jest również przez większość zagranicznych instytucji, według których kontynuacja terapii w razie progresji jest możliwa pod warunkiem możliwości zastosowania leczenia miejscowego oraz widocznej korzyści klinicznej ze stosowanego leczenia. Szczegółowe omówienie znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela 42. Omówienie wybranych zapisów proponowanego programu lekowego**

Zapisy proponowanego programu	Komentarz
Czas leczenia w programie/ Kryteria wyłączenia	
<p><b>Czas leczenia:</b></p> <p>1.1.2. Stosowanie ozymertynibu (w ramach trzeciej i kolejnych linii leczenia) jest prowadzone <b>do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych</b> uniemożliwiających kontynuację leczenia</p> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <p>1.1. Wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub/i obrazowym ocenionej według kryteriów skali RECIST 1.1. <b>z wyjątkiem wystąpienia oligoprogresji i jednoczesnej kontroli pozostałych zmian możliwa jest kontynuacja leczenia z wykorzystaniem ozymertynibu po zastosowaniu miejscowego postępowania (radioterapia, chirurgia).</b></p>	<p>➤ <b>Zapisy ChPL Tagrisso</b></p> <p><b>Dawkowanie</b> Zalecana dawka ozymertynibu wynosi 80 mg przyjmowanego raz na dobę <b>do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</b></p> <p><b>Badania rejestracyjne</b> Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Tagrisso, pacjenci uczestniczący w badaniach rejestracyjnych FLAURA oraz AURA 3 otrzymywali ozymertynib do czasu wystąpienia nietolerancji leczenia lub <b>stwierdzenia przez badacza, że pacjent nie odnosi już korzyści klinicznej z leczenia.</b></p> <p>Także w przypadku dodatkowych badań jednoramiennych AURA 2 i AURAext protokół dopuszczał stosowanie ozymertynibu <b>po progresji, gdy w ocenie badacza leczenie nadal przynosiło korzyści kliniczne</b> (patrz rozdz. 4.1.3.). Z publikacji Ahn 2019 wynika, że wśród 301 pacjentów z progresją choroby, 221 chorych (73%) kontynuowało terapię ozymertynibem przez &gt;7 dni, przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 4,4 miesiące.</p> <p>➤ <b>Dodatkowe dane kliniczne</b> W ramach wyszukiwania wnioskodawca odnalazł badanie retrospektywne <b>Schmid 2019</b>, którego celem była analiza schematu nawrotów choroby u pacjentów z NDRP i z mutacją T790M w genie EGFR, którzy poddani byli leczeniu ozymertynibem, a także oszacowanie skuteczności miejscowych i systemowych metod leczenia w czasie oligoprogresji (oligo-PD). Oligoprogresję definiowano jako progresję choroby w obrębie ≤5 zmian. Do analizy włączono 50 chorych, wśród których mediana wieku wyniosła 62 lat.</p> <p><b>Wyniki:</b> 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).</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 ablacyjnej (9x radioterapia, 2x zabieg chirurgiczny). Mediana czasu stosowania ozymertynibu po progresji choroby wynosiła 6,7 miesięcy w przypadku oligo-PD.</p> <p>➤ <b>Wytyczne kliniczne</b></p>

<sup>7</sup> Palma DA, Salama JK, Lo SS, et al. The oligometastatic state — separating truth from wishful thinking. Nat Rev Clin Oncol. 2014; 11(9): 549–557.

<sup>8</sup> Foster C et al. Definition, Biology, and History of Oligometastatic and Oligoprogressive Disease. Cancer J. Mar/Apr 2020;26(2):96-99

<sup>9</sup> <https://radiopaedia.org/articles/oligoproggression> (dostęp: 19.04.2021)



Zapisy proponowanego programu	Komentarz
	<p>Również większość odnalezionych wytycznych (PTOK 2019, ESMO 2020, SEOM 2018, AIOM 2019, NCCN 2021, IASLC 2016) wskazuje na możliwość kontynuowania terapii TKI EGFR w przypadku wystąpienia oligoprogresji jeśli utrzymuje się korzyść kliniczna i można zastosować leczenie miejscowe (patrz rozdz. 3.4.1.).</p> <p>➤ <b>Opinie ekspertów klinicznych</b> Ankietowani przez Agencję eksperci nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.</p>

Odnosnie pozostałych zapisów, wnioskowany program lekowy jest generalnie zbieżny z aktualnym programem B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Zidentyfikowano jedynie następujące zmiany:

- W porównaniu do aktualnego programu lekowego B.6., kryteria kwalifikacji do proponowanego programu nie zawierają warunku wcześniejszego leczenia z zastosowaniem TKI EGFR. Należy zauważyć, że wskazanie rejestracyjne dla Tagrisso nie zawiera takiego zawężenia, natomiast warunkiem udziału w badaniach rejestracyjnych obejmujących ≥II linię leczenia (AURA3, AURA2, AURAext) było wcześniejsze leczenie TKI EGFR (także w badaniu Nie 2018). Zarówno wytyczne kliniczne jak i refundacyjne także odnoszą się do zastosowania ozymertynibu w populacji chorych z mutacją T790M EGFR po uprzednim leczeniu TKI EGFR.
- W kryteriach kwalifikacji dotyczących parametrów czynności układu krwiotwórczego, nerek i wątroby w projekcie programu odstąpiono od wskazania konkretnych wartości (jak w aktualnym programie) na rzecz odwołania do Charakterystyki Produktu Leczniczego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Tagrisso (ozymertynib) we wskazaniu: niedrobnokomórkowy rak płuca z obecnością mutacji T790M w genie EGFR w III i kolejnych liniach leczenia, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.03.2021 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *tagrisso/ osimertinib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji, w tym 5 pozytywnych oraz 1 negatywną. Dodatkowo dwie Agencje (australijska PBAC oraz walijska AWMSG) wstrzymały się od wydania rekomendacji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniu klinicznym przewagę ozymertynibu względem chemioterapii dwulekowej, zwłaszcza w zakresie PFS. Warunkiem większości rekomendacji pozytywnych było wcześniejsze stosowanie TKI EGFR i/lub poprawa efektywności kosztowej. Z kolei stanowisko negatywne wydała irlandzka Agencja NCPE, ale do czasu aż zostanie zapewniona kosztowa efektywność leku.

Warto zwrócić uwagę, że wszystkie odnalezione dokumenty odnoszą się do zasadności zastosowania leku Tagrisso w leczeniu chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po wcześniejszej terapii TKI EGFR, jednak nie wskazuje się w nich konkretnie linii leczenia (z wyjątkiem NICE). Niemniej jednak prawie wszystkie stanowiska zostały wydane głównie w oparciu o badanie AURA3, w ramach którego pacjenci stosowali ozymertynib w drugiej linii leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2018	Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecnością mutacji T790M, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po terapii TKI EGFR	<b>Brak rekomendacji</b>  <u>Uzasadnienie:</u> Agencja zwróciła się do podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o dalsze wyjaśnienie kwestii dotyczących proponowanego instrumentu podziału ryzyka oraz szacowanego zużycie zasobów.
NICE 2020	Leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego NDRP u dorosłych pacjentów z mutacją T790M w genie EGFR	<b>Rekomendacja pozytywna warunkowa:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby po pierwszej linii leczenia z zastosowaniem EGFR-TKI</li> <li>• zapewnienie ozymertyn bu zgodnie z warunkami porozumienia (ang. commercial agreement)</li> </ul> <u>Uzasadnienie:</u> Dowody z badań klinicznych sugerują, że osoby przyjmujące ozymertynib żyją dłużej niż osoby stosujące chemioterapię dwulekową opartą na pochodnych platyny, chociaż istnieje niepewność co do wyników. Ozymertynib spełnia kryteria NICE jako leku przedłużającego życie. Chociaż oszacowania kosztowej efektywności dla ozymertyn bu są niepewne, prawdopodobnie mieszczą się one w zakresie akceptowalnym przez NICE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2017	Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecnością mutacji T790M, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po terapii TKI EGFR	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pod warunkiem poprawy współczynnika efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Znaczna poprawa w zakresie przeżycia wolnego od progresji, która była istotna statystycznie i klinicznie oraz korzystny profil bezpieczeństwa. Na podstawie dostępnych danych nie wykazano ani pogorszenia ani poprawy w zakresie jakości życia. Ozymertyn b nie był kosztowo efektywny względem chemioterapii, dlatego wymagane jest znaczne obniżenie ceny leku.</p> <p>*rekomendacja nie odnosi się wprost do linii leczenia, w której Tagrisso ma być zastosowany</p>
HAS 2017	Pacjenci z NDRP z obecnością mutacji T790M EGFR, nabytą podczas wcześniejszego leczenia z zastosowaniem TKI EGFR.	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ozymertyn b wiąże się z istotną korzyścią oraz niewielką kliniczną wartością dodaną w porównaniu do chemioterapii złożonej z pemetreksedu i pochodnej platyny. Dane kliniczne obejmują pacjentów, u których wystąpiła mutacja T790M EGFR podczas leczenia I rzutu z zastosowaniem TKI EGFR. Wykazano wydłużenie PFS o 5,7 miesiąca względem chemioterapii, natomiast nie wykazano wydłużenia OS. Profil bezpieczeństwa ozymertyn bu jest bardziej korzystny niż dla chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>*wskazanie nie odnosi się wprost do linii leczenia, w której Tagrisso ma być zastosowany, natomiast w treści rekomendacji wspomina się o roli leku jako terapii II rzutu.</p>
NCPE 2018	Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecnością mutacji T790M EGFR	<p><b>Rekomendacja negatywna</b>, chyba że zostanie zapewniona efektywność kosztowa leku względem istniejących terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano dodatkową korzyść w zakresie PFS i pewne dowody na korzyść w zakresie OS, chociaż wielkość efektu dla OS jest bardzo niepewna ze względu na wysoki poziom zmiany leczenia w grupie kontrolnej w głównym badaniu klinicznym. Istnieje bardzo niskie prawdopodobieństwo opłacalności i wysokie prawdopodobieństwo, że ICER znacznie przekracza próg opłacalności względem obecnych metod leczenia.</p> <p>*wskazanie nie odnosi się wprost do linii leczenia, w której Tagrisso ma być zastosowany</p>
SMC 2017	Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecnością mutacji T790M EGFR	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pod warunkiem wcześniejszego stosowania TKI EGFR</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Analiza zbiorcza dwóch jednoramiennych badań II fazy wykazała, że wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie ozymertynibem wynosił 66%. Agencja wzięła także pod uwagę korzyści wynikające z PAS (ang. Patient Access Scheme), który poprawia kosztową efektywność leku.</p> <p>*wskazanie nie odnosi się wprost do linii leczenia, w której Tagrisso ma być zastosowany</p>
AWMSG 2016	Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecnością mutacji T790M EGFR	<p><b>Brak rekomendacji.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Produkt spełnia kryteria wykluczenia z oceny przez AWMSG ze względu na procedowaną ocenę NICE.</p>
G-BA 2017	Leczenie pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z obecnością mutacji T790M EGFR	<p>Ocena korzyści została przeprowadzona w następujących subpopulacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Pacjenci po wstępnym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR, u których chemioterapia cytotoksyczna jest opcją: <u>wykazano znaczną dodatkową korzyść</u></b></li> <li>Pacjenci, u których chemioterapia cytotoksyczna nie jest możliwa: dodatkowa korzyść nie została udowodniona</li> <li>Nieleczeni wcześniej pacjenci z de novo pozytywną mutacją T790M: dodatkowa korzyść nie została udowodniona</li> <li>Pacjenci po wstępnym leczeniu chemioterapią na bazie platyny i de novo pozytywną mutacją T790M: dodatkowa korzyść nie została udowodniona</li> </ul> <p>*wskazanie nie odnosi się wprost do linii leczenia, w której Tagrisso ma być zastosowany</p>

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; NICE - The National Institute for Health and Clinical Excellence; CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS - Haute Autorité de Santé; NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics; SMC - Scottish Medicines Consortium; AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group; G-BA - Der Gemeinsamer Bundesausschuss

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	[Redacted]	■
Belgia	■	[Redacted]	■
Bułgaria	[Redacted]	■	■
Chorwacja	[Redacted]	■	■
Cypr	■	[Redacted]	■
Czechy	■	[Redacted]	■
Dania	■	[Redacted]	■
Estonia	■	[Redacted]	■
Finlandia	■	[Redacted]	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Francja	■	[REDACTED]	■
Grecja	■	[REDACTED]	■
Hiszpania	■	[REDACTED]	■
Holandia	[REDACTED]	■	■
Irlandia	■	[REDACTED]	■
Islandia	■	[REDACTED]	■
Liechtenstein	■	[REDACTED]	■
Litwa	■	[REDACTED]	■
Luksemburg	■	[REDACTED]	■
Łotwa	[REDACTED]	■	■
Malta	[REDACTED]	■	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Niemcy	■	[Redacted]	■
Norwegia	[Redacted]	■	■
Portugalia	[Redacted]	■	■
Rumunia	[Redacted]	■	■
Słowacja	■	[Redacted]	■
Słowenia	[Redacted]	■	■
Szwajcaria	■	[Redacted]	■
Szwecja	■	[Redacted]	■
Węgry	[Redacted]	■	■
Wielka Brytania	■	[Redacted]	■
		[Redacted]	■
Włochy	[Redacted]	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tagrisso jest finansowany [Redacted]



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.02.2021 r., znak PLR.4500.1441.2020.10.PB, PLR.4500.1442.2020.10.PB (data wpływu do AOTMiT 25.02.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 80 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012065**
- **Tagrisso (ozymertynib), tabletki powlekane, 40 mg, 30, tabl., kod EAN: 05000456012058**

### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia chorych z NDRP z **obecnością mutacji T790M EGFR w III i kolejnych liniach leczenia** i jest **rozszerzeniem** obecnych zapisów programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”<sup>10</sup>.

Według informacji zawartych w uzasadnieniu do wniosku refundacyjnego oraz w analizach HTA wnioskodawcy, niniejszy wniosek procedowany jest m.in. w wyniku wezwania Ministra Zdrowia w związku z pozytywnymi opiniami Agencji dla zastosowania ozymertynibu w analizowanym wskazaniu w ramach RDTL (rozdz. 3.1.1.3.).

Według wytycznych praktyki klinicznej standardem postępowania u chorych z NDRP z obecnością mutacji w genie EGFR jest podanie w ramach I linii TKI EGFR. W przypadku progresji po zastosowaniu TKI EGFR 1. lub 2. generacji (erlotynib, gefitynib, afatynib) zaleca się przeprowadzenie testu na obecność mutacji T790M. Jeżeli obecność mutacji T790M zostanie potwierdzona, należy wdrożyć leczenie ozymertynibem (szerzej opisano w rozdz. 3.4.). **Eksperci ankietowani przez Agencję wskazali na kilka sytuacji, w których chory z obecnością mutacji T790M EGFR mógł nie otrzymać leczenia ozymertynibem w schemacie zgodnym z wytycznymi, tj. przed III linią leczenia, jednocześnie podkreślając że są to rzadkie sytuacje:**

- brak dostępu do programu lekowego;
- brak możliwości wykonania badania stanu genu EGFR;
- ujemny wynik testu z krwi obwodowej na obecność T790M (niska czułość) przy braku możliwości pobrania materiału z guza po progresji na terapii I linii za pomocą TKI EGFR 1. lub 2. generacji;
- nawrót choroby u pacjentów, którzy otrzymali dwie linie leczenia zanim ozymertynib został objęty refundacją w programie lekowym.

Warto zauważyć, że **wskazanie rejestracyjne dotyczące leczenia pacjentów z mutacją T790M nie zawiera ograniczenia do konkretnej linii leczenia**. W związku z tym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### Problem zdrowotny

Terminem rak płuca (kod C34 według klasyfikacji ICD-10) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Do typowych objawów nowotworów klatki piersiowej należy ograniczenie wydolności oddechowej lub duszność, ból w klatce piersiowej, krwioplucie lub częste zapalenia płuc.

Substytucja T790M genu EGFR jest związana z niską wrażliwością komórek nowotworowych na działanie odwracalnych TKI EGFR i przypuszcza się, że jej obecność jest odpowiedzialna za większość progresji obserwowanych w trakcie terapii tymi lekami. Pierwotnie, przed leczeniem TKI EGFR mutację tą wykrywa się u 1–5% chorych na NDRP. Natomiast u chorych progresujących po początkowo skutecznej terapii TKI EGFR, obecność tej mutacji stwierdza się u 50–80% chorych.

Ogółem 5 lat przeżywa ~10% chorych, u których rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca (operowanych i nieoperowanych łącznie). Odsetek 5-letnich przeżyć po doszczętej resekcji raka niedrobnokomórkowego w stopniach I, II i IIIA wynosi odpowiednio 60–80%, 40–50% i 15–25%, a u chorych w stopniu III otrzymujących radio(chemio)terapię ~20%. W stopniu IV mediana czasu przeżycia nie przekracza roku.

<sup>10</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.

## Alternatywne technologie medyczne

Chemioterapia - najczęściej stosowane schematy to monoterapia pemetreksedem [REDACTED], gemcytabiną [REDACTED], docetakselem [REDACTED] i winorelbiną [REDACTED] – wybór na podstawie konsultacji z ekspertami. Dodatkowo wskazano na możliwość zastosowania dwulekowej chemioterapii opartej na platynie. W opinii Agencji, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów, wybór technologii alternatywnej można uznać za poprawny.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była 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*).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło m.in. dwa pierwotne badania z randomizacją: Nie 2018 oraz AURA3, a także dwa badania jednoramienne: AURA2 i AURAext.

- **Nie 2018** – randomizowane badanie kliniczne III fazy, porównujące ozymertynib z docetakselem w skojarzeniu z bewacyzumabem w III linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie *EGFR* (pacjenci po niepowodzeniu dwóch wcześniejszych terapii w schemacie TKI *EGFR* → chemioterapia lub chemioterapia → TKI *EGFR*);
- **AURA3** – randomizowane badanie kliniczne III fazy, porównujące ozymertynib względem chemioterapii dwulekowej z zastosowaniem pochodnych platyny (pemetreksed + cisplatyna/karboplatyna) w II linii leczenia. Do badania kwalifikowano chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M *EGFR* z niepowodzeniem podczas lub po zastosowaniu inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) *EGFR*;
- **AURA2 i AURAext** – analiza zbiorcza dwóch jednoramiennych badań klinicznych II fazy, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w leczeniu chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją T790M *EGFR*, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem jednej lub więcej terapii, obejmującej stosowanie TKI *EGFR*. Trzydzieści jeden procent (31%) pacjentów otrzymywało uprzednio 1 linię leczenia (tylko leczenie z zastosowaniem TKI *EGFR*), zaś 69% pacjentów otrzymało uprzednio 2 lub więcej linii leczenia. Wyniki prezentowane były z wyszczególnieniem dwóch kohort: II linia leczenia oraz ≥III linia leczenia.

**Badanie AURA3 odnosi się do zastosowania ozymertynibu w II linii leczenia, tj. w linii wcześniejszej niż wnioskowane wskazanie. Ponadto badanie to stanowiło podstawę oceny produktu leczniczego Tagrisso w 2017 r. Mając na uwadze powyższe, odstąpiono od przedstawiania badania AURA3 w niniejszej analizie.**

## Wyniki

### Przeżycie wolne od progresji

#### ➤ Nie 2018:

W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim w badaniu Nie 2018 było przeżycie wolne od progresji choroby, wykazano, że stosowanie ozymertynibu względem schematu docetaksel i bewacyzumab wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS o 7,25 miesiąca. Mediany PFS w porównywanych ramionach wyniosły odpowiednio 10,20 miesięcy oraz 2,95 miesiące, zaś związana z tym redukcja ryzyka progresji lub zgonu wyniosła 77% (HR=0,23; 95%CI:0,12; 0,38).

#### ➤ AURA2, AURAext:

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupie ≥III linia leczenia badań AURA2 i AURAext wyniosła 11,0 miesięcy i była wyższa niż mediana PFS oszacowana dla subpopulacji II linia leczenia (9,7 miesiąca) oraz dla populacji ogólnej (9,9 miesiąca).

### Przeżycie całkowite

#### ➤ Nie 2018:

Obserwowane różnice w zakresie czasu przeżycia całkowitego nie były istotne statystycznie (HR=0,79; 95%CI: 0,38;1,61). Autorzy publikacji Nie 2018 wskazali, że w analizowanych ramionach mediana OS nie została osiągnięta, podając jednocześnie wartości median OS wynoszące 15,65 miesięcy oraz 15,29 miesięcy odpowiednio w grupie ozymertynibu i docetakselu + bewacyzumab.

Jak podają autorzy publikacji Nie 2018, wynik z zakresu OS może być zakłócony przez efekt przejścia pacjentów z progresją choroby w trakcie leczenia docetakselem i bewacyzumabem do grupy ozymertynibu (**cross-over**).

➤ AURA2, AURAext:

W badaniach AURA2 i AURAext mediany czasu przeżycia całkowitego oszacowane dla populacji ogólnej jak i w subpopulacjach wydzielonych ze względu na linię leczenia były zbliżone do siebie i wynosiły: 26,8 miesiący zarówno dla populacji całkowitej jak i dla kohorty ≥III linia oraz 26,5 miesiący dla podgrupy II linia leczenia.

#### Odpowiedź na leczenie

➤ Nie 2018:

W badaniu Nie 2018 wykazano istotną statystycznie przewagę ozymertynibu nad schematem docetaksel + bewacyzumab w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (odpowiednio 61,6% vs. 8,3%; RR=7,4 [95%CI:3,5;16,2]).

➤ AURA2, AURAext:

W badaniach AURA2 i AURAext obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) była pierwszorzędownym punktem końcowym. Analiza zbiorcza tych dwóch badań wykazała, że odsetek pacjentów, którzy uzyskali ORR w ocenie niezależnej komisji wyniósł 66%, przy czym większość chorych uzyskało odpowiedź częściową (64%).

Analiza w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na linię leczenia, w której stosowany był ozymertynib wykazała, że wskaźniki ORR w kohorcie ≥III linia leczenia były zbliżone do wyników uzyskanych w kohorcie II linia leczenia: odpowiednio 69% vs. 73% w badaniu AURA2 oraz 61% vs. 62% w badaniu AURAext.

#### Jakość życia

➤ Nie 2018:

Brak szczegółowych danych dotyczących jakości życia pacjentów. W publikacji źródłowej podano jedynie, że nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi ramionami.

➤ AURA2, AURAext:

W publikacji Ahn 2019 dotyczącej zbiorczej analizy badań AURA2 i AURAext nie przedstawiono wyników z zakresu jakości życia chorych.

Zgodnie z publikacją Goss 2016 dla badania AURA2, u co najmniej trzech czwartych pacjentów stwierdzono poprawę lub stabilizację w zakresie nasilenia kluczowych objawów raka płuca oraz w domenach dotyczących funkcjonowania w 54. tygodniu badania. Symptom, dla którego największy odsetek badanych zgłosił poprawę dotyczył bólu w klatce piersiowej (91%). Jedyną domeną, w zakresie której ponad jedna czwarta chorych raportowała pogorszenie była biegunka (28%).

Również w badaniu AURAext (publikacja Yang 2017) wykazano utrzymującą się poprawę w zakresie kluczowych objawów raka płuca

#### **Analiza bezpieczeństwa**

➤ Nie 2018:

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ozymertynibu były wysypka lub trądzik (35,6%), suchość skóry (28,8%) oraz biegunka (26%) i ich częstość była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 1,4%; 1,4% i 6,9%). Z kolei wśród leczonych docetakselem i bewacyzumabem najczęściej raportowana była anoreksja (86,1%), łysienie (77,8%) oraz nudności (76,4%).

➤ AURA2, AURAext:

Ogółem w badaniach AURA2 i AURAext zdarzenia niepożądane wystąpiły u niemal wszystkich chorych (99%), z czego zdarzenia co najmniej 3. stopnia stanowiły 46%. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: biegunka (49%), wysypka (49%) oraz suchość skóry (36%). Wymienione powyżej zdarzenia były także najczęściej zgłaszane jako te możliwie związane z leczeniem, których odsetek ogółem wyniósł 89%, większość jednak miała łagodne nasilenie (1. lub 2. stopnia).

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w III lub kolejnych liniach leczenia dorosłych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim (15-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej ze wspólną).

Zastosowano model typu AUC (ang. *area under the curve*), dla którego podstawową informacją są krzywe Kaplana-Meier dla OS i PFS, opublikowane w badaniu Nie i wsp. 2018.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ozymertynibu w miejsce chemioterapii jest [redacted] i przynosi **większe korzyści zdrowotne** wyrażone w jednostkach QALY/LYG (o odpowiednio 1/1,29). Oszacowany ICUR dla porównania OZM vs CTH wyniósł [redacted]

**W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem (badanie Nie 2018 porównuje wnioskowaną technologię z nierefundowanym komparatorem – docetaksel + bewacyzumab).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości [redacted]

- opcjonalnych rozkładów OS dla pacjentów stosujących OZM: uogólniona gamma i log-logistyczny [redacted]
- wartości PFS/OS dla pacjentów stosujących chemioterapię na podstawie badania IMPRESS [redacted]
- korekta wag użyteczności z II linii na poziomie raportowanym w badaniu przekrojowym Shen 2018 [redacted]
- czas stosowania OZM na podstawie funkcji czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) oraz PFS/OS na podstawie badania AURA3 [redacted]

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak badania porównującego wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem, brak dojrzałości danych dotyczących przeżycia całkowitego (nie osiągnięto mediany OS) oraz obecność efektu cross-over (w badaniu pacjenci stosujący CTH mieli możliwość po wystąpieniu progresji przejść na terapię OZM).

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy była „ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso (ozymertynib) w III i kolejnych liniach leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).”

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z niedrobnokomórkowym rakiem płuca NDRP, z mutacją T790M w genie EGFR, wcześniej poddawani co najmniej 2 liniom systemowego leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu, spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Oszacowana przez wnioskodawcę [redacted]

Na podstawie danych ze strony NFZ<sup>11</sup>, liczba pacjentów przyjmujących leki w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca” w 2018 roku wyniosła 1 629 pacjentów, w tym 30 pacjentów stosowało ozymertynib, natomiast w 2019 r. wyniosła 1450 pacjentów, w tym 116 pacjentów stosowało ozymertynib. Należy podkreślić, że zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, do leczenia ozymertynibem w pierwszej linii kwalifikowani są chorzy wcześniej nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu płuca (mutacja

<sup>11</sup> Strona internetowa Statystyki NFZ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> (dostęp 02.04.2021 r.)

w genie EGFR) lub w drugiej linii kwalifikowani są chorzy z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia afatynibem, erlotynibem lub gefitynibem stosowanego z powodu zaawansowanego nowotworu (mutacja T790M w genie EGFR).

Zgodnie z opinią ekspertów ankietowanych przez Agencję, obecna liczba pacjentów kwalifikujących się w wnioskowanym wskazaniu do leczenia w Polsce w opinii prof. Krawczyka wynosi 15, a według prof. Krzakowskiego wynosi 20, liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce zdaniem prof. Krawczyka wynosi 5, a w opinii prof. Krzakowskiego wynosi 30. W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne scenariusze liczebności populacji. Należy podkreślić, że w przypadku uwzględnienia skrajnych wariantów oceny liczebności populacji (wariant maksymalny), (scenariusz SA 02) [redacted]

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] w 1 roku oraz [redacted] w 2. roku [redacted] odpowiednio: [redacted] w 1 roku [redacted] w 2 roku.

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z kosztem leku Tagrisso w III i kolejnej linii w wariancie prawdopodobnym wyniosą [redacted] w 1 roku refundacji i [redacted] w 2 roku refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że [redacted] względem analizy podstawowej odnotowano w przypadku wariantów [redacted]

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Istotną zmianą w proponowanym programie lekowym względem istniejących zapisów programu B.6. wydaje się być możliwość kontynuowania leczenia ozymertynibem w przypadku wystąpienia oligoprogresji, po zastosowaniu leczenia miejscowego. Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2019 dopuszcza się kontynuowanie leczenia z zastosowaniem TKI EGFR przy równoczesnym wdrożeniu leczenia miejscowego w przypadku wystąpienia pojedynczych przerzutów w jednym narządzie z jednoczesną odpowiedzią w pozostałych ogniskach nowotworu. Podobne podejście rekomendowane jest również przez większość zagranicznych instytucji, według których kontynuacja terapii w razie progresji jest możliwa pod warunkiem możliwości zastosowania leczenia miejscowego oraz widocznej korzyści klinicznej ze stosowanego leczenia (patrz rozdz. 8).

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji, w tym 5 pozytywnych oraz 1 negatywną. Dodatkowo dwie Agencje (australijska PBAC oraz walijska AWMSG) wstrzymały się od wydania rekomendacji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wykazaną w badaniu klinicznym przewagę ozymertynibu względem chemioterapii dwulekowej, zwłaszcza w zakresie PFS. Warunkiem większości rekomendacji pozytywnych było wcześniejsze stosowanie TKI EGFR i/lub poprawa efektywności kosztowej. Z kolei stanowisko negatywne wydała irlandzka Agencja NCPE, ale do czasu aż zostanie zapewniona kosztowa efektywność leku.

Warto zwrócić uwagę, że wszystkie odnalezione dokumenty odnoszą się do zasadności zastosowania leku Tagrisso w leczeniu chorych z NDRP z obecnością mutacji T790M w genie EGFR po wcześniejszej terapii TKI EGFR, jednak nie wskazuje się w nich konkretnie linii leczenia (z wyjątkiem NICE). Niemniej jednak prawie wszystkie stanowiska zostały wydane głównie w oparciu o badanie AURA3, w ramach którego pacjenci stosowali ozymertynib w drugiej linii leczenia.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>1) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>2) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>3) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p>	Nie	Obliczenia przedstawiono w rozdziale „5.3.4. Obliczenia własne Agencji”
BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).	TAK	Wnioskodawca wyjaśnił, że ma możliwości wyodrębnienia danych dotyczących liczby chorych stosujących wnioskowaną technologię w ramach RDTL.



## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak

Analiza problemu decyzyjnego: brak

Analiza kliniczna: brak

Analiza ekonomiczna: Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej, a pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu. Wnioskodawca nie przedstawił wariantu analizy wrażliwości wykluczającego parametry dla których nie wykazano istotnej statystycznie różnicy (jakość życia, OS).

Analiza wpływu na budżet: brak

## 14. Źródła

Badania pierwotne	
AURA2 i AURAext	Goss G et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2016;17(12): 1643-1652.
	Yang JC et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. <i>J Clin Oncol.</i> 2017;35(12):1288-1296
	Ahn MJ et al. 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. <i>Cancer.</i> 2019;125(6):892-901
Nie 2018	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. <i>Lung Cancer.</i> 2018; 121, 5–11
Rekomendacje kliniczne	
AIOM 2019	Passiglia F, Pilotto S et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. <i>Critical Reviews in Oncology / Hematology</i> 146 (2020) 102858.
ASCO/ OH (CCO) 2021	Hanna N., Robinson A et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. <i>J Clin Oncol.</i> 2021 Mar 20;39(9):1040-1091.
ESMO 2020	Planchard D, Popat S et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee.
IASLC 2016	Tan DSW, Yom SS et al. (2016) The International Association for the Study of Lung Cancer Consensus Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. <i>J Thorac Oncol</i> 11(7):946–963.
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2021 — March 3, 2021.
NICE 2019	Lung cancer: diagnosis and management (NG122). Published: 28 March 2019
PTOK 2019	Krzakowski M, Jassem J et al. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej — edukacja</i> 2019, tom 5, nr 1.
SEOM 2018	Majem M, Juan O et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). <i>Clinical and Translational Oncology</i> (2019) 21:3–17.
Rekomendacje finansowe	
AWMSG 2016	<a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/osimertinib-tagrisso1/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/osimertinib-tagrisso1/</a> (dostęp: 10.03.2021)
CADTH 2017	Final Recommendation for Osimertinib (Tagrisso) for Non-Small Cell Lung Cancer; pERC Meeting: February 16, 2017; pERC Reconsideration Meeting: April 20, 2017 <a href="https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancer-details">https://www.cadth.ca/tagrisso-non-small-cell-lung-cancer-details</a> (dostęp: 10.03.2021)
G-BA 2017	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation). Beschlusstext BAnz AT 28.12.2016 B4. <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/224/#beschluesse">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/224/#beschluesse</a> (dostęp: 10.03.2021)
HAS 2017	Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion. TAGRISSO (osimertinib), tyrosine kinase inhibitor. <i>Oncology Update</i> September 2017 <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/tagrisso_summary_ct15996.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-08/tagrisso_summary_ct15996.pdf</a> (dostęp: 10.03.2021)
NCPE 2018	Cost-effectiveness of osimertinib (Tagrisso) for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). National Centre for Pharmacoeconomics. May 2018. <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/05/NCPE-summary-osimertinib-final-draft.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/05/NCPE-summary-osimertinib-final-draft.pdf</a> (dostęp: 10.03.2021)
NICE 2020	Osimertinib for treating EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (TA653). <i>Technology appraisal guidance.</i> Published: 14 October 2020 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta653">https://www.nice.org.uk/guidance/ta653</a> (dostęp: 10.03.2021)
PBAC 2018	Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting. 7.06 OSIMERTINIB, Tablet, 40mg and 80mg, Tagrisso®, AstraZeneca Pty Ltd. <a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Osimertinib-psd-july-2018">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Osimertinib-psd-july-2018</a> (dostęp: 10.03.2021)
SMC 2017	Osimertinib 40mg and 80mg film-coated tablets (Tagrisso®). SMC No. (1214/17) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/osimertinib-tagrisso-fullsubmission-121417/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/osimertinib-tagrisso-fullsubmission-121417/</a> (dostęp: 10.03.2021)
Pozostałe publikacje	
AWA nr OT.4351.7.2017	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Tagrisso (ozymertynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem ozymertynibu

	(ICD-10 C 34.0)". Analiza weryfikacyjna. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4902-037-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4902-037-2017-zlc</a>
<b>ChPL Tagrisso</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso (ostatnia aktualizacja 10.2020)
<b>Krawczyk 2014</b>	Krawczyk P. Zalecenia metodyczne dotyczące oceny mutacji genu EGFR oraz rearanżacji genu ALK w kwalifikacji chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do terapii ukierunkowanych molekularnie. Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 3: 131–137
<b>Kurishima 2017</b>	Kurishima K et al. A retrospective study of docetaxel and bevacizumab as a second- or later-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. Molecular And Clinical Oncology 7: 131-134, 2017.
<b>OT.422.43.2020</b>	Tagrisso. Rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) z mutacją T790M w genie EGFR w III i kolejnej linii leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6707-92-2020-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6707-92-2020-zlc</a>
<b>Provencio 2021</b>	Provencio M et al. Osimertin b in advanced EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer patients treated within the Special Use Medication Program in Spain: OSIREX-Spanish Lung Cancer Group. BMC Cancer (2021) 21:230
<b>Schmid 2019</b>	Schmid S et al. Patterns of progression on osimertinib in EGFR T790M positive NSCLC: A Swiss cohort study. Lung Cancer. 2019;130: 149–155.
<b>Stratmann 2018</b>	Stratmann, J.A. et al. Efficacy and safety analysis of the German expanded access program of osimertinib in patients with advanced, T790M-positive non-small cell lung cancer. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 144(12): 2457-2463
<b>Wróblewska 2020</b>	Wróblewska M et al. Effectiveness of osimertin b in patients with lung adenocarcinoma in clinical practice — the Expanded Drug Access Program in Poland. Advances in Respiratory Medicine 2020, vol. 88, no. 3, pages 189–196
<b>Xing 2020</b>	Xing L et al. Biomarkers of Osimertinib Response in Patients with Refractory, EGFR-T790M-positive Non-Small Cell Lung Cancer and Central Nervous System Metastases: The APOLLO Study. Clin.Cancer Res., 26(23): 6168-6175.

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR. ██████████. Kraków, listopad 2020.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań. Tagrisso® (ozymertynib) w monoterapii, stosowany w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR. ██████████. Kraków, wrzesień-listopad 2020.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR. ██████████. Kraków, luty 2021.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Tagrisso® (ozymertynib) w trzeciej i kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR. ██████████. Kraków, luty 2021.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Tagrisso® (ozymertynib) w trzeciej lub kolejnych liniach leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M w genie EGFR. ██████████. Wersja 1.0. Kraków, luty 2021.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Tagrisso zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia znak OT.4231.6.2021.IT.4
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”